



HAL
open science

Tumeurs Malignes des Gainés Nerveuses Périphériques (MPNST) des enfants et adolescents en France de 1995 à 2017 : étude multicentrique rétrospective des données cliniques et biologiques issues des protocoles MMT95, NRSTS05 et du registre national des cancers de l'enfant et de l'adolescent

Jordane Thierry Benoît Chaix

► **To cite this version:**

Jordane Thierry Benoît Chaix. Tumeurs Malignes des Gainés Nerveuses Périphériques (MPNST) des enfants et adolescents en France de 1995 à 2017 : étude multicentrique rétrospective des données cliniques et biologiques issues des protocoles MMT95, NRSTS05 et du registre national des cancers de l'enfant et de l'adolescent. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411711

HAL Id: dumas-03411711

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411711>

Submitted on 2 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux

Le 28 octobre 2021 à 18h00

Par Mr CHAIX Jordane, Thierry, Benoit

Né le 27 juin 1989 à Pont-de-Beauvoisin (38)

Tumeurs Malignes des Gaines Nerveuses Périphériques (MPNST)
des enfants et adolescents traités en France de 1995 à 2017 :
Étude multicentrique rétrospective des données cliniques et biologiques
issues des protocoles MMT95, NRSTS05 et du Registre National des Cancers
de l'Enfant et de l'adolescent

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Cécile VÉRITÉ

Rapporteur extérieur :

Madame le Professeur Véronique MINARD

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Stéphane DUCASSOU

Président

Madame le Professeur Véronique MINARD

Rapporteur

Monsieur le Professeur Antoine ITALIANO

Membre

Monsieur le Professeur François LE LOARER

Membre

Monsieur le Professeur Pierre WOLKENSTEIN

Membre

Madame le Docteur Cécile VÉRITÉ

Directeur

Remerciements

Au Président du Jury...

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Service d’Oncologie et Hématologie pédiatriques
Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux
INSERM U1218, Université de Bordeaux

Stéphane, c’est un immense honneur pour moi que tu présides ce jury.

J’ai eu énormément de chance de croiser ta route et d’apprendre à tes côtés.

Je te remercie pour la confiance que tu m’accordes et tout le soutien apporté pour évoluer
dans le monde de l’oncologie pédiatrique.

Nous avons de beaux projets à construire ensemble, j’espère qu’ils pourront se concrétiser !

...A ma directrice de thèse...

Madame le Docteur Cécile VÉRITÉ

Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie et Hématologie Pédiatriques

Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux

Cécile,

J'ai été touché que tu m'appelles ce samedi de septembre pour me proposer de travailler sur ce beau projet et j'ai été ravi de prendre le chemin des MPNST avec toi. La route fut longue et non sans embûches, mais nous y sommes enfin arrivés !!

Je te remercie pour ton aide, tes conseils précieux, les rencontres que nous avons pu faire ensemble autour de ce projet. J'ai adoré partager ton quotidien en hôpital de jour et serai ravi de revenir travailler à tes côtés !

... A mon rapporteur de thèse...

Madame le Professeur Véronique MINARD

Professeur des université – Praticien Hospitalier

Département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent,

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Unité INSERM 1015, Université Paris Saclay

Cher professeur, vous me faites l'honneur de juger mon travail. Vos connaissances et votre reconnaissance dans le domaine des sarcomes de l'enfant fait de vous la meilleure ambassadrice sur le sujet et probablement le meilleur juge de ce travail !

...Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Antoine ITALIANO,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Unité Essais Thérapeutiques et Sarcomes, Institut Bergonié
DITEP, Institut Gustave Roussy
Unité INSERM U1218 – Université de Bordeaux

Cher professeur, vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury. Vos compétences dans le domaine des sarcomes font de vous un membre idéal de ce jury.

Je vous remercie également de m'avoir accueilli pendant six mois dans votre équipe, pour acquérir une expérience solide dans le monde des essais précoces.

Monsieur le Docteur François LE LOARER,

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier
Département d'anatomie pathologique. Institut Bergonié
Unité INSERM U1218, Université de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Les MPNST sont des tumeurs qui hantent les anatomopathologistes, y compris les plus aguerris. Votre expertise sur le sujet est essentielle pour mieux diagnostiquer ces pathologies.

Monsieur le Professeur Pierre WOLKENSTEIN,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Département de dermatologie – Centre national de référence des Neurofibromatoses de type 1
Hôpital Henri Mondor – AP-HP – Créteil
Doyen de la faculté de Santé de Paris Est Créteil.

C'est un immense honneur de vous avoir dans ce jury. Votre expertise reconnue dans le domaine de la neurofibromatose, pathologie étroitement liée aux MPNST, peut nous aider à améliorer la prise en charge des patients atteints. Je vous remercie pour votre aide précieuse pour retrouver les patients de votre centre inclus dans notre étude.

...A ceux sans qui ce travail n'aurait pas pu exister...

Je remercie le **Dr Marie KARANIAN** (Centre Léon Bérard, Lyon) pour avoir accepté de réaliser les relectures anatomopathologiques, et d'avoir pu débiter ce travail malgré les aléas techniques.

Je remercie le **Dr Nadège CORRADINI**, oncologue pédiatre à l'IHOPE (Centre Léon Bérard, Lyon). Merci d'avoir été présente tout au long de ce projet, de nous avoir apporté ton aide et ton soutien aux moments opportuns. J'ai été honoré de te rencontrer et de pouvoir travailler à tes côtés. J'espère que nous collaborerons encore sur de nombreux projets !

Je remercie le **Dr Daniel ORBACH**, oncologue pédiatrie à l'institut Curie pour votre aide précieuse à des moments clés du projet et pour m'avoir prêté un bout de votre bureau pour le recueil des données des patients de l'institut Curie !

Je remercie **Mme Maria MERCHED**, Attachée de Recherche Clinique du service d'oncologie et hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. Je te remercie pour ton aide dans ce projet dont tu as connu la genèse et le point final. Merci d'avoir accepté de remplir la lourde mission d'organiser les envois de matériel et d'avoir réalisé les statistiques. Merci pour tout et bonne continuation dans ta nouvelle vie à l'ISPED !

Je remercie **Mme Aurore CAPELLI**, responsable d'études cliniques et référente de la DRCI pour le département de pédiatrie médicale du CHU de Bordeaux. Je vous remercie pour votre aide dans les méandres administratifs nécessaires à la réussite de ce projet !

Je remercie le **Dr Jacqueline CLAVEL**, le **Dr Brigitte LACOUR** et **Mme Lucie VIGNON** (Registre National des Cancers de l'Enfant) pour leur aide et l'accès aux données du registre.

Je remercie tous les cliniciens, anatomopathologistes, attachés de recherche clinique, secrétaires, internes et autres personnes qui ont œuvré pour participer à ce travail, permettre l'inclusion des patients et aider au recueil des données.

...*Sans oublier...*

Les équipes grenobloises, là où tout a commencé...

Je remercie le *Professeur Daniel Plantaz*, le *Docteur Cécile Bost-Bru*, le *Docteur Julie Arata-Bardet*, le *Docteur Guylhène Bourdat-Michel*, le *Docteur Anne Pagnier* et tous les autres. Vous m'avez ouvert le chemin de la pédiatrie et je vous remercie de m'avoir accompagné et soutenu dans cette voie-là. Je n'oublierai jamais mes quelques mois à l'IHOP puis en PP.

Le début de l'internat, la découverte de Bordeaux et de l'onco-hématologie pédiatrique...

Monsieur le *Pr Yves Pérel*, j'ai eu l'honneur et la chance de vous côtoyer avant que vous ne partiez vers d'autres horizons. Je vous remercie pour m'avoir fait confiance et conforté dans l'idée de poursuivre ma voie dans le domaine de l'oncologie pédiatrique.

Je remercie les *Dr Céline Icher, Julie Tandonnet et Charlotte Jubert* pour leur accompagnement, leur aide et leur confiance lors de mes premiers pas d'interne. C'était un plaisir de travailler avec vous, j'ai hâte de revenir à vos côtés !

Je remercie les *Dr Marie Angoso et Leila El-Gourari* pour leur aide et leurs enseignements du quotidien dans le service.

Je remercie le *Dr Anne Notz-Carrere* pour la confiance accordée et avoir accepté que je rejoigne les équipes du service.

Les services de pédiatrie générale de Périgueux et de Bayonne...

Monsieur le Docteur Pradeaux, j'ai eu un plaisir immense à travailler à vos côtés. Ce semestre à Périgueux à vos côtés était extraordinaire et c'est toujours un plaisir de revenir vous voir.

Je remercie les *Dr Marie Percot-Blondy et Loic Fritsch*. C'était un plaisir de vous avoir rencontré et d'avoir travaillé avec vous.

A l'équipe de pédiatrie de Bayonne, j'ai passé un semestre incroyable avec vous ! J'ai adoré apprendre à vos côtés, avec chacun de vous. Merci au *Dr Leila Lazaro, Dr Philippe Jouvencel, Dr Hélène Langlois Meurinne, Dr Gael Mazeiras, Dr Claudine Cayla-Embarek, Dr Elise Badour, Dr Marie Dubrel, Dr Leire Etchandy, Dr Aurélie Valade, Dr Serge Rivera*.

Une petite pensée toute particulière pour *Charlotte et Anne*. Vous étiez des assistantes du tonnerre ! J'ai été ravi de vous rencontrer et c'est toujours un plaisir de vous revoir, même si c'est plus difficile maintenant avec la distance

L'équipe de la maternité du CHU

C'était un de mes meilleurs semestres d'internat ! Malheureusement, mon choix ne s'est pas porté sur la néonatalogie, mais cela aurait pu...

Merci aux *Dr Olivier Tandonnet, Dr Sophie Cramaregeas, Dr Adeline Robelin et Dr Claire Marie Pilard* pour leurs enseignements dans le service de néonatalogie. Merci à l'équipe de suites de couches, j'ai adoré travailler avec vous. Merci aux *Dr Eric Dumas, Dr Muriel Rébola, Dr Sandrine Roche, Dr Christophe Elleau et Dr Sandra Jalvy*.

A l'équipe de Réanimation pédiatrique

Malheureusement, ce semestre a été raccourci du fait de mon master. Mais j'ai beaucoup apprécié travailler dans votre service. Merci aux *Dr Julie Guichoux, Dr Astrid Botte, Dr Romain Erbani, Dr Paul Nolent, Pr Olivier Brissaud*.

A l'équipe de l'IHOPE

J'ai passé un semestre extraordinaire à Lyon ! Travailler aux côtés de cette belle équipe a été un honneur. Merci aux médecins hématologues : *Pr Yves Bertrand, Dr Kamila Kebaili, Dr Carine Halfon Domenech, Dr Nathalie Garnier, Dr Alexandra Gauthier, Dr Cécile Renard, Dr Marie Ouachée-Chardin*. Ce fut un plaisir de travailler avec vous !

Merci aux médecins oncologues : *Dr Nadège Corradini, Dr Perrine Marec Bérard, Dr Pierre Leblond et Dr Cécile Faure Conter, Dr Amandine Bertrand*. J'ai été honoré de vous rencontrer et de pouvoir me former à vos côtés ! J'espère que nous pourrons travailler ensemble sur de nouveaux projets !

Merci au *Dr Anthony Ceraulo*, pour m'avoir fait faire mes premiers pas dans les essais précoces pédiatriques.

Un grand merci à *Anne Laure, Laura, Sévérine et Timothée* ! Dommage que ce semestre confiné ne nous ait pas permis de faire plus de choses ensemble en dehors du centre !

A l'équipe de l'institut Bergonié

Retourner dans le monde de la médecine adulte n'a pas été une mince affaire ! Merci au *Pr Antoine Italiano* de m'avoir accueilli dans son équipe. Un immense merci au *Dr Camille Mazza et au Dr Mariella Spalato-Ceruso* pour votre aide et ce que j'ai appris à vos côtés ! Merci au *Dr Sophie Cousin* pour sa bienveillance permanente.

Merci au *Dr Maud Toulmonde* d'avoir accepté de me confier une partie de son travail sur les tumeurs osseuses. J'espère que c'est le début d'une collaboration intéressante et essentielle entre oncologues adultes et pédiatres.

Merci au *Dr Laura Haik* et au *Dr Coriolan Lebreton*, pour leur accompagnement dans mon retour chez les adultes.

A l'unité INSERM U1218

Je vous remercie pour ces 10 mois passés ensemble, au labo comme sur zoom ! Merci à **Béatrice Turcq**, **Catherine Sawai**, **Valérie Lagarde**, **Valérie Prouzet Mauléon**, **Bruno Cardinaud**, **Grégoire Cullot**, **Amal Nazaraliev**.

Un merci tout particulier à **Elodie Richard** pour son compagnonnage, son aide précieuse qui a permis le sauvetage de notre travail, pour sa gentillesse et sa bonne humeur ! C'est un plaisir de t'avoir rencontré et d'avoir travaillé avec toi.

Je remercie **toutes les équipes infirmières et soignantes** des services dans lesquels je suis passé. Merci pour votre bienveillance, votre aide au quotidien, votre expérience et vos conseils précieux !

Et encore...

Merci à tous les copains, que j'ai rencontré tout au long de ces études !

Parce que la première année, ça crée des liens. A nos longues heures de révisions dans les salles P1 avec **Cécile**. A nos parties de rigolade avec **Mélanie**. Je sais que tu as trouvé ta voie maintenant.

Parce qu'on fait toujours les meilleures rencontres dans des ascenseurs (et je suis le dernier à pouvoir écrire cette histoire dans une thèse maintenant), aux amis du stage infirmier d'orthopédie qui sont devenus des amis pour la vie. **Guillaume**, qui sera finalement retourné s'installer au 13^{ème} ; **Elodie et Solène**, les inséparables avec qui nous avons partagé tellement de choses. Nos routes se sont désormais séparées aux 2 coins de la France, mais c'est toujours avec le même plaisir que nous nous retrouvons tous, avec vos moitiés respectives, **Véra, Antoine et Matthieu**. Et mêmes vos enfants ! (Enfin juste **Louise** pour l'instant ! En attendant les prochains ;))

Parce que l'associatif crée des liens éternels. A mon pioupiou de toujours, **Florian**. Nous avons partagé de longues heures de travail, de loisir et de vacances ; nos discussions philosophiques me manquent, mais c'est avec un immense plaisir que je te retrouve à chaque fois, comme si nous nous étions quittés la veille. A celle qui m'a poussé au plus haut niveau associatif, **Justine**. Bravo pour tout ce que tu accomplis, je suis fier de ton parcours. A ma petite-pioupioute, **Rose**, merci pour ton sourire et ta bonne humeur éternelle ! A mes copains de corpo pour cette belle année avec vous, **Quentin, Chloé, Cloé, Laurie Mathilde, Maël, Clément, Rachel, Timothée, Lucie, Anne Pauline ...**

A mes copains de l'ANEMF, pour cette année incroyable à vos côtés dans le BN de l'ambiance (et d'honneur): **Pierre**, le best prez/coloc ever, **NJ** la gardienne du trésor, **Paupau** l'étourdie, **Marine**

l'internationale, **Tania** l'éternelle joie de vivre, **Benji** roi de la démomed, **Yann** le dernier descendant de l'île de Pâques, **Daim** ma plus belle rencontre de cette année-là, **Julien**, **Lauren**, **Thibouf** et les autres.

Merci à **Chloé Taktak** d'avoir été notre maman et d'être restée une amie fidèle ! La distance nous sépare maintenant mais j'ai toujours beaucoup de plaisir à venir te voir à Lille.

A tous les associatifs que j'ai pu rencontrer, jeunes et moins jeunes ! Merci de faire vivre les associations et de vous battre pour améliorer les conditions de vie des étudiants.

A ma petite promo de pédiatres bordelais. Merci à notre maman **Mathilde** de toujours veiller sur nous (tu vas avoir bien à faire avec tes deux petites princesses maintenant) ; à **Constance** pour ton soutien sans faille et ton aide dans les derniers préparatifs de la thèse ; à **Isaline** pour ta gentillesse et bienveillance permanente ; à **Joris** mon coréférent et coreprésentant de la gent masculine de la promo ; à **Audrey**, qui oublie toujours sa CB dans sa blouse ; à **Morgane et Mallorie**, que je revois toujours avec plaisir ; à **Candice**, pour m'avoir accueilli aux conférences d'internat à tes côtés ; à **Marie**, bravo pour ton beau parcours !

Aux autres internes de pédiatrie (ou d'autres spécialités) que j'ai rencontré et qui m'ont accompagné le long de ces 4 années ; **Simon**, **Anthéa**, **Henri**, **Eve**, **Anne**, **Camille**, **Kwami**, **Pierre**, **Agathe M**, **Max**, **Katell**, **Marion**, **Marie-No**, **Chloé**, **Justine**, **Agathe A**, **Lorraine**, **Juliette**, **Estelle**, **Gabriella**, **Angélique**, **Jennifer**, **Pierluigi**, **Jeanne et Léa**. A **Eloise**, mon petit rayon de soleil des SDC et Kangourous !

A mes premiers « internes » découverts lors de mes remplacements périgourdiens du confinement : **Sanaba**, **Raphael**, **Marie Sophie**, **Kenza et Alexandre**. C'était chouette de travailler avec vous.

Merci aux copains de l'internat (et aux copains des copains de l'internat), **Julie**, **Mathilde**, **Thibault**, d'être toujours présentes et dispo pour des sorties ! A mes colocs bayonnais, **Léa et Paul**, pour ces 6 mois riches en nourriture saine et sport !

Je remercie tout particulièrement **Damien**. Tu es une de mes plus belles rencontres de cet internat. Plus qu'un collègue, tu es devenu un véritable ami. Un merci tout particulier à **Cyrielle**, merci pour ta bonne humeur, ton humour. Merci à tous les deux pour les bons moments passés ensemble, à la plage, à Bali ou tout simplement au resto. La team citronnade forever !

A mon amie de toujours, depuis les premiers cours de dessin dans le faubourg, **Marlène**. La distance nous a éloigné, mais c'est toujours avec grand plaisir que je te retrouve à Chambéry ou à la Grange !

...Et enfin...

Je remercie *mes parents*, pour m'avoir toujours soutenu dans tous les projets et tous les chemins de traverse qu'ils ont accepté tout au long de ces études, débutées il y a maintenant 15 ans. Merci pour votre soutien indéfectible, merci pour tout !

Merci à mes frères, *Romain et Sébastien*, pour leur soutien tout au long de ces années. J'espère vous avoir rendu fiers. Merci à *Laury* pour son soutien et son aide à des moments personnels importants. Merci à mes neveux et nièce, *Aymeric, Loan, Eva et Nino*.

A ma marraine, *Odette*. Merci d'avoir toujours été là et de m'avoir toujours soutenu, malgré les épreuves difficiles de la vie. A mon parrain, *Thierry (et Béatrice)*. Merci à tous les 3 pour les bons repas pendant les années grenobloises !

A mes cousines, *Sophie, Laure, Aude, Chloé*, et mes cousins, *Christophe, Ludovic, Axel, Théo*. Une mention spéciale à *Léa*, tu seras la deuxième thésée de la famille, j'ai hâte d'assister à ça, rendez-vous dans 3 ans !

A mes oncles et tantes, *René, Martine, Nicole, Christian, Betty*.

Merci à toi d'avoir été présent toute la fin de mes études, de m'avoir soutenu pendant ces mois difficiles et de continuer à me soutenir dans mes projets. Merci d'être là pour toi et merci pour tout. Maintenant, on va avoir le temps de faire les voyages dont tu rêves ! Merci à *Anthony*.

Un petit câlin à *Pitch*, pour les ronrons du matin pour ne pas oublier de me lever pour travailler !

Une pensée pour ceux qui sont partis trop tôt, et qui auraient souhaité être là. A *Mamie, à Catherine et à Gérard*

Un merci à tous les enfants, les lumières de notre quotidien, même dans les moments les plus difficiles. Leur force fait la nôtre.

SOMMAIRE

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <u>REMERCIEMENTS</u> | III |
| <u>SOMMAIRE</u> | XII |
| <u>LISTE DES ABREVIATIONS</u> | XIV |
| <u>LISTE DES TABLEAUX</u> | XVI |
| <u>LISTE DES FIGURES</u> | XVI |
| <u>INTRODUCTION</u> | - 1 - |
| I. LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES NERVEUSES PERIPHERIQUES | - 2 - |
| A) <i>ÉPIDEMIOLOGIE</i> | - 2 - |
| B) <i>PRESENTATION CLINIQUE</i> | - 3 - |
| C) <i>FACTEURS PRONOSTIQUES</i> | - 3 - |
| D) <i>ASSOCIATION A LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1</i> | - 4 - |
| E) <i>ANATOMOPATHOLOGIE DES MPNST</i> | - 9 - |
| F) <i>TRAITEMENT DES MPNST</i> | - 15 - |
| II. PARTICULARITES DES MPNST A COMPOSANTE HETEROLOGUE DE DIFFERENCIATION RHABDOMYOBLASTIQUE: LES TUMEURS TRITON MALIGNES (MTT) | - 19 - |
| A) <i>HISTOIRE ET DEFINITION</i> | - 19 - |
| B) <i>REVUE DE LA LITTERATURE</i> | - 19 - |
| C) <i>QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</i> | - 20 - |
| D) <i>PROBLEMATIQUES LIEES AUX TUMEURS TRITON MALIGNES</i> | - 20 - |
| E) <i>INTERET DE L'ETUDE DES MTT</i> | - 20 - |
| III. RATIONNEL DU PROJET | - 21 - |
| <u>MATERIEL ET METHODES</u> | - 22 - |
| I. DESIGN DE L'ETUDE ET ASPECTS REGLEMENTAIRES | - 22 - |
| II. PATIENTS DE L'ETUDE | - 22 - |
| A) <i>CRITERES D'INCLUSION</i> | - 22 - |
| B) <i>MMT 95</i> | - 22 - |
| C) <i>NRSTS05</i> | - 23 - |
| D) <i>REGISTRE NATIONAL DES CANCERS DE L'ENFANT (RNCE)</i> | - 23 - |
| E) <i>AUTRES CAS</i> | - 23 - |
| III. RELECTURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE | - 24 - |
| IV. RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES | - 24 - |
| V. CRITERES DE JUGEMENT | - 24 - |
| VI. ANALYSES STATISTIQUES | - 25 - |
| <u>RÉSULTATS</u> | - 26 - |
| I. POPULATION ETUDIEE | - 26 - |
| A) <i>PATIENTS IDENTIFIES ET VERIFICATION DES CRITERES D'INCLUSION</i> | - 26 - |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| B) <i>IMPACT DE LA RELECTURE ANATOMOPATHOLOGIQUE</i> | - 26 - |
| II. CARACTERISTIQUES GLOBALES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE | - 27 - |
| A) <i>CARACTERISTIQUES CLINIQUES GLOBALES</i> | - 27 - |
| B) <i>PARTICULARITES DES FORMES DU NOURRISSON (< 2 ANS)</i> | - 28 - |
| C) <i>DONNEES GLOBALES DE TRAITEMENT DES MPNST</i> | - 28 - |
| D) <i>PARTICULARITES DE PRISE EN CHARGE DES TUMEURS PARA-RACHIDIENNES</i> | - 29 - |
| III. SURVIE GLOBALE ET SURVIE SANS EVENEMENT | - 32 - |
| IV. ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION DES SOUS-GROUPES DE PATIENTS | - 36 - |
| A) <i>IMPACT DU STATUT NF1</i> | - 36 - |
| B) <i>AGE DES PATIENTS</i> | - 36 - |
| C) <i>LOCALISATION TUMORALE</i> | - 38 - |
| D) <i>TAILLE TUMORALE</i> | - 39 - |
| E) <i>STADE IRS</i> | - 40 - |
| F) <i>GRADE FNCLCC</i> | - 41 - |
| G) <i>FACTEURS LIES AU TRAITEMENT</i> | - 41 - |
| H) <i>ANALYSES AJUSTEES</i> | - 44 - |
| V. CARACTERISTIQUES DES RECHUTES CHEZ LES PATIENTS PEDIATRIQUES | - 45 - |
| A) <i>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS</i> | - 45 - |
| B) <i>CARACTERISTIQUES DES RECHUTES</i> | - 45 - |
| C) <i>TRAITEMENT DE 2^{EME} LIGNE ET DEVENIR DES PATIENTS EN RECHUTE DE MPNST</i> | - 47 - |
| VI. CAS PARTICULIER DES TUMEURS TRITON MALIGNES (MTT) | - 48 - |
| A) <i>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE MTT</i> | - 48 - |
| B) <i>ÉTUDE DE LA SURVIE DES PATIENTS AVEC UNE MTT</i> | - 52 - |
| C) <i>FACTEURS PRONOSTIQUES ASSOCIES AUX MTT</i> | - 52 - |

DISCUSSION - 54 -

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| I. RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS ET COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE | - 54 - |
| II. AVENIR DU TRAITEMENT DES PATIENTS PRESENTANT UNE MPNST | - 57 - |
| A) <i>PLACE DU TRAITEMENT NEO-ADJUVANT</i> | - 57 - |
| B) <i>TRAITEMENT CHIRURGICAL</i> | - 58 - |
| C) <i>TRAITEMENT ADJUVANT ET INTERET DE LA RADIOTHERAPIE</i> | - 58 - |
| D) <i>MPNST ET NF1</i> | - 59 - |
| E) <i>STRATIFICATION DES PATIENTS</i> | - 60 - |
| F) <i>PLACE DE LA BIOLOGIE ET ASPECTS THERANOSTIQUES</i> | - 60 - |
| III. DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE | - 60 - |
| IV. PERSPECTIVES | - 62 - |

CONCLUSION - 65 -

BIBLIOGRAPHIE - 66 -

ANNEXES - 71 -

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ANNEXE 1 – FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION DES PATIENTS MAJEURS | - 71 - |
| ANNEXE 2 – FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION DES PATIENTS MINEURS | - 73 - |
| ANNEXE 3 – FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION DES PARENTS DE PATIENTS MINEURS | - 74 - |
| ANNEXE 4 – ACCORD DE TRANSFERT DE DONNEES RNCE / CHU DE BORDEAUX | - 76 - |

LISTE DES ABREVIATIONS

AKT : PKB = Protéine Kinase B

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ANNUBP : Atypical Neurofibromatous Neoplasm of Uncertain Biologic Potential

CCNE2 : Cycline E 2

CDKN2A : Cyclin Dependant Kinase Inhibitor 2A

CGHArray : Array Comparative Genomic Hybridization = Puce d'hybridation comparative génomique

EED : Embryonic Ectoderm Development

EFS : Event-Free Survival (Survie sans événement)

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EpSSG : European pediatric Soft Tissue sarcoma Study Group

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

EZH2 : Enhancer of Zest Homolog 2

FGFR1 : Fibroblast Growth Factor Receptor 1

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

GSF-GETO : Groupe Sarcome France – Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses

H3K27me2/3 : Histone 3 Lysine 27 di/trimethylation (Di/triméthylation de la lysine 27 de l'histone 3)

HPF : High power field (= Champ à fort grossissement)

INI1 : Integrase Interactor 1 (=SMARCB1)

IRM STIR : Imagerie par Résonance Magnétique – Short T1 Inversion Recovery

IRS : Intergroup Rhabdomyosarcoma Study

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MEK (MAPKK) : Mitogen-activated Kinase Kinase

MDM2 : Murine Double Minute 2

MMT : Mesenchymatous malignant tumor (Tumeur mésenchymateuse maligne)

MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques)

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

MTT : Malignant Triton Tumor (Tumeur Triton Maligne)

NF1 : Neurofibromatose de type 1

NGS : Next-Generation Sequencing

NIH : National Institute of Health

NRSTS : Non Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma (Sarcome des tissus mous non rhabdomyosarcome)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall Survival (Survie Globale)

PFS : Progression-Free Survival (Survie sans progression)

PI3K : Phosphatidyl-Inositol – 3 – Kinase

PRC2 : Polycomb Repressor Complex 2

PS100 : Protéine S100

PTEN : Phosphatase and Tensin homolog

RB1 : Protéine du Rétinoblastome 1

RRePS : Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes

RNAseq : Ribonucleic Acid Sequencing

RNCE : Registre National des Cancers de l'Enfant

SEER : Survival, Epidemiology and End Results

SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant

SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

SMARCB1 : SWI/SNF related Matrix Associated Actin-dependent Regulator of Chromatin subfamily B member 1.

SOX10 : SRY-related HMG box 10

STM : Sarcome des Tissus Mous

SUZ12 : Suppressor of Zeste 12

SWI/SNF : SWItch/Sucrose Non Fermentable

TDM : Tomodensitométrie

TP53 : Tumor Protein 53

TEP-TDM : Tomographie par Émission de Position – Tomodensitométrie

VEGF : Vascular Endodermal Growth Factor

WES : Whole Exome Sequencing

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Tableau 1. Grade histologique des sarcomes selon la FNCLCC | - 10 - |
| Tableau 2. Chimiosensibilité des sarcomes selon la philosophie de la SIOP | - 15 - |
| Tableau 3. Groupes de traitement dans le protocole NRSTS05[10] | - 16 - |
| Tableau 4. Classification IRS des sarcomes | - 17 - |
| Tableau 5. Tableau des caractéristiques au diagnostic des patients inclus dans l'étude. | - 30 - |
| Tableau 6. Tableau des caractéristiques de traitements des patients inclus dans l'étude. | - 31 - |
| Tableau 7. Régimes de poly-chimiothérapies utilisés chez les patients inclus dans l'étude. | - 32 - |
| Tableau 8. Synthèse des analyses de survie globale par sous-groupes. | - 34 - |
| Tableau 9. Synthèse des analyses de survie sans événement par sous-groupe. | - 35 - |
| Tableau 10. Tableau d'analyses ajustées des facteurs de risque identifiés au préalable. | - 44 - |
| Tableau 11. Tableau des caractéristiques au diagnostic des patients qui présentent une rechute de MPNST. | - 46 - |
| Tableau 12. Caractéristiques des rechutes de MPNST (Type, prise en charge, survie). | - 47 - |
| Tableau 13. Caractéristiques des patients présentant une tumeur triton maligne (MTT) et comparaison au groupe des patients avec une MPNST classique. | - 50 - |
| Tableau 14. Caractéristiques de traitement des patients présentant une MTT et comparaison au groupe des MPNST classiques. | - 51 - |
| Tableau 15. Analyses multivariées des facteurs pronostiques associés aux MTT. | - 53 - |
| Tableau 16. Comparaison des études existantes sur les MPNST, enfants et adultes. | - 55 - |

LISTE DES FIGURES

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Figure 1. Répartition des principaux sarcomes des tissus mous en fonction de l'âge. | - 1 - |
| Figure 2. Représentation de la micro-délétion NF1. | - 6 - |
| Figure 3. Structure du gène NF1. | - 6 - |
| Figure 4. Rôle de la neurofibromine dans les voies de signalisation cellulaire. | - 7 - |
| Figure 5. Représentation schématique du continuum tumeurs de bas grade - MPNST dans le modèle de la NF1. | - 8 - |
| Figure 6. Exemples de photos de coupes histologiques de MPNST réalisées par le Dr Marie Karanian (Centre Léon Bérard, Lyon). | - 11 - |
| Figure 7. Mécanisme d'action du Polycomb Repressor Complex 2 (PRC2). | - 12 - |
| Figure 8. Flowchart de l'étude | - 26 - |
| Figure 9. Répartition des patients en fonction de l'âge et de leur statut NF1 | - 31 - |
| Figure 10. Survie globale des patients atteints d'une MPNST entre 1995 et 2017. | - 32 - |
| Figure 11. Survie sans événement des patients atteints d'une MPNST entre 1995 et 2017. | - 33 - |
| Figure 12. Survie des sous-groupes de patients avec et sans NF1. | - 36 - |
| Figure 13. Courbes de survie en fonction de l'âge des patients. | - 37 - |
| Figure 14. Courbes de survie en fonction de l'âge des patients (limite fixée à 14 ans) | - 37 - |
| Figure 15. Courbe de survie en fonction de la localisation tumorale. | - 38 - |
| Figure 16. Courbes de survie en fonction de la taille tumorale (limite 5cm). | - 39 - |
| Figure 17. Courbes de survie en fonction de la taille tumorale (limite 10cm) | - 39 - |
| Figure 18. Courbes de survie en fonction du stade IRS. | - 40 - |
| Figure 19. Courbes de survie en fonction du grade FNCLCC. | - 41 - |
| Figure 20. Courbes de survie en fonction de la qualité de résection tumorale à la chirurgie première. | - 42 - |
| Figure 21. Courbes de survie en fonction du traitement adjuvant reçu. | - 43 - |
| Figure 22. Courbes de survie en fonction de l'utilisation ou non de radiothérapie. | - 43 - |
| Figure 23. Courbes de survie des patients selon le type histologique (MTT ou MPNST). | - 52 - |

INTRODUCTION

Les cancers des enfants et adolescents sont des pathologies rares. En France, il est recensé chaque année environ 2000 nouveaux cas de cancers entre 0 et 15 ans et 900 cas entre 15 et 19 ans. Les cancers pédiatriques représentent environ 0,5 à 0,7% de tous les cancers (1)(2). La survie globale à 5 ans est de 82,8%, tous diagnostics confondus, mais peut être très différente selon l'âge et la pathologie (3). La majorité des cancers pédiatriques survenant avant l'âge de 18 ans sont les hémopathies malignes (30%) (leucémies aiguës 29%, lymphomes 10,3%), suivies par les tumeurs cérébrales (24,9%)(3).

Les cancers pédiatriques sont très majoritairement sporadiques. Il existe des syndromes de prédisposition génétique (neurofibromatose de type 1, maladie de Von Hippel Lindau, syndrome de Wiedemann-Beckwith, trisomie 21, syndrome de Li Fraumeni...), dont la proportion avoisine les 10% des cas, ce qui semble à ce jour être l'estimation la plus fiable. (4).

Les sarcomes des tissus mous et extra-osseux (STM) sont une grande famille de tumeurs rares, dont les origines cellulaires, la biologie et l'histologie peuvent varier selon le type tumoral (5). L'incidence est de 2 à 3 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Ils représentent moins de 1% des tumeurs malignes et 2% des décès liés au cancer. Ils peuvent survenir à tous les âges (**Figure 1**).

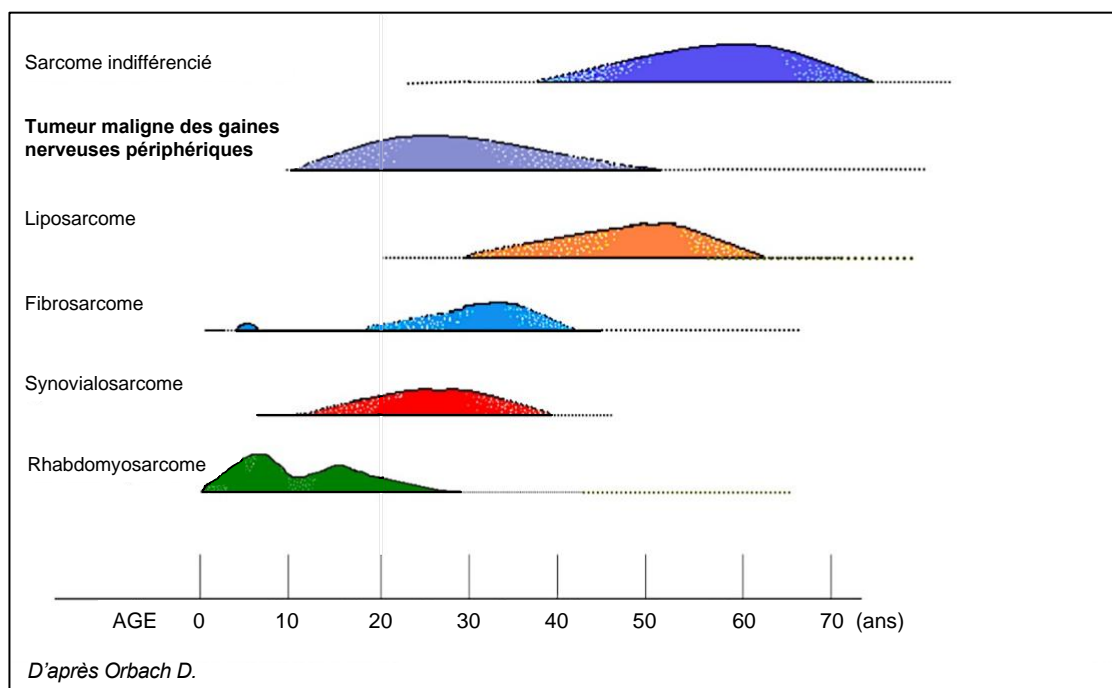


Figure 1. Répartition des principaux sarcomes des tissus mous en fonction de l'âge.

En pédiatrie, 6,3% des cancers sont des sarcomes des tissus mous, dont 55% sont des rhabdomyosarcomes (tumeurs malignes des muscles striés) (3). Les sarcomes des tissus mous non-rhabdomyosarcomes (NRSTS) représentent ainsi 3% de la totalité des cancers pédiatriques et forment un groupe de tumeurs très hétérogènes et variées.

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques font partie de cette famille des sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomes (6). Il s'agit donc de tumeurs de survenue exceptionnelle chez l'enfant et l'adolescent (environ 0,2% des cancers < 15 ans et 0,45% des cancers entre 15 et 19ans)(7), ce qui en fait un groupe encore peu connu à l'heure actuelle.

I. Les Tumeurs Malignes des Gaines Nerveuses Périphériques

a) Épidémiologie

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) sont un sous-type rare de sarcome des tissus mous. Les entités autrefois nommées « Schwannome malin », « Neurofibrosarcome » ou encore « Sarcomes neurogéniques » sont désormais regroupées sous le terme de MPNST.

Elles représentent environ 5% des cas de sarcomes des tissus mous (6). Les MPNST touchent principalement les adultes mais peuvent également se rencontrer dans la population pédiatrique. L'incidence des MPNST est de 0,001% en population générale, et 10 à 20% des cas apparaissent avant l'âge de 20 ans (8).

D'après l'analyse de la base de données américaine SEER (Survival, Epidemiology, and End Results), 14% des 1182 cas de MPNST concernaient des sujets âgés de moins de 18 ans (8). Il s'agit du 2^{ème} sarcome des tissus mous non rhabdomyosarcome, après les synoviosarcomes, chez l'enfant et l'adolescent (**Figure 1**). Une nouvelle classification de la SEER (7), réalisée à partir des données des patients suivis entre 2004 et 2017 dans leur registre, a été développée. Les tumeurs des gaines nerveuses font partie d'une nouvelle catégorie de tumeurs à part entière, en raison de leur répartition particulière dans la population des enfants et adolescents. Dans cette base de données SEER, 5% des tumeurs des gaines nerveuses surviennent avant 19 ans. Parmi ces tumeurs, la majorité est représentée par les tumeurs bénignes (schwannomes, neurofibromes). Les MPNST sont présentes dans 9,9% des cas chez les sujets de moins de 15 ans et 18,8% des cas chez les 15-19 ans. La population des 15-19 ans présente la proportion de MPNST parmi les tumeurs des gaines nerveuses la plus importante (7).

Le pronostic de ces tumeurs est sombre, y compris lorsqu'elles surviennent avant l'âge de 18 ans, avec alors une survie globale à 5 ans estimée entre 43 et 62% et une survie sans progression à 5 ans entre 29 et 52% (9)(10). Le risque de récurrence est également élevé, d'environ 40% (11).

Les MPNST sont associées dans la moitié des cas à la neurofibromatose de type 1 (NF1), qui est le plus fréquent des syndromes de prédisposition aux cancers chez l'homme (12). Les patients présentant une NF1 ont un risque de développer une MPNST tout au long de leur vie de 8 à 13%, souvent par transformation d'un neurofibrome préexistant (13). Les patients présentant une MPNST dans un contexte de NF1 sont plus jeunes (âge médian de 26 ans) que ceux présentant une tumeur sporadique (âge médian de 62 ans) (13).

Pour le reste des patients, environ 10% développent des MPNST en territoire irradié et 40% présentent des formes sporadiques de MPNST (14).

b) Présentation clinique

Les MPNST sont des tumeurs malignes issues des cellules constituant les gaines des nerfs périphériques (cellules de Schwann, fibroblastes périnerveux, fibroblastes). Elles peuvent toucher l'ensemble des nerfs périphériques, mais atteignent principalement les larges troncs nerveux, incluant le plexus brachial, le plexus sacré et le nerf sciatique (8). Le tableau clinique est marqué par l'apparition de douleurs neuropathiques ou d'une masse palpable. Les régions principalement atteintes sont les extrémités, le tronc et la tête et le cou. La plupart des lésions sont profondes.

Dans 40% des cas, les MPNST se développent sur une tumeur bénigne préexistante (surtout un neurofibrome plexiforme), en particulier chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1.

c) Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques péjoratifs déjà décrits sont la localisation tumorale (avec un moins bon pronostic de l'atteinte de la tête et du cou), le grade tumoral (stade FNCLCC 3), le stade tumoral localement avancé (15), la taille tumorale (> 5cm) (9), le résidu chirurgical (R2) et l'absence de radiothérapie adjuvante (15). L'association à la NF1 comme facteur de mauvais pronostic indépendant a été décrite dans plusieurs études (9)(10) mais n'était pas toujours retrouvée (15)(16)(17)(18).

d) Association à la neurofibromatose de type 1

i. NF1

La neurofibromatose de type 1 est une des maladies génétiques les plus fréquentes, avec une prévalence estimée récemment à 1/4000 et une incidence de 1/2000 naissances (19). La moitié des cas résulte de variants pathologiques *de novo*. Il s'agit d'une maladie génétique systémique associant des manifestations cutanées, neurologiques et orthopédiques. Les patients présentant une NF1 ont également un risque augmenté de cancer. L'espérance de vie des patients NF1 est plus courte de 10-15 ans par rapport à la population générale (19).

Les critères diagnostiques sont anciens et définis par la conférence de consensus NIH de 1988 (20). Les patients doivent présenter au moins 2 critères parmi les suivants :

- Au moins 6 taches « café au lait » de plus de 5mm avant la puberté / de plus de 15mm après la puberté.
- Au moins 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme
- Éphélides des régions axillaires / inguinales
- Gliome des voies optiques
- Au moins 2 nodules de Lisch (hamartomes de l'iris)
- Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde ou un amincissement du cortex d'un os long, avec ou sans pseudarthrose
- 1 apparenté au premier degré (parents, frères/sœurs, enfants) atteint de NF1 selon les mêmes critères.

Il existe des particularités pédiatriques. En effet, 50% des enfants âgés de moins de 2 ans porteurs d'une NF1 ne présentent qu'un seul critère NIH, ce qui conduit à un retard diagnostique. Par la suite, 80% des enfants âgés de plus de 8 ans et 100% des patients âgés de plus de 20 ans atteints présentent au moins 2 critères NIH.

D'autres signes cliniques peuvent orienter vers le diagnostic chez les enfants plus jeunes comme la présence de xanthogranulomes juvéniles, de *nævus anemicus* ou l'identification d'objets brillants non identifiés (OBNI) à l'IRM cérébrale.

Le diagnostic de NF1 est avant tout clinique. Le diagnostic génétique peut être proposé aux enfants jeunes ne présentant pas les critères typiques, afin de faire le diagnostic précocement et d'organiser le suivi.

ii. *Corrélation génotype/phénotype dans la NF1*

La NF1 est causée par une mutation du gène suppresseur de tumeur *NF1*, situé sur le bras long du chromosome 17, au locus 17q11.2. Ce gène code pour une protéine appelée neurofibromine.

Les mutations du gène *NF1* sont nombreuses. Il ne semble pas exister de corrélation génotype/phénotype, à l'exception des délétions emportant la totalité du gène *NF1* et d'un nombre variable de gènes adjacents (dont *SUZ12*) et survenant dans 10-15% des cas. Il s'agit alors d'une « micro-délétion *NF1* », associée à une maladie plus sévère et un risque élevé de MPNST (21) (**Figure 2**).

Des mutations au niveau des codons 844-848 du Domaine Riche en Cystéine-Sérine (CSRD) (22) ou au niveau de Domaine relié au GAP (GRD)(23) semblent responsables d'un risque tumoral accru et de l'apparition plus fréquente de neurofibromes plexiformes (**Figure 3**).

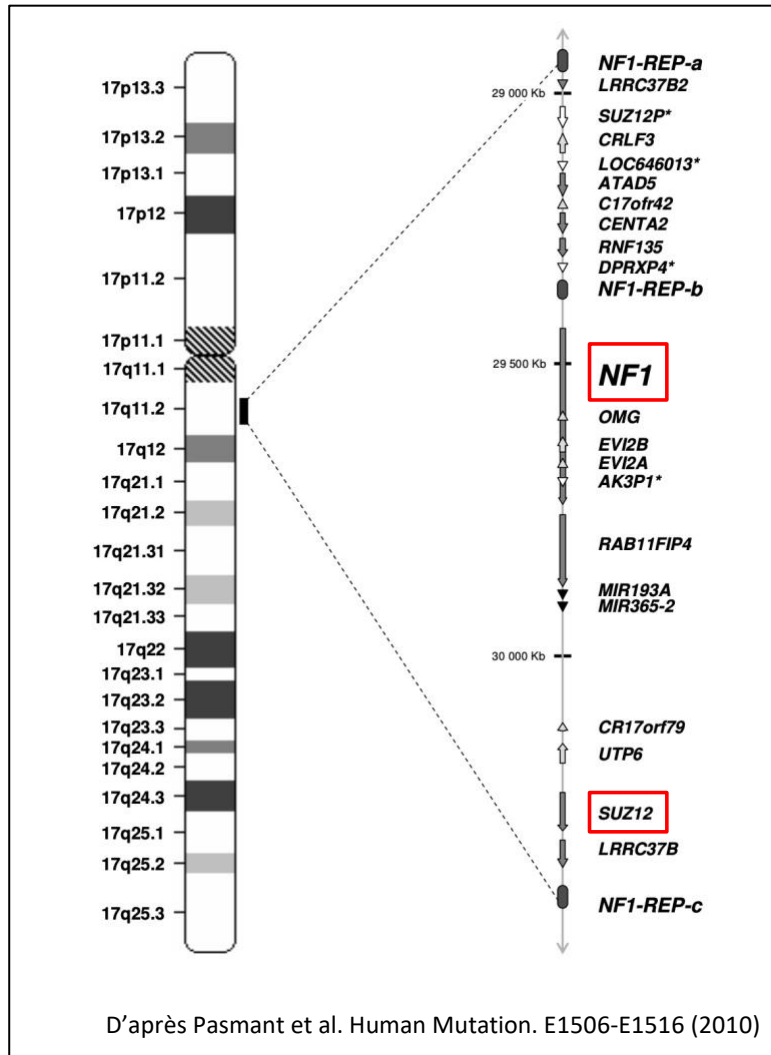


Figure 2. Représentation de la micro-délétion NF1.

Le chromosome 17 entier est représenté à gauche de la figure. La portion du chromosome représentée à droite, située au niveau du locus 17q11.2 correspond à la zone emportée lors d'une micro-délétion NF1. En rouge sont encadrés le gène NF1, intégralement délété, et le gène SUZ12, impliqué dans la tumorigenèse des MPNST. Cette micro-délétion NF1 est responsable d'un phénotype plus sévère de la neurofibromatose de type 1 du patient atteint, avec un risque plus important de développer des tumeurs malignes.

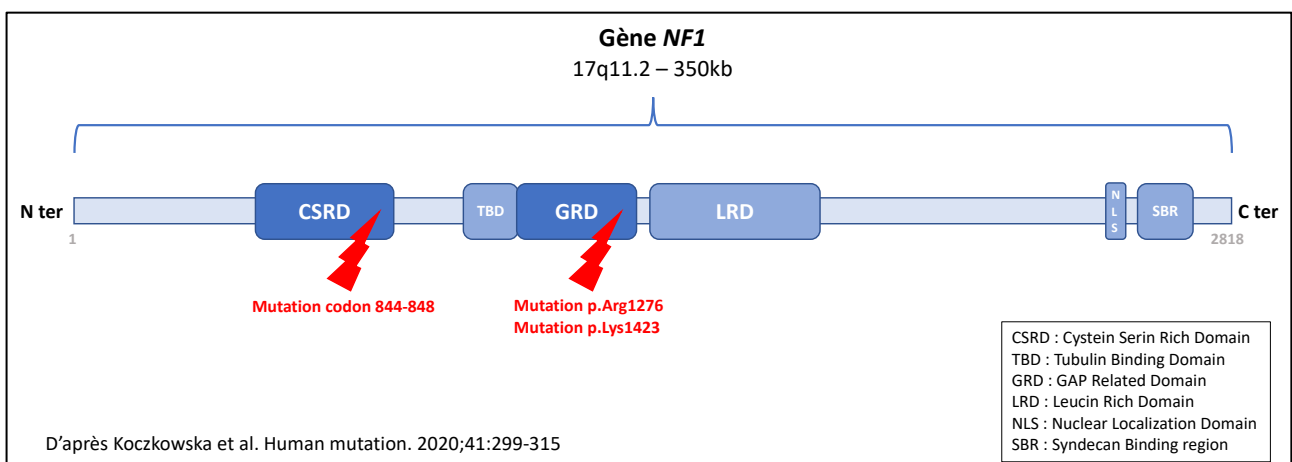


Figure 3. Structure du gène NF1.

Les domaines d'intérêt sont notés par des encadrés bleus. La fonction précise de chaque domaine n'est pas encore connue. Les sites marqués en rouge sont les points chauds mutationnels à l'origine d'un phénotype plus sévère, notamment avec une augmentation du risque tumoral et de formation de neurofibromes plexiformes.

iii. Mécanismes de tumorigenèse dans la NF1

La protéine Neurofibromine a une fonction de suppresseur de tumeur par la régulation négative de la voie RAS/MAPK. La perte de son expression entraîne une activation de la voie RAS/MAPK, responsable d'une augmentation de la survie, de la prolifération et de la croissance cellulaire (**Figure 4**). Cette activation de la voie RAS/MAPK est à l'origine de l'apparition de tumeurs.

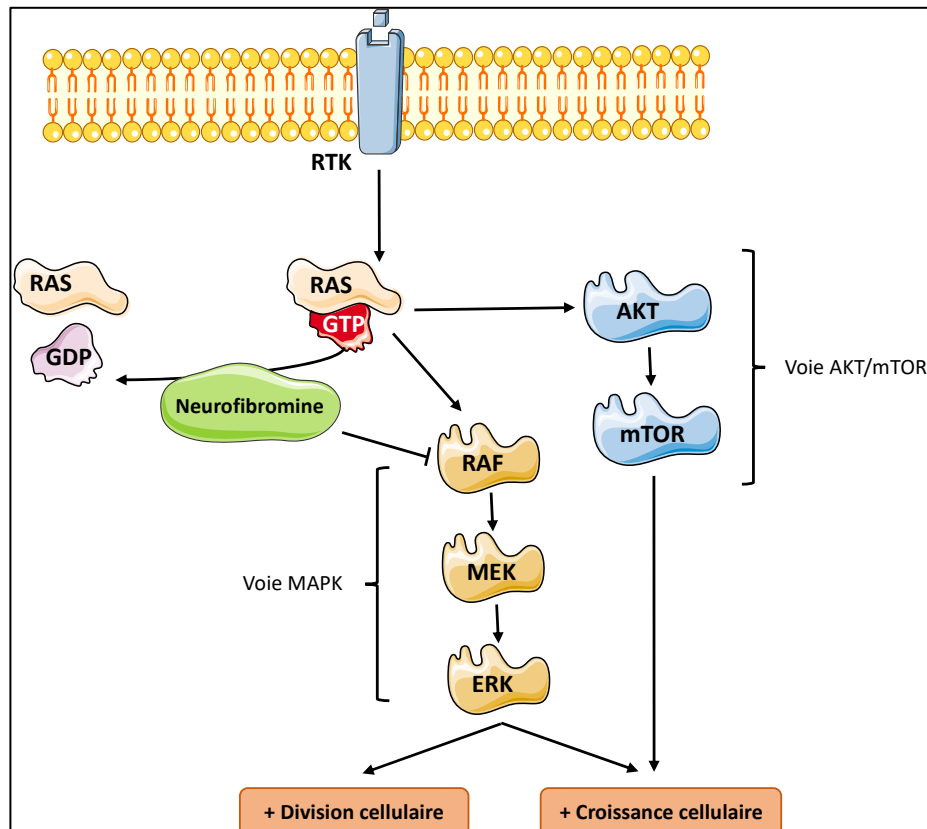


Figure 4. Rôle de la neurofibromine dans les voies de signalisation cellulaire.

La neurofibromine, codée par le gène *NF1*, est une protéine qui régule négativement la protéine RAS. Elle a une fonction de stimulation de l'activité GTPase de la protéine RAS et favorise la conversion de la protéine RAS-GTP active en RAS-GDP inactive. La perte de neurofibromine permet l'augmentation de l'activité de la protéine RAS-GTP active et ainsi l'activation des voies de signalisation en aval dont la voie RAF-MEK-ERK (ou voie des MAPK) et la voie AKT-mTOR. Ces deux voies de signalisation favorisent la prolifération et la survie cellulaire et sont à l'origine de l'apparition de tumeurs.
RTK : Récepteur tyrosine Kinase. GDP : Guanosine diphosphate ; GTP : guanosine triphosphate.

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes, pathognomoniques de la neurofibromatose. Ils peuvent être cutanés ou sous-cutanés. Il existe aussi des neurofibromes plexiformes, qui apparaissent fréquemment dans l'enfance (30 à 50% des patients). Il s'agit de tumeurs bénignes des nerfs périphériques, pouvant toucher tous les territoires, constituées aux dépens des cellules gliales des nerfs périphériques, appelées cellules de Schwann.

Dans 10% des cas, ces neurofibromes plexiformes peuvent se transformer en MPNST. Les patients avec des neurofibromes sous-cutanés présentent trois fois plus de risques de

développer une MPNST. Les patients avec des neurofibromes plexiformes profonds présentent 20 fois plus de risques de développer une MPNST (24).

iv. *Continuum tumeurs de bas grade – MPNST*

Les neurofibromes plexiformes semblent donc être les précurseurs des MPNST, dans le cas des patients présentant une NF1. L'événement tumoral initial pourrait donc être lié à la présence d'une mutation inactivatrice du gène *NF1* (**Figure 5**).

L'imagerie permet de faire la différence entre les 2 diagnostics. Les neurofibromes plexiformes ont la forme de lésions nodulaires de plus de 3cm, bien limitées en IRM STIR. Ils ne présentent par ailleurs pas de fixation pathologique en PET-TDM. Les MPNST sont des lésions irrégulières, mal limitées, avec une lobulation intra-tumorale et une prise de contraste hétérogène. Elles présentent une fixation pathologique en PET-TDM (25).

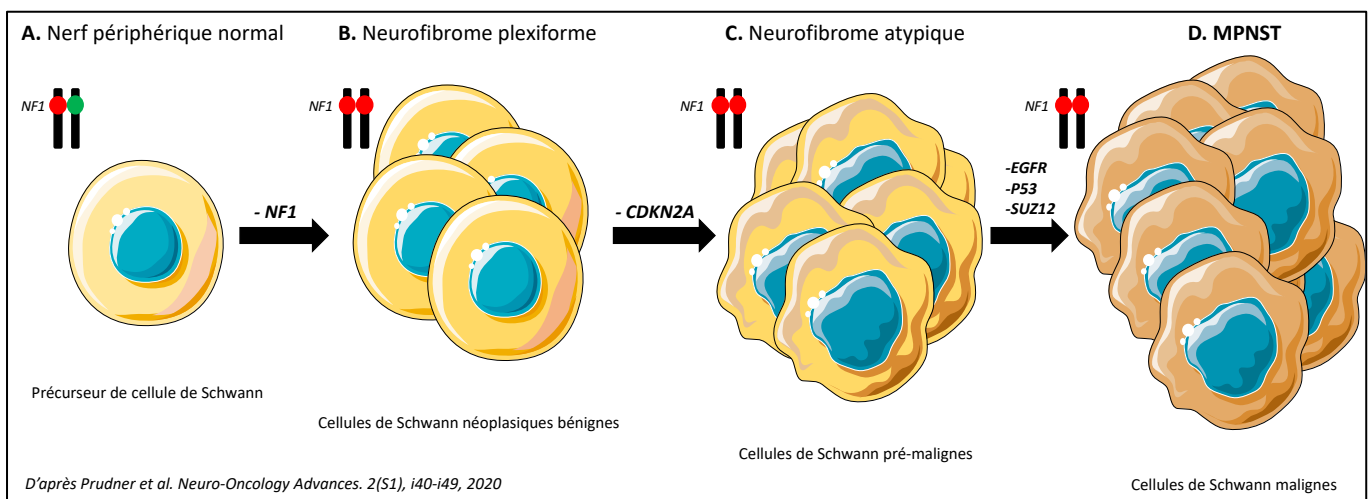


Figure 5. Représentation schématique du continuum tumeurs de bas grade - MPNST dans le modèle de la NF1. Données issues de la conférence internationale de 2016 sur la prise en charge des MPNST (Bethesda). A. Les patients avec une NF1 présentent initialement une mutation/délétion hétérozygote du gène NF1. B. Le premier événement est la perte de la 2^{ème} copie du gène NF1 et entraîne la formation d'une tumeur bénigne, le neurofibrome plexiforme. C. Un deuxième événement tumoral, la perte du gène CDKN2A, peut ensuite survenir et entraîner la transformation du neurofibrome plexiforme en neurofibrome atypique, lésion précurseur de MPNST. D. L'accumulation d'autres anomalies (mutation TP53, SUZ12, EGFR) est à l'origine de la transformation en MPNST

Il a été découvert une nouvelle entité qui semble intermédiaire, appelée « lésions nodulaires distinctes » (ou ANNUBP = Atypical Neurofibromatous Neoplasm of Uncertain Biologic Potential) au sein des neurofibromes plexiformes (**Figure 5 C**). Il s'agit de lésions apparaissant dans la petite enfance et ayant une croissance différente du neurofibrome plexiforme adjacent. Les biopsies de ces lésions nodulaires distinctes montrent une transformation en neurofibrome atypique. Elles doivent présenter 2 critères parmi les 4

suyvants : atypie cytologique, perte de l'architecture de neurofibrome, hyper cellularité, index mitotique > 1/50 HPF (mais < 3/10 HPF) (26)(27). En PET TDM, ces lésions présentent une hyperfixation, comme les MPNST. En biologie moléculaire, il est retrouvé une perte de *CDKN2A*, comme dans le cas des MPNST. Ceci pourrait correspondre au 2^{ème} événement, après la mutation du gène *NF1*, impliqué dans la tumorigénèse des MPNST (25). Un 3^{ème} événement tumoral peut alors survenir (mutation de *TP53* ou *SUZ12* par exemple) et être à l'origine de l'évolution vers une tumeur de haut grade : la MPNST.

Il semble donc exister un continuum entre les tumeurs bénignes (neurofibrome plexiforme), celles de bas grade de malignité (neurofibrome atypique ou ANNUBP) et celles de haut grade (MPNST) chez les patients atteints d'une NF1. Cela souligne l'importance du suivi rapproché des enfants NF1 porteurs de neurofibromes profonds.

e) Anatomopathologie des MPNST

i. *Diagnostic difficile – Taux de récusation – Diagnostic différentiel*

Les MPNST sont définies comme des tumeurs malignes issues des gaines des nerfs périphériques résultant de la transformation d'une tumeur bénigne des gaines nerveuses périphériques ou apparaissant chez des patients atteints de NF1. En l'absence de ces associations, le diagnostic est fait sur l'histologie, l'immunohistochimie et les caractéristiques structurales de différenciation des cellules de Schwann (28). La difficulté repose principalement sur l'existence de nombreux diagnostics différentiels en histologie : autres sarcomes, tumeurs bénignes (neurofibromes, schwannomes) ou tumeurs non épithéliales (particulièrement le mélanome).

Du fait de ces difficultés diagnostiques, la relecture anatomopathologique paraît indispensable. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré l'importance de la relecture anatomopathologique dans les sarcomes pour éviter les erreurs diagnostiques (à la fois de type histologique et de grade). Le groupe scandinave des sarcomes (SSG) avait ainsi 30% de changement de diagnostic en relecture, avec notamment 20% de changement de type de sarcome lors d'une étude réalisée en 1999 (29). En 1986, le groupe SCSG (Southeastern Cancer Study Group) avait également montré 33% de changement de diagnostic de sarcomes en relecture (6% reclassés avec un autre diagnostic, 27% reclassés dans un autre sous-type de sarcome)(30).

La relecture des cas issus de la base de données clinico-biologique du Groupe Sarcome France (GSF) a permis de corriger le diagnostic de 18% des tumeurs initialement classées comme MPNST (28). Le travail du réseau français des pathologistes référents sarcomes (RRePS) a permis l'amélioration de ce taux de reclassement lors de la relecture (28.9% entre 1990 et 1999, 20% entre 2000 et 2009 et 5.7% après 2010) (28).

ii. *Critères diagnostiques histologiques (Classification OMS 2020) et grade histo-pronostique selon la FNCLCC*

Les MPNST sont traditionnellement caractérisées par des zones à forte cellularité composées de cellules fusiformes et de figures alternant entre zones hypocellulaires/myxoïdes et zones hypercellulaires, notamment au niveau périvasculaire.

Les cellules fusiformes ont des noyaux effilés et hyperchromatiques et sont relativement monotones, avec un certain degré de pléomorphisme nucléaire (**Figure 6**).

Environ 10 à 15% des tumeurs présentent une zone de différenciation hétérologue mésenchymateuse (éléments rhabdomyoblastiques, chondroblastiques ou rarement angiosarcomateux). Les MPNST comprenant un contingent de différenciation hétérologue rhabdomyoblastique sont également appelées tumeurs Triton malignes. Il existe des MPNST de sous type épithélioïde, représentant environ 5% des cas (31).

Quelques rares éléments épithéliaux peuvent être vus, plus fréquemment dans les tumeurs associées à la NF1 (14).

Les MPNST peuvent être classées en fonction de leur grade de malignité, selon la classification de la FNCLCC (32)(33) (**Tableau 1**). Concernant le score de différenciation, les MPNST bien différenciées (neurofibromes malins) présentent un score à 1, les MPNST de type conventionnel à 2 et les MPNST peu différenciées et les tumeurs Triton à 3 (33)(34).

La présence de nécrose et l'index mitotique sur le prélèvement tumoral interviennent dans le score. Cependant, ces éléments peuvent être faussés sur une biopsie tumorale, l'échantillon analysé ne représentant qu'une petite fraction de la lésion. De nouveaux marqueurs (immunomarquage Ki-67 et évaluation de la nécrose radiologique) ont été évalués et semblent améliorer l'estimation du grade FNCLCC (35).

Tableau 1. *Grade histologique des sarcomes selon la FNCLCC*

| Différenciation tumorale | |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Score 1 | Sarcome de type adulte normal |
| Score 2 | Sarcome de diagnostic histologique certain |
| Score 3 | Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, sarcomes à cellules claires, sarcomes alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés, sarcomes de type histologique incertain |
| Index mitotique | |
| (Pour 10 HPF = 10 champs à l'objectif 40 = 0,1734 mm ²) | |
| Score 1 | 0 à 9 mitoses |
| Score 2 | 10 à 19 mitoses |
| Score 3 | > 19 mitoses |
| Nécrose tumorale | |
| Score 0 | Absence de nécrose |
| Score 1 | < 50% de nécrose |
| Score 2 | > 50% de nécrose |
| Score total – Grade histologique de la tumeur | |
| GRADE 1 | Score 2 – 3 (risque métastatique faible) |
| GRADE 2 | Score 4 – 5 (risque métastatique réel) |
| GRADE 3 | Score 6 – 8 (risque métastatique élevé) |

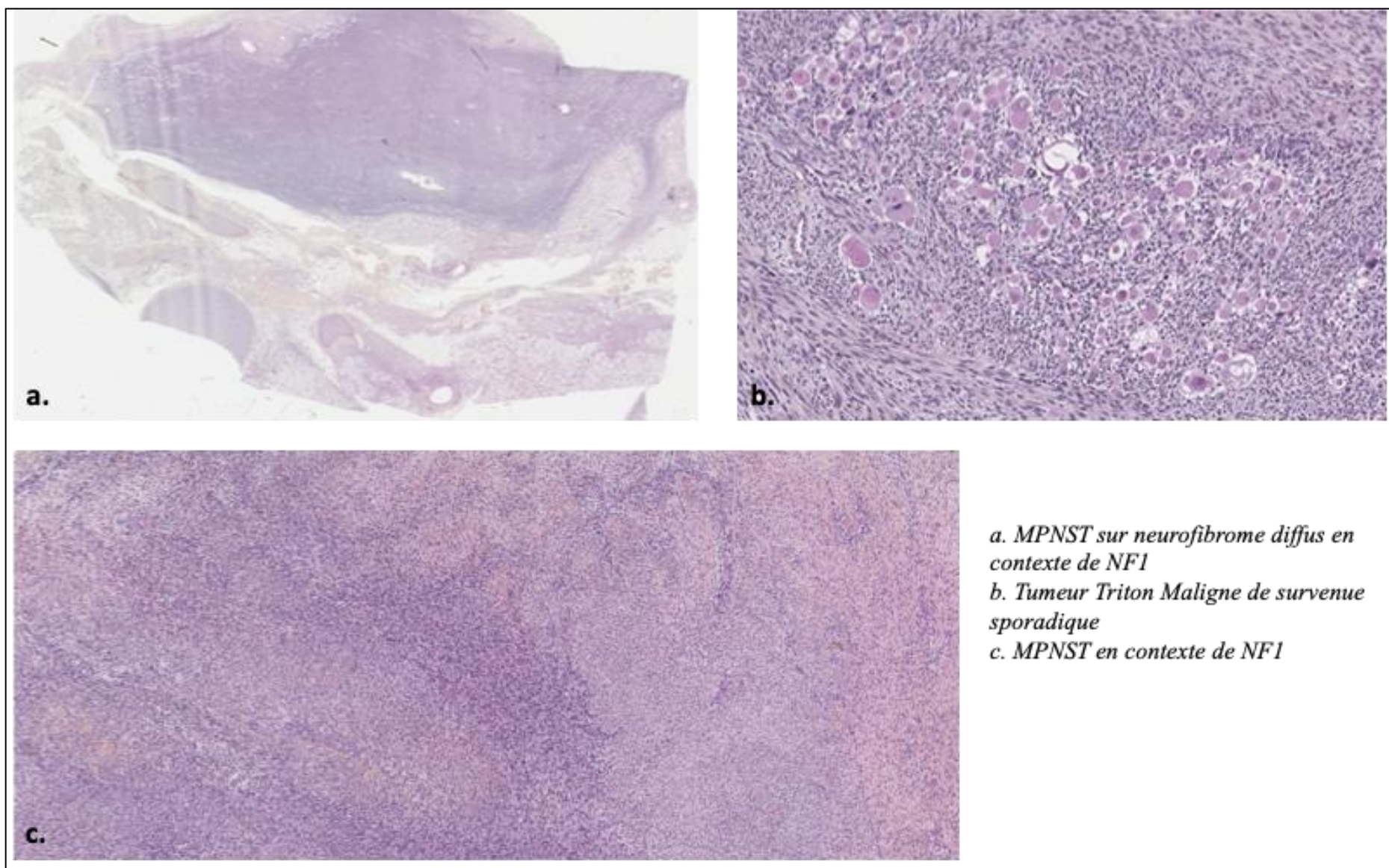


Figure 6. Exemples d'images de coupes histologiques de MPNST réalisées par le Dr Marie Karanian (Centre Léon Bérard, Lyon).

iii. Place de l'immunohistochimie dans le diagnostic

Les MPNST sont caractérisées par un marquage inconstant (40 à 50% des cas) et focal par les marqueurs PS100 et SOX10, spécifiques des cellules de Schwann (14).

Plus récemment, des études ont montré l'intérêt de l'analyse de l'expression d'H3K27me_{2/3} en immunohistochimie comme aide au diagnostic de ces tumeurs. Ce marqueur est lié à des mutations des composants du complexe PRC2, impliqué dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes, via la méthylation de la lysine en position 27 de l'histone 3 (H3K27) (**Figure 7**). Des mutations de deux gènes codant pour deux des composants de ce complexe, *SUZ12* et *EED*, sont retrouvés dans les MPNST avec un degré de spécificité élevé (36)(37). Cette perte d'H3K27me₃ permet la transcription de gènes activant la voie RAS (38).

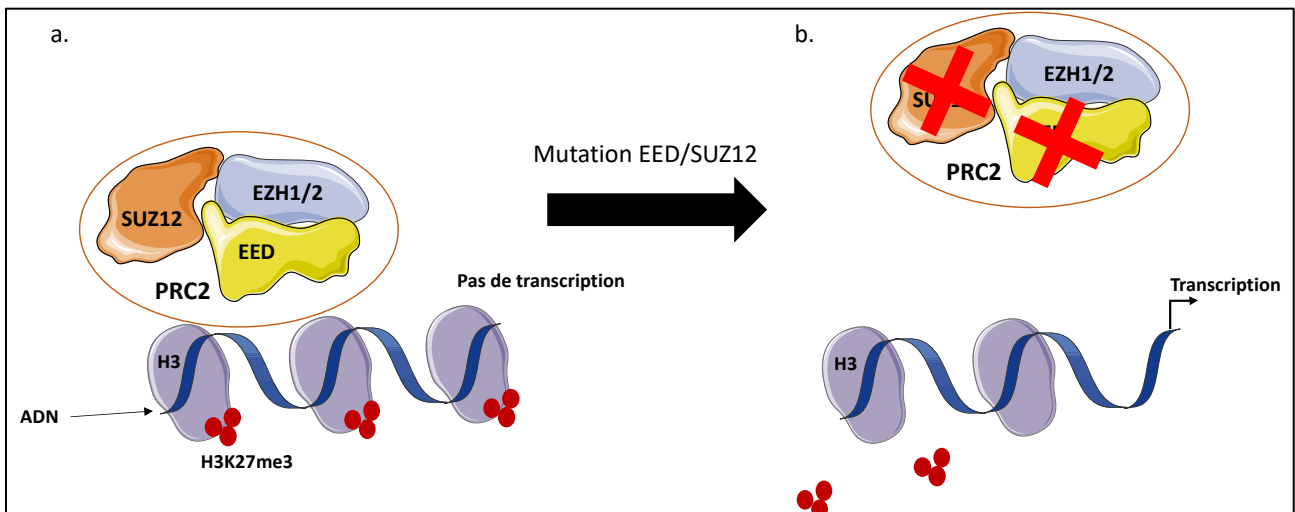


Figure 7. Mécanisme d'action du Polycomb Repressor Complex 2 (PRC2).

a. Le PRC2 est composé d'un cœur comprenant plusieurs protéines : *SUZ12*, *EED*, *EZH1/2*. Le complexe permet la triméthylation de la lysine 27 de l'histone 3 (H3K27me₃). Cette modification épigénétique inhibe la transcription des gènes situés dans les régions d'intérêt.

b. Une mutation d'une des protéines du PRC2 rend le complexe protéique inactif. Il n'y a donc plus de triméthylation de l'histone 3 et ainsi une perte d'H3K27me₃. Cette modification épigénétique permet la transcription des gènes situés dans la région d'intérêt, notamment les gènes impliqués dans l'activation de la voie RAS.

La perte de la triméthylation ou diméthylation de la lysine 27 des histones 3 (H3K27me_{2/3}) est associée à la présence de ces mutations au sein des tumeurs.

Concernant l'utilisation d'H3K27me₃ en immunohistochimie, des auteurs ont montré une perte d'expression complète dans 34% à 72% (39)(40) des MPNST. Cette perte d'expression semble corrélée au grade de la tumeur (de 23,9% à 29% pour les tumeurs de bas grade à 45% à 83% pour les tumeurs de haut grade) (41)(42). La perte d'expression semble également plus importante pour les MPNST survenant en territoire irradié (91%) ou

sporadiques (95%) que pour les MPNST associées à une NF1 (60%) (43). Cependant, il est possible de retrouver une perte d'expression complète d'H3K27me3 dans d'autres sous-types tumoraux qui sont des diagnostics différentiels des MPNST: mélanome (11% (39) à 37% (40)), synoviosarcomes (60%), dermatofibrosarcomes (38%), sarcomes à cellules claires (40%)(39). Ces résultats suggèrent un autre mécanisme que la perte d'expression du PRC2 dans la perte d'H3K27me3 pour ces diagnostics différentiels. Par exemple, dans le synoviosarcome, la perte d'H3K27me3 est liée à l'altération du complexe SWI/SNF, en lien avec la translocation t(X ;18) (SS18/X), également impliquée dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes (44).

En revanche, il n'est pas retrouvé de perte d'expression d'H3K27me3 dans les tumeurs bénignes proches (neurofibromes atypiques ou plexiformes)(39). Cela semble suggérer que la perte d'expression du PRC2 pourrait être un mécanisme de transformation de ces tumeurs vers une MPNST.

Parmi les sous-types de MPNST, la tumeur Triton maligne semble souvent présenter une perte d'expression d'H3K27me3 (70,6% (42)). Les MPNST de sous type épithélioïde ne présentent pas de perte d'expression d'H3K27me3 (36)(39)(42). Ce sous-type tumoral, rare, est marqué par une mutation ou délétion du gène *SMARCB1*, caractérisé par la perte d'expression d'INI1 en immunohistochimie (45). Il a été différencié dans une entité à part au sein des tumeurs issues des gaines nerveuses périphériques dans la classification OMS2020(14).

Il existe une discordance concernant l'impact sur la survie des patients de cette perte d'expression d'H3K27me3. En effet, des études montrent une survie plus faible des patients présentant une MPNST avec perte complète d'H3K27me3 (39)(42). A l'inverse, une autre étude ne montre pas d'impact significatif de ce marqueur sur la survie globale et sans progression des patients (46).

La perte d'expression d'H3K27me3 semble donc être un marqueur intéressant pour l'aide au diagnostic des MPNST. Cependant, il manque de spécificité car cette perte d'expression est présente pour d'autres types tumoraux qui sont des diagnostics différentiels histologiques, en lien avec un probable mécanisme différent.

Plus récemment, des chercheurs ont voulu montrer l'intérêt de rechercher la perte d'expression d'H3K27me2 (47). En effet, la perte d'H3K27me2 semble spécifiquement nécessiter une perte de fonction du PRC2. Les auteurs ont montré une perte d'expression d'H3K27me2 dans les MPNST, non retrouvée dans les autres types tumoraux. Cela semble conforter l'hypothèse de la perte d'H3K27me2 ou 3 liée spécifiquement à une perte de PRC2 dans les MPNST et de l'utilité du marquage H3K27me2 en cas de doute diagnostique.

iv. Intérêt de la biologie moléculaire

Depuis quelques années, le pathologiste peut s'appuyer sur les techniques de biologie moléculaire comme aide au diagnostic des MPNST, lorsque l'histologie ou l'immunohistochimie ne permettent pas de conclure au diagnostic.

Les MPNST font partie des sarcomes à génétique complexe. Il n'y a pas de transcrite de fusion décrit dans cette pathologie.

Les analyses de caryotypes ou de CGH array permettent d'étudier le nombre de copies de chromosomes ou parties de chromosomes, et ainsi d'analyser les pertes et les gains. Les MPNST présentent un caryotype complexe, avec 50% d'anomalies de type translocations, chromosomes dérivés ou dicentriques ou encore 10% de chromosomes double-minute (48). Les MPNST présentent le plus souvent des gains de chromosomes, suggérant l'importance des oncogènes dans leur tumorigenèse.

L'étude de panels de gènes en NGS a permis de montrer une fréquence de 40 à 75% de perte de *TP53* et 63% (24) à 81% (36) de perte somatique de *CDKN2A* ainsi que 72% d'altérations somatiques du gène *NF1* (36). Ces données sont confirmées dans une analyse en WES (50). Les mutations de *PTEN* sont également fréquentes (51). Il est également retrouvé dans 6,5% des cas des mutations de *BRAF* : 47% avec une atteinte d'au moins une voie de signalisation *RAS/RAF*, n'incluant pas *NF1* ou *BRAF* ; 46% ont des altérations de la voie *PI3K* et 70% des altérations des gènes de réparation de l'ADN (52).

Les études en RNAseq déjà réalisées n'ont pas permis de révéler de signature d'expression de gènes spécifiques des MPNST (51). Plusieurs voies de signalisation et processus sont affectés (voies de différenciation du système nerveux, voie d'adhésion focale, voie *RAS/MAPK*, voie *PI3K-AKT-mTOR*, voie *Wnt*, voie *Hippo-Merlin*).

Les analyses d'épigénétique ont permis de retrouver une perte fréquente des gènes *SUZ12* ou *EED*, induisant une perte de fonction du PRC2 dans 70% des cas de MPNST (36), provoquant une perte d'H3K27me3, modifiant l'épigénétique des histones répressives, à l'origine de l'expression de plus de 479 gènes. Cette perte n'est jamais retrouvée dans les neurofibromes, tumeurs de bas grade.

En résumé, il n'est pas retrouvé de signature d'expression spécifique de gènes dans les MPNST. Cependant, quelques anomalies semblent récurrentes : mutations de *NF1*, *TP53*, *DICER1*, *ARID1A*, *FGFR1*, *KIT*, *APC* ; gains de *CDK4*, *MDM2*, *CCNE1* et *TET* ; Perte de *CDKN2A*, *RB1* et *NF1* (53). Par ailleurs, les MPNST présentent un nombre moyen de mutations faible (environ 50) par rapport aux autres sarcomes (moyenne de 100), mais un nombre plus élevé d'anomalies du nombre de copies de gènes/chromosomes (250 versus 200 dans les sarcomes)(53).

Les analyses de biologie moléculaire sur les tumeurs au diagnostic pourraient permettre d'aider au diagnostic des MPNST, en complément des données de l'histologie et de l'immunohistochimie. La meilleure compréhension et l'intégration dans la démarche diagnostique de ces données de biologie moléculaire permettraient d'ouvrir la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques dans les MPNST.

f) Traitement des MPNST

i. *Stratification du risque – Groupes de traitement – Protocoles pédiatriques et résultats sur MPNST*

Les patients pédiatriques présentant une MPNST sont pris en charge selon les recommandations concernant les tumeurs mésenchymateuses malignes non rhabdomyosarcomes, issues des différents protocoles successifs (MMT84, MMT89, MMT95 et NRSTS05). Selon la philosophie de traitement de la SIOP, les MPNST appartiennent à la catégorie des tumeurs reconnues comme non chimiosensibles(54) (**Tableau 2**).

Tableau 2. Chimiosensibilité des sarcomes selon la philosophie de la SIOP (D'après Stevens, 2003)

| Chimiosensibilité potentielle | Chimiosensibilité prouvée | Chimiosensibilité possible | Chimiosensibilité non prouvée |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Type de sarcome | Rhabdomyosarcome, Sarcomes d'Ewing, Sarcomes indifférenciés | Synoviosarcome, Histiocytome fibreux malin, liposarcome, fibrosarcome infantile | Sarcomes de type adulte : fibrosarcome, MPNST |

Dans la cohorte historique pédiatrique italo-allemande, les patients âgés de 1 semaine à 20 ans étaient traités avec de la chimiothérapie pour 74% d'entre eux, comprenant des associations entre des agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide), des anthracyclines (doxorubicine) ou d'autres traitements comme la vincristine, l'actinomycine D et l'étoposide. Le taux de réponse obtenu était de 45% (dont 3% de réponses complètes, 25% de réponses partielles et 11% de réponses mineures ; 35 patients sur les 124 n'avaient pas de réponse au traitement)(9).

Selon les recommandations du dernier protocole de traitement des sarcomes des tissus mous (NRSTS05), les MPNST sont classées dans le sous-groupe « sarcome de type adulte ». Les facteurs pronostiques retenus sont le stade IRS, le grade histologique FNCLCC et la taille de la tumeur > 5cm. Les patients étaient ainsi classés dans 4 groupes de traitement (**Tableau 3**).

Tableau 3. Groupes de traitement dans le protocole NRSTS05(10)

| Groupe de traitement | Facteurs de risque |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Groupe « chirurgie seule » | IRS I ≤ 5cm, tout G IRS I > 5cm ou IRS II/N0 + G1 |
| Groupe « Radiothérapie adjuvante » | IRS I > 5cm, G2 IRS II/N0 ≤ 5cm, G2-G3 IRS II/N0 > 5cm, G2 |
| Groupe « Chimiothérapie adjuvante » | IRS I > 5cm, G3 IRS II/N0 > 5cm, G3 |
| Groupe « Chimiothérapie néo-adjuvante » | IRS III Tout IRS N1 |

Le traitement de chimiothérapie reposait sur une association de deux molécules ayant montré une efficacité dans les MPNST de haut grade en 1^{ère} ligne : ifosfamide + doxorubicine (17). La réponse à la chimiothérapie des MPNST dans le protocole NRSTS05 était de 46,2% (3,9% de réponse complète, 15,4% de réponse partielle et 26,9% de réponse partielle mineure) (10).

Un essai clinique de phase II (SARC006) a montré que les patients présentant une MPNST en contexte de NF1 semblaient moins bien répondre à la chimiothérapie (17,9% de réponse objective) que les patients avec une MPNST de survenue sporadique(44,4%) (55). Cette étude a été interrompue sans avoir pu inclure suffisamment de patients. Les données de la cohorte pédiatrique italo-allemande ont montré cette même différence de réponse à la chimiothérapie (17,6% de réponse objective pour le groupe « MPNST NF1 » *versus* 55,3% pour le groupe « MPNST sporadique »)(9).

ii. La chirurgie, pierre angulaire du traitement

La chirurgie est le traitement essentiel des sarcomes des tissus mous, et particulièrement des MPNST, la chimiosensibilité et radiosensibilité de ces tumeurs étant faible. Cependant, leur localisation et l'envahissement nerveux ne permettent pas toujours une exérèse complète, comme définie dans les bonnes pratiques de traitement des sarcomes.

La classification IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) est utilisée pour définir le stade chirurgical des sarcomes (56) (**Tableau 4**).

Tableau 4. Classification IRS des sarcomes

| Groupe | Critères | |
|-----------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------|
| I. Maladie localisée, complètement réséquée | A | Confinée à l'organe d'origine |
| | B | Infiltration en dehors de l'organe d'origine, pas d'atteinte ganglionnaire |
| II. Maladie régionale avec résection macroscopiquement complète | A | Résection macroscopiquement complète mais résidu microscopique |
| | B | Atteinte ganglionnaire, pas de résidu microscopique |
| | C | Atteinte ganglionnaire, résidu microscopique |
| III. Résection incomplète macroscopiquement ou biopsie seule | A | Résection chirurgicale non possible, biopsie seule |
| | B | Résection macroscopiquement incomplète |
| IV. Métastases au diagnostic | | |

Le pronostic des tumeurs résécables (IRS I) est excellent (OS de 79,1% (9) dans la série historique italienne à 92% dans le protocole NRSTS05 (10)). Cependant, la chirurgie seule ne semble pas suffisante pour traiter les patients avec une MPNST localisée IRS I (PFS de 61% dans la série italo-allemande (9)).

iii. Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée dans le traitement adjuvant des MPNST chez 18 à 83% des patients selon les études (57). Dans la majorité de ces études, elle n'a pas permis l'amélioration de la survie des patients (57)(15)(58), particulièrement en pédiatrie (9)(59). Seule une publication rapporte un effet bénéfique de la radiothérapie sur la survie des patients et sur l'amélioration du contrôle local de la maladie (60).

Du fait du risque de séquelles à long terme, la radiothérapie reste réservée chez l'enfant, particulièrement les plus jeunes, aux tumeurs non complètement réséquées (IRS II/III), de grande taille (> 5cm) et de haut grade (2 ou 3 selon FNCLCC) (61). Les doses recommandées par l'EpSSG sont de l'ordre de 50 – 54Gy. Elle peut être évitée pour les tumeurs de petite taille, dont l'exérèse est macroscopiquement complète et réalisée d'emblée (groupe « chirurgie seule » du protocole NRSTS05).

iv. Nouvelles pistes thérapeutiques

La faible survie des patients présentant une MPNST, associée à une réponse limitée aux traitements standards de chimiothérapie et/ou de radiothérapie, impose de trouver de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Les observations précliniques ont montré qu'il pouvait exister une amplification d'EGFR. Les inhibiteurs d'EGFR (erlotinib (62), sorafenib (63), imatinib (64), dasatinib (65)) ont ainsi été testés chez les patients présentant une MPNST, avec une PFS de 1,7mois (63) à 2 mois (62).

L'association des MPNST avec la NF1 permet de laisser penser qu'il existe un lien entre ce gène et la tumorigenèse. L'inactivation de NF1 entraîne une hyper activation de la voie Ras et ainsi une activation des voies AKT/mTOR et Raf/MEK/ERK (**Figure 4**), qui régulent les fonctions cellulaires, et notamment la prolifération. Les données de biologie montrent une hyper activation de la voie AKT/mTOR dans des échantillons tumoraux de patients avec ou sans NF1. Cette hyper activation semble associée à un moins bon pronostic de la maladie (66)(67). Ces données permettent d'envisager d'utiliser des inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus) dans le traitement de ces tumeurs. Les essais précliniques ont montré un effet de l'évérolimus sur la croissance des MPNST in vivo, particulièrement en association avec la doxorubicine (68). L'essai de phase II SARC016, étudiant l'association de l'évérolimus avec le bévécizumab, inhibiteur de VEGF, n'a pas montré de bénéfice de ce traitement dans les MPNST réfractaires (69). L'essai de phase I/II, étudiant l'association du sirolimus avec un inhibiteur d'Hsp90 (ganetespib) n'a également pas montré de bénéfice dans les MPNST (70).

Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours spécifiquement dans les MPNST. Un essai ouvert aux États-Unis vise à étudier l'effet du PLX3397 (pexidartinib) associé à du sirolimus (inhibiteur de mTOR) dans les MPNST réfractaires (71). Ce nouveau médicament est un inhibiteur de CSF-1 (facteur stimulant la colonisation des macrophages), c-Kit, FLT3-ITD kinase et agit ainsi sur le microenvironnement tumoral.

Un essai de phase I/II s'intéressant à l'effet du tazemetostat (inhibiteur d'EZH2) dans les MPNST réfractaires (72) est également ouvert pour les patients âgés de plus de 12 ans. Cet essai vise à étudier des traitements ciblant les mécanismes épigénétiques. Un essai de phase I testant une nouvelle molécule dirigée spécifiquement contre les cellules avec une mutation dans le complexe PRC2 est également ouvert dans les MPNST (73).

Enfin, l'essai SARC031, ouvert chez l'enfant, visait à étudier l'effet du selumetinib, inhibiteur sélectif de MEK1/2, développé spécifiquement pour les tumeurs de patients atteints de NF1, associé au sirolimus (74). Les résultats de l'étude, désormais achevée, sont en attente.

De nombreuses études cliniques sont en cours dans les MPNST, principalement aux États-Unis. Cela démontre la nécessité de trouver de nouveaux traitements dans cette pathologie.

II. Particularités des MPNST à composante hétérologue de différenciation rhabdomyoblastique: les Tumeurs Triton Malignes (MTT)

a) Histoire et définition

Les tumeurs Triton Malignes (MTT) sont un sous-type de MPNST définies par la présence d'un contingent hétérologue de différenciation rhabdomyoblastique (cellules précurseurs du muscle strié).

La tumeur Triton a été décrite pour la première fois en 1932 par Masson (75). Le terme de Triton est issu d'une expérience réalisée dans les années 1920 par Locatelli, qui a réussi à induire la croissance de membres surnuméraires à partir de la greffe d'une portion de nerf sciatique sur les tissus mous du dos de tritons (petites salamandres du genre *triturus*), montrant que les cellules endo-neurales peuvent se différencier en tissu musculaire sous l'influence des fibres motrices (76).

Des travaux ultérieurs ont montré que cette différenciation n'était pas dépendante des fibres motrices. Masson suggérait alors deux autres hypothèses (77) :

- Les cellules de Schwann transformées pourraient acquérir la capacité de se différencier en cellules de muscle strié (métaplasie des cellules de Schwann)
- Les cellules des crêtes neurales auraient un potentiel de différenciation mésodermique ou ectodermique.

Une définition a été proposée en 1973 par Woodruff (78) et comprend trois critères nécessaires pour établir le diagnostic :

- Apparition le long des nerfs périphériques chez un patient atteint d'une maladie de Von Recklinghausen (NF1) ou situé dans une localisation typique de tumeur des gaines nerveuses périphériques (peau, tissu sous cutané) ou présence de métastase d'une MPNST chez le patient
- Prédominance de caractéristiques de croissance des cellules de Schwann
- Présence de rhabdomyoblastes qui semblent provenir du corps de la tumeur des nerfs périphériques et ne peuvent pas être attribués à une extension ou à une métastase d'un rhabdomyosarcome extrinsèque.

b) Revue de la littérature

Il s'agit d'une tumeur rare et peu connue. La recherche des mots clés « Malignant Triton Tumor Children » dans PUBMED permet de retrouver 85 occurrences. Parmi celles-ci, 23 articles sont des cas rapportés de MTT pédiatriques. Nous retrouvons également 2 séries anciennes de 9 cas, issues de revues de cas rapportés, et non exclusivement pédiatriques

(79)(80). Une revue de la littérature exclusivement pédiatrique a été publiée en 2006 (81), et reprenait 26 cas publiés de patients âgés de quelques jours à 18 ans. Nous avons également retrouvé deux autres séries adultes, reprenant des cas de tumeurs triton de la tête et du cou (82)(83) et une autre série plus hétérogène de 9 cas (84). La recherche des mots clés « Pediatric Malignant Triton Tumor » ne permet de retrouver que 38 occurrences, comprenant 9 cas rapportés. Il n'a jamais été publié de série nationale ou internationale de MTT pédiatriques.

c) Quelques données épidémiologiques

Comme les MPNST « classiques », les MTT peuvent survenir sur le terrain prédisposant de NF1 ou de façon sporadique. Lorsque des patients avec une NF1 sont atteints, ils semblent développer ces tumeurs à un âge plus précoce, et présenter un moins bon pronostic. Dans une série ancienne clinico-biologique de 120 cas, 11,6% des cas étaient des formes Triton. Ce sous-type histologique ne semblait pas modifier le pronostic des patients (85). Une autre série de 43 cas de MPNST retrouvait 12% de formes à contingent hétérologue mais seule une forme Triton (18).

La survie à 5 ans des MTT varie entre 11 (86) et 12% (84) selon les publications. Dans la revue des cas pédiatriques, 12 patients sur 19 sont décédés, soit une survie de 36% (81). Le mauvais pronostic de ces tumeurs semble lié au haut risque de rechute ou de métastases.

d) Problématiques liées aux Tumeurs Triton Malignes

Une difficulté posée par les MTT réside dans la difficulté de diagnostic anatomopathologique. En effet, certaines MTT peuvent présenter un aspect de différenciation rhabdomyoblastique complète et mimer un rhabdomyosarcome à cellules fusiformes (87). Ces formes de rhabdomyosarcomes proche des rhabdomyosarcomes embryonnaires sont rares et retrouvées principalement chez l'enfant (88). Ces rhabdomyosarcomes présentent des anomalies de biologie moléculaire récurrentes (Translocation *VGLL2/NCOA2*, mutation de *MYOD1*, réarrangement de *TFCP2*).

Ces tumeurs se différencient en anatomopathologie par la perte d'expression d'H3K27me3 dans les tumeurs Triton, non retrouvée dans les rhabdomyosarcomes.

Ces observations montrent également l'importance des analyses de biologie moléculaire dans l'aide au diagnostic.

e) Intérêt de l'étude des MTT

Cette étude du sous-groupe de MPNST s'inscrit dans le projet global d'étude de ces tumeurs, qui restent encore aujourd'hui de mauvais pronostic.

Il n'existe pas de série pédiatrique publiée avec des données homogènes et fiables, avec une relecture anatomopathologique associée.

III. Rationnel du projet

Les MPNST sont des tumeurs rares et agressives qui affectent les enfants, adolescents et jeunes adultes. Ces tumeurs sont de diagnostic difficile en anatomopathologie et l'intérêt d'une relecture centralisée est fondamental. Il existe, à ce jour peu de séries de MPNST pédiatriques publiées à ce jour. Leur pronostic reste sombre et il convient d'essayer de l'améliorer.

Notre projet était ainsi de réaliser le recueil des données cliniques et bio-pathologiques des enfants et adolescents traités en France entre 1995 et 2017, afin de mieux comprendre ces tumeurs dans cette population. Nous avons étudié la survie globale et la survie sans événement de ces patients et les facteurs pronostiques liés au patient, à la pathologie et au traitement. Une première partie du projet, qui fait l'objet de cet écrit, consistait en un recueil de données cliniques et une vérification des diagnostics des patients à l'aide d'une relecture centralisée du matériel d'archive disponible, avec la réalisation d'analyses de biologie moléculaire (type RNAseq) si nécessaire. Cette relecture avait parfois déjà été réalisée dans le cadre des protocoles. Il s'agissait dans notre étude de la rendre systématique, la réactualiser ou la compléter, y compris pour les patients non inclus dans les protocoles mais identifiés via le Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE).

Une étude similaire a été réalisée par le Groupe Sarcome Français pour les patients adultes traités dans les centres de référence « Sarcomes » (15). Il était prévu une comparaison de ces résultats. Le recueil de données de notre étude a été réalisé à partir de celui utilisé par le Dr Valentin, avec l'objectif de standardiser notre travail.

La deuxième partie du travail consistera en une relecture finale par un groupe d'experts (Dr Marie Karanian (Centre Léon Bérard, Lyon), Dr Louise Rolland (CHU de Nantes) et Dr Frédérique Larousserie (AP-HP, Paris) associée à un complément d'analyse en immunohistochimie de ces tumeurs (en particulier la recherche de la perte d'H3K27me2/3). Nous essaierons ainsi d'établir l'impact diagnostique et pronostique de ces marqueurs tumoraux dans la population de patients âgés de moins de 18 ans.

Une troisième partie du travail, réalisée par l'équipe du Pr Éric PASMANT (AP-HP Cochin), consistera en un travail de biologie moléculaire, sur des fragments congelés de MPNST pédiatriques, pour étudier l'impact des mutations au sein du complexe du PRC2.

MATERIEL ET METHODES

I. Design de l'étude et aspects réglementaires

Il s'agissait d'une étude rétrospective et multicentrique, n'impliquant pas la personne humaine, dite hors loi Jardé. Nous avons respecté la méthodologie de référence de la CNIL relative au traitement de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé, aussi dite MR-004 (89).

Notre étude a fait l'objet d'un passage devant la Commission Éthique et Recherche du CHU de Bordeaux, qui n'a pas requis d'évaluation par un Comité de Protection des Personnes.

Les patients vivants au moment de l'étude ont reçu une fiche d'information concernant l'étude et un formulaire de non-opposition (**Annexe 1** (patients majeurs), **Annexe 2** (patients mineurs), **Annexe 3** (parents de patients mineurs)), adressé par leur médecin référent. Les familles de patients décédés n'étaient pas concernées par l'envoi de ce formulaire.

Les données recueillies ont été anonymisées, avec attribution d'un numéro de patient dans l'étude. Le fichier de concordance des numéros et données nominatives était protégé et conservé sur un serveur sécurisé au CHU de Bordeaux.

L'étude réalisée est lauréate d'un appel à projet de la Société Française des Cancers de l'Enfant et a bénéficié d'un financement à la hauteur de 13 000€ pour les frais engagés, grâce à l'association « François Gouin – Enfance & Cancer ». Le financement a été complété par l'Association Bordelaise pour l'Avancement des Sciences Pédiatriques (ABASP).

II. Patients de l'étude

a) Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude étaient âgés de 0 à 18 ans, suivis pour une MPNST et traités dans les centres agréés pour le traitement des cancers pédiatriques en France, entre 1995 et 2017.

Les patients de nationalité étrangère, les enfants dont les données cliniques étaient introuvables ou dont la relecture anatomopathologique n'était pas documentée dans le dossier ou non réalisable dans le cadre de l'étude (pas de matériel, pas de réponse des anatomopathologistes) étaient exclus.

b) MMT 95

Une première partie des patients sélectionnés pour notre étude était issue du protocole MMT95. Il s'agissait du quatrième protocole international de traitement des tumeurs

mésenchymateuses malignes de l'enfant, sous l'égide de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP)(90). Il était ouvert de juillet 1995 à juin 2003 en France, et concernait tous les patients présentant une tumeur mésenchymateuse maligne, quelle que soit l'histologie.

Les données concernant ces patients étaient hébergées au sein de l'institut Gustave Roussy, sous la responsabilité du Pr Véronique MINARD, coordonnatrice du protocole.

c) NRSTS05

Une deuxième partie des patients sélectionnés était issue du protocole NRSTS05. Il s'agissait du premier protocole prospectif européen (sous l'égide de l'EpSSG) pour le traitement des sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomes (NRSTS) localisés des patients de moins de 21 ans, entre août 2005 et mars 2016(10). Les données concernant ces patients étaient hébergées au sein de l'Institut Curie, sous la responsabilité du Dr ORBACH, coordonnateur du protocole.

d) Registre national des cancers de l'enfant (RNCE)

Une troisième partie des patients était sélectionnée à partir du Registre National des Cancers de l'Enfant. Il s'agit d'un registre avec enregistrement prospectif des patients présentant une tumeur avant l'âge de 15 ans en France. Les diagnostics sont déclarés par les centres en charge du traitement ou du diagnostic anatomopathologique des cas. Le registre des tumeurs solides de l'enfant est ouvert depuis 2000, et dirigé par le Dr Jacqueline CLAVEL (AP-HP) et le Dr Brigitte LACOUR (CHU de Nancy).

Les patients de moins de 15 ans, avec diagnostic de tumeurs solides, résidant et traités en France métropolitaine sont inclus dans la base de données du registre national des cancers de l'enfant et font l'objet d'un recueil rétrospectif des données à 5 ans du diagnostic.

Les patients de plus de 15 ans ou les patients des départements et territoires ultramarins sont enregistrés dans le registre mais ne sont pas inclus dans le recueil des données.

Nous avons signé une convention de travail avec le Registre National des Cancers de l'Enfant afin de pouvoir recueillir les données des patients inclus dans le registre et localiser les patients non inclus selon les critères suscités (**Annexe 4**).

e) Autres cas

Nous avons également inclus les patients rapportés par les médecins référents des centres contactés, et non référencés dans les groupes précédents.

III. Relecture anatomo-pathologique

La relecture anatomo-pathologique de notre étude était centralisée au Centre Léon Bérard, à Lyon, et réalisée par le Dr Marie KARANIAN, pathologiste expert des sarcomes des tissus mous de l'enfant et membre du réseau RRePS du Groupe Sarcome France – Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO). Un groupe de pathologistes experts relecteurs a été constitué avec les Dr Rolland et Larousserie. Elles ont participé à la structuration du projet : création d'une plateforme de lames virtuelles et relecture d'une première série de cas.

Pour les patients repérés au sein des groupes précédents, nous avons vérifié dans un premier temps l'existence d'une relecture anatomo-pathologique par un pathologiste expert du réseau RRePS ou international dans le dossier. Dans tous les cas, nous avons contacté l'anatomopathologiste initial (ou un membre de son équipe le cas échéant) pour solliciter l'envoi de matériel biologique existant au centre Léon Bérard.

Le matériel adressé pouvait être un bloc fixé de la tumeur primitive ou de la biopsie initiale du patient, ou des lames blanches dans le cas où il n'existerait plus de bloc pour le patient. Les lames blanches n'étaient exploitables que pour une relecture histologique simple. L'envoi du matériel était organisé par l'anatomopathologiste responsable du matériel à sa convenance ou par le CHU de Bordeaux. Le matériel adressé bénéficiait d'une relecture histologique, d'un complément d'analyses en immunohistochimie, et si besoin d'un complément d'analyses de biologie moléculaire.

IV. Recueil des données cliniques

Les données cliniques étaient recueillies à partir des bases informatiques des protocoles MMT95 et NRSTS05 pour les patients inclus dans ces protocoles. Les données concernant les patients inclus dans le RNCE étaient transmises directement par le registre. Les données manquantes des patients précédents étaient recueillies dans les dossiers cliniques.

Les données des patients non inclus dans le RNCE et des autres patients étaient recueillies directement dans les dossiers cliniques des patients.

V. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale (OS) des enfants et adolescents de 0 à 18 ans traités pour une MPNST en France entre 1995 et 2017.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans événement (EFS) des patients

- L'analyse des sous-groupes de patients avec MPNST liées à une NF1 ou de survenue sporadique
- L'analyse des sous-groupes de patients avec MPNST classique ou MPNST avec contingent de différenciation hétérologue rhabdomyoblastique.
- L'analyse de la survie en fonction de facteurs pronostiques potentiels (âge, taille de la tumeur, localisation, traitement reçu, stade IRS, grade FNCLCC).

VI. Analyses statistiques

Les analyses statistiques de notre étude ont été réalisées en collaboration avec Mme Maria MERCHED, attachée de recherche clinique au sein du service d'oncologie et hématologie pédiatriques et chargée d'« aide à la recherche » pour les internes et jeunes médecins au sein du centre d'investigation clinique de l'hôpital des enfants du CHU de Bordeaux.

Les analyses de comparaison de sous-groupes étaient réalisées avec le logiciel PRISM (*GraphPad Software, RITME, Paris, France*). Nous avons utilisé le test du χ^2 , ou le test t de Student pour les plus petits effectifs, pour comparer les différents sous-groupes.

Les analyses statistiques de survie étaient réalisées à l'aide du logiciel R (*GNU General Public Licence, R Development Core Team*).

La survie globale était calculée à partir du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles (date de la dernière consultation ou date du décès, toute cause confondue).

La survie sans événement était calculée à partir du diagnostic jusqu'à la date de l'événement. Étaient considérés comme événement : une progression, une rechute ou un décès.

La probabilité de survie était calculée à partir de la méthode de Kaplan Meier et du test du Log-Rank. La survie globale et la survie sans événement à 5 ans étaient rapportées avec un intervalle de confiance à 95%. Les valeurs étaient significatives si la p-value est inférieure à 0,05.

Les analyses multivariées étaient réalisées à l'aide du modèle de Cox. Les résultats étaient exprimés sous forme d'un Odds-ratio, avec un intervalle de confiance à 95%

RÉSULTATS

I. Population étudiée

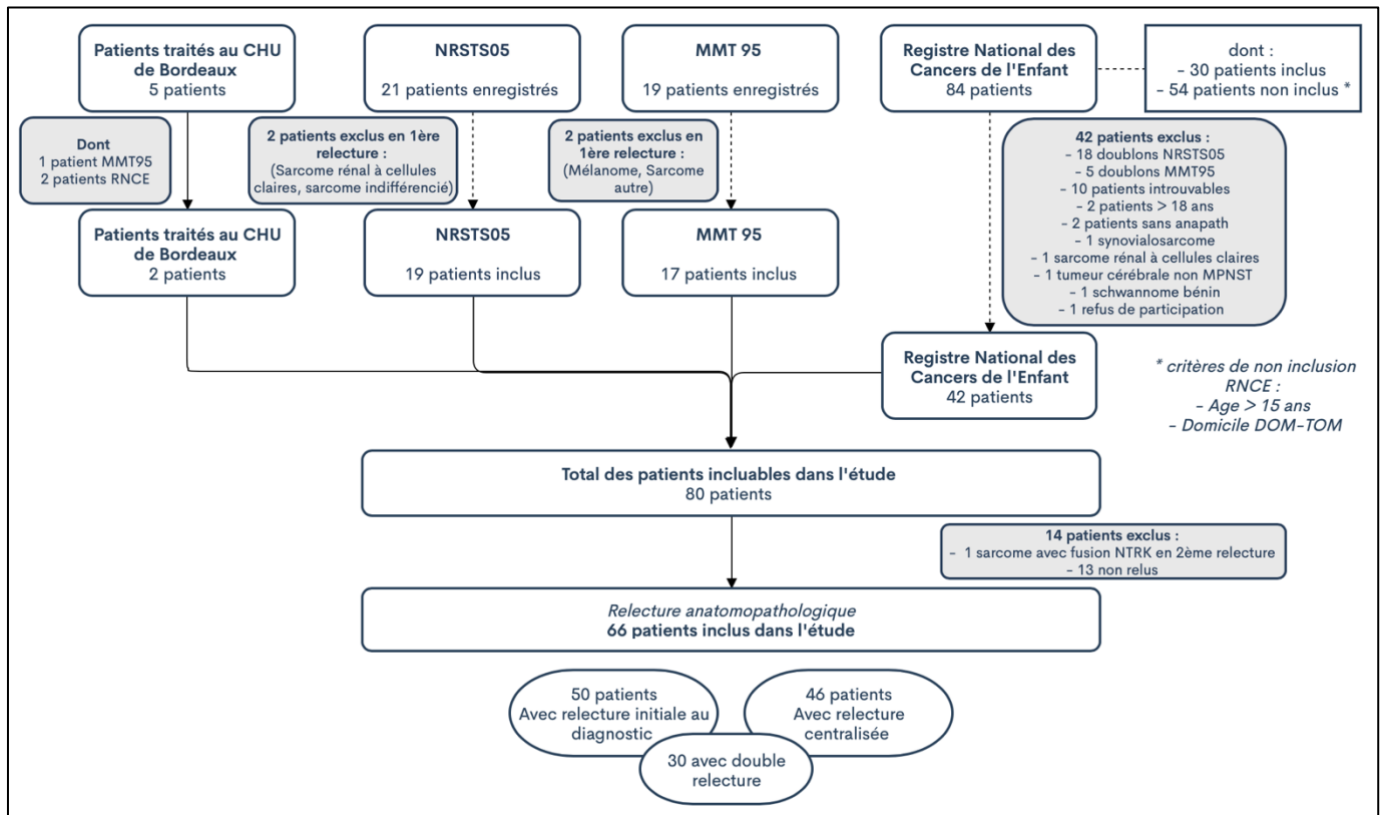


Figure 8. Flowchart de l'étude

a) Patients identifiés et vérification des critères d'inclusion

Dans le cadre de notre étude, nous avons recensé 104 patients enregistrés avec un diagnostic de MPNST dans les bases de données du MMT95, du NRSTS05 ou du RNCE. Parmi les patients exclus, 10 patients étaient introuvables, 2 patients avaient plus de 18 ans au diagnostic et 2 patients n'avaient pas bénéficié d'examen anatomopathologique. Un patient a refusé de participer à l'étude après envoi du formulaire d'information et de non-opposition. (Figure 8)

a) Impact de la relecture anatomopathologique

Huit patients avaient bénéficié d'une relecture anatomopathologique par un pathologiste expert du réseau RRePS ou international et un diagnostic différent a été retenu (2 sarcomes rénaux à cellules claires, 1 synoviosarcome, 1 tumeur cérébrale non MPNST, 1 sarcome inclassé, 1 mélanome et 1 schwannome bénin).

Après analyse des premières données cliniques, 80 patients étaient potentiellement incluables dans l'étude. Un patient a vu son diagnostic reclassé en sarcome avec fusion *EML4/NTRK3* à la rechute (fusion retrouvée *a posteriori* dans la tumeur initiale).

On peut donc estimer que la relecture anatomopathologique permet de reclasser le diagnostic dans 10,2% des cas.

Enfin, 13 patients n'ont pas pu bénéficier de relecture anatomopathologique dans le cadre de notre étude (pas de matériel d'archive, pas de réponse des anatomopathologistes du centre ou envoi du matériel non réalisé).

Finalement, 66 patients ayant présenté une MPNST et ayant bénéficié d'une relecture anatomopathologique au diagnostic (par un pathologiste expert du réseau RRePS ou international) ou dans le cadre de notre étude, ont été inclus dans l'étude des données cliniques.

II. Caractéristiques globales des patients inclus dans l'étude

a) Caractéristiques cliniques globales

Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées dans le **Tableau 5**.

Nous avons observé une légère prédominance de jeunes filles atteintes de MPNST (54,6%). Cette différence de sex-ratio n'était pas significative.

La présentation clinique était marquée en premier lieu par l'apparition ou la transformation d'une tuméfaction (77%), puis par une douleur (28%). Il existait des formes avec déficit neurologique sensitif ou moteur (15%). Enfin, quelques patients présentaient des symptômes aspécifiques comme une altération de l'état général (anorexie, asthénie). Il n'y avait qu'un seul patient dont la découverte de MPNST était fortuite, à l'occasion d'un bilan systématique organisé dans le cadre du suivi de sa NF1.

Le bilan d'imagerie comprenait une imagerie en coupe TDM et/ou IRM. Le PET TDM était réalisé dans 37% des cas et montrait alors une fixation tumorale dans 60% des cas.

Les formes de MPNST initialement métastatiques représentaient 7,5% des cas (5 patients/66). Les métastases touchaient principalement les poumons, l'os et le foie.

Il existait de rares formes avec atteinte ganglionnaire au diagnostic (4,5%). Parmi ces formes, 2 survenaient dans un contexte de localisation tumorale aux membres sur les aires de drainage (poplitée, inguinal) et un troisième dans un contexte de tumeur pelvienne (ganglions rétro-péritonéaux).

Sur le plan histologique, la majorité des patients présentait une forme « classique » de MPNST (75,8%). Les autres sous-types histologiques étaient représentés par les tumeurs Triton (15,6%), les MPNST épithélioïdes (6%) et les formes à contingents ostéoblastiques ou chondroblastiques (3%). Les MPNST épithélioïdes n'étaient jamais présentes dans un contexte de NF1. Enfin, la majorité des patients présentait des tumeurs de haut grade tumoral (2 ou 3) selon la classification FNCLCC (77%).

Parmi les 66 patients inclus dans l'étude, 32 présentaient une MPNST dans un contexte de NF1 (48,2%) et 32 présentaient une forme de survenue sporadique (48,2%). Il n'existe pas de différence statistiquement significative dans la présentation clinique ou histologique des 2 sous-groupes. Il n'a pas été recensé de cas survenant en territoire irradié.

Les patients ayant une NF1 présentaient une MPNST plus jeune que pour les formes sporadiques (**Figure 9**). Cependant, il n'existait pas de différence significative dans la répartition de l'âge des patients avec ou sans NF1 ($p = 0,31$). Nous avons noté qu'il existait une différence chez les très jeunes enfants (0-2 ans), avec une prédominance de formes de survenue sporadique.

b) Particularités des formes du nourrisson (< 2 ans)

Il existait de rares formes touchant les enfants de moins de 2 ans (5/66, soit 7,5% des MPNST de l'enfant).

Ces patients étaient en général des garçons (4/5). Seul un patient présentait une NF1 (**Figure 9**). Il s'agissait exclusivement de tumeurs du tronc (pelvis, abdomen et thorax). Le tableau clinique était marqué par l'apparition d'une tumeur dans 4 cas sur 5. Sur le plan histologique, on retrouvait 3 MPNST classiques, 1 MTT et 1 MPNST épithélioïde (forme néonatale). Concernant leur survie, 3 patients sur les 5 étaient décédés de leur maladie, dont 1 au début de la prise en charge par compression tumorale sur les voies aériennes supérieures.

c) Données globales de traitement des MPNST

Les caractéristiques de traitement sont détaillées dans le **Tableau 6**.

On observe que 36% des patients ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie. Aucun patient n'a reçu de radiothérapie néo-adjuvante. Les combinaisons de traitements reçus par les patients sont détaillées dans le **Tableau 7**. La majorité des patients recevait un traitement selon les recommandations de traitement de première ligne des sarcomes des tissus mous du protocole NRSTS (ifosfamide-doxorubicine). La réponse à cette chimiothérapie était partielle dans 16,7% des cas, complète dans aucun cas. On observait même une progression dans 29% des cas.

Parmi les patients avec une tumeur de grade 1 FNCLCC, un seul recevait une chimiothérapie néo-adjuvante (tumeur non résécable d'emblée) et progressait à l'issue de ce traitement. Parmi les patients avec une tumeur de grade 2 FNCLCC recevant un traitement néo-adjuvant (n=9), on observait 2 réponses partielles et 7 tumeurs stables. Concernant les patients avec une tumeur grade 3 FNCLCC recevant un traitement néo-adjuvant (n=12), on observait 2 réponses partielles, 4 tumeurs stables et 6 progressions.

Nous avons également noté que 92% des patients avaient bénéficié d'une chirurgie de leur tumeur primitive, d'emblée sans biopsie (n=32), après biopsie (n=9) ou après traitement néo-adjuvant (n=22). Pour les patients restants, la chirurgie était récusée car la tumeur n'était pas résécable ou du fait d'une progression des lésions ou parfois du décès du patient avant l'intervention. Les marges étaient saines microscopiquement, ou R0, dans 44,3% des cas, microscopiquement envahies, ou R1, dans 32,8% des cas et macroscopiquement envahies, ou R2, dans 23% des cas. Les patients bénéficiaient d'une reprise chirurgicale lorsque la chirurgie initiale était R2 (n=8), R1 (n=8) ou Rx (n=1 ; patient dont les marges étaient inconnues à la première chirurgie, mais en réalité négatives à la reprise chirurgicale des cicatrices), avec marges saines dans 94,1% des cas. Seule une tumeur a fait l'objet de 2 résections chirurgicales R2 dans une localisation para-rachidienne.

Enfin, 45% des patients ne bénéficiaient pas de traitement adjuvant. Pour ceux qui recevaient un traitement adjuvant, ce dernier était principalement basé sur la radiothérapie seule (31%) ou l'association radiothérapie/chimiothérapie (21%). Le traitement d'entretien par navelbine-cyclophosphamide était prescrit pour 3 patients (pour métastases pulmonaires au diagnostic, tumeur bifocale et cause non connue pour le 3^{ème}) et par Sirolimus pour 1 patient (pour persistance résidu tumoral fixant en PET-TDM).

La comparaison des 2 sous-groupes NF1 ou sporadiques ne montrait pas de différence significative dans la prise en charge de ces patients.

d) Particularités de prise en charge des tumeurs para-rachidiennes

Les tumeurs para-rachidiennes survenaient chez 10 patients sur 66 (soit 15,1%). Elles touchaient 6 garçons pour 4 filles. Elles survenaient pour 6 patients dans un contexte de NF1.

La clinique était marquée par l'apparition de symptômes neurologiques chez 5 patients sur 10, à type de déficit sensitivo-moteur. Le délai diagnostique médian était de 3,9 mois [0 ; 13].

Concernant le grade histologique FNCLCC, 3 tumeurs para-rachidiennes étaient de grade 1, 1 de grade 2 et 5 de grade 3. Concernant le type histologique, on retrouvait 9 MPNST classiques et 1 MTT.

Parmi les 10 patients avec une tumeur para-rachidienne, 2 recevaient un traitement néo-adjuvant, avec une progression tumorale à l'issue dans les deux cas. Les autres patients bénéficiaient d'une chirurgie d'emblée, avec marge R0 pour 1 patient, R1 pour 4 patients et R2 pour 2 patients. Trois patients bénéficiaient d'une reprise chirurgicale, dont un avec marges R2. Concernant le traitement adjuvant, 2 patients recevaient une association chimiothérapie et radiothérapie et 3 patients une radiothérapie seule.

Concernant le devenir des patients, 8 patients présentaient une rechute et 7 patients étaient décédés de leur maladie. Seul un patient était en 2^{nde} rémission persistante à 6 ans.

Tableau 5. Tableau des caractéristiques au diagnostic des patients inclus dans l'étude.
 N=66. * 2 patients dont le diagnostic de NF1 est inconnu. ** 2 tumeurs avec contingent de différenciation ostéoblastique ou chondroblastique.

| | Tous | % | NF1 | % | Sporadique | % | p-value |
|----------------------------------|---------------|------|----------------|------|---------------|------|---------|
| | N = 66 | 100 | N = 32* | 48,5 | N = 32 | 48,5 | |
| Age médian (années) | 13 (0,1 ; 18) | | 12 (1,91 ; 18) | | 14 (0,1 ; 18) | | 0,81 |
| Genre | | | | | | | 0,8 |
| Garçon | 30 | 45,5 | 14 | 43,8 | 15 | 46,9 | |
| Fille | 36 | 54,5 | 18 | 56,3 | 17 | 53,1 | |
| Symptômes au diagnostic | | | | | | | 0,85 |
| Douleur | 19 | 28,8 | 9 | 28,1 | 10 | 31,3 | |
| Tuméfaction | 51 | 77,3 | 26 | 81,3 | 25 | 78,1 | |
| Signes neurologiques | 10 | 15,2 | 5 | 15,6 | 5 | 15,6 | |
| Délai diagnostique (mois) | 7,8 (0 ; 48) | | 7,7 (0 ; 48) | | 8,2 (0 ; 48) | | 0,89 |
| Localisation | | | | | | | 0,41 |
| Tête et cou | 14 | 21,2 | 7 | 21,9 | 6 | 18,8 | |
| Tronc | 18 | 27,3 | 6 | 18,8 | 12 | 37,5 | |
| Para-vertébral | 10 | 15,2 | 6 | 18,8 | 4 | 12,5 | |
| Membres | 24 | 36,4 | 13 | 40,6 | 10 | 31,3 | |
| Taille tumorale | | | | | | | 0,16 |
| ≤ 5cm | 10 | 15,2 | 3 | 9,38 | 7 | 21,9 | |
| 5 < x ≤ 10cm | 31 | 47 | 14 | 43,8 | 17 | 53,1 | |
| > 10cm | 20 | 30,3 | 13 | 40,6 | 7 | 21,9 | |
| NA | 5 | 7,58 | 2 | 6,25 | 1 | 3,13 | |
| Atteinte métastatique | | | | | | | 0,8 |
| Métastatique | 4 | 6,06 | 3 | 9,38 | 1 | 3,13 | |
| Ganglionnaire | 3 | 4,55 | 2 | 6,25 | 1 | 3,13 | |
| Imagerie | | | | | | | |
| TDM | 8 | 12,1 | 1 | 3,13 | 7 | 21,9 | |
| IRM | 16 | 24,2 | 9 | 28,1 | 7 | 21,9 | |
| TDM + IRM | 25 | 37,9 | 13 | 40,6 | 12 | 37,5 | |
| NA | 17 | 25,8 | 9 | 28,1 | 6 | 18,8 | |
| Scintigraphie | | | | | | | |
| PET TDM | 23 | 34,8 | 15 | 46,9 | 8 | 25 | |
| Positif | 14 | 60,9 | 9 | 60 | 5 | 62,5 | 0,9 |
| Négatif | 9 | 39,1 | 6 | 40 | 3 | 37,5 | |
| NA | 43 | 65,2 | 17 | 53,1 | 24 | 75 | |
| Histologie | | | | | | | 0,14 |
| MPNST Classique | 50 | 75,8 | 24 | 75 | 25 | 78,1 | |
| Tumeur Triton | 10 | 15,2 | 6 | 18,8 | 4 | 12,5 | |
| MPNST Epithélioïde | 4 | 6,06 | | 0 | 3 | 9,38 | |
| Autre** | 2 | 3,03 | 2 | 6,25 | | | |
| Grade tumoral FNCLCC | | | | | | | 0,55 |
| 1 | 11 | 16,7 | 6 | 18,8 | 3 | 9,38 | |
| 2 | 18 | 27,3 | 8 | 25 | 10 | 31,3 | |
| 3 | 33 | 50 | 17 | 53,1 | 16 | 50 | |
| NA | 4 | 6,06 | 1 | 3,13 | 3 | 9,38 | |
| Stade IRS | | | | | | | 0,41 |
| 1 | 16 | 24,2 | 8 | 25 | 6 | 18,8 | |
| 2 | 13 | 19,7 | 7 | 21,9 | 6 | 18,8 | |
| 3 | 31 | 47 | 12 | 37,5 | 19 | 59,4 | |
| 4 | 4 | 6,06 | 3 | 9,38 | 1 | 3,13 | |
| NA | 2 | 3,03 | 2 | 6,25 | | | |

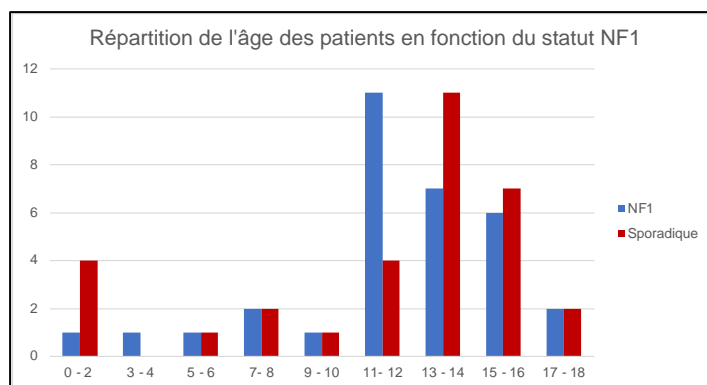


Figure 9. Répartition des patients en fonction de l'âge et de leur statut NF1
Age en abscisse ; Nombre de patients en ordonnées ; $p = 0,31$

Tableau 6. Tableau des caractéristiques de traitements des patients inclus dans l'étude.
* 2 NA

| | Tous N = 66 | % 100 | NF1 N = 32* | % 48,5 | Sporadique N = 32 | % 48,5 | <i>p-value</i> |
|------------------------------------------------------|----------------|----------|----------------|-----------|----------------------|-----------|----------------|
| Traitement néo adjuvant | | | | | | | 0,83 |
| Oui | 24 | 36,4 | 12 | 37,5 | 12 | 37,5 | |
| Non | 40 | 60,6 | 18 | 56,3 | 20 | 62,5 | |
| NA | 2 | 3,03 | 2 | 6,25 | | | |
| Réponse au traitement néo adjuvant | | | | | | | 0,54 |
| Complète | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Partielle | 4 | 16,7 | 3 | 25 | 1 | 8,33 | |
| Stable | 11 | 45,8 | 5 | 41,7 | 6 | 50 | |
| Progression | 7 | 29,2 | 3 | 25 | 4 | 33,3 | |
| NA | 2 | 8,33 | 1 | 8,33 | 1 | 8,33 | |
| Chirurgie | | | | | | | 0,51 |
| Oui | 61 | 92,4 | 28 | 87,5 | 31 | 96,9 | |
| Non | 3 | 4,55 | 2 | 6,25 | 1 | 3,13 | |
| NA | 2 | 3,03 | 2 | 6,25 | | | |
| Qualité de résection de la chirurgie initiale | | | | | | | 0,91 |
| R0 | 27 | 44,3 | 12 | 42,9 | 13 | 41,9 | |
| R1 | 20 | 32,8 | 10 | 35,7 | 10 | 32,3 | |
| R2 | 14 | 23 | 6 | 21,4 | 8 | 25,8 | |
| Reprise chirurgicale | | | | | | | |
| Oui | 17 | 27,9 | 4 | 33,3 | 13 | 41,9 | |
| Qualité de la reprise chirurgicale | | | | | | | |
| R0 | 16 | 94,1 | 4 | 100 | 12 | 92,3 | |
| R1 | 0 | 0 | | | | | |
| R2 | 1 | 5,88 | | | 1 | 7,69 | |
| Traitement adjuvant | | | | | | | 0,36 |
| Aucun | 28 | 45,9 | 14 | 50 | 11 | 35,5 | |
| Chimiothérapie seule | 4 | 6,56 | 3 | 10,7 | 1 | 3,23 | |
| Radiothérapie seule | 19 | 31,1 | 7 | 25 | 12 | 38,7 | |
| Chimiothérapie + Radiothérapie | 13 | 21,3 | 5 | 17,9 | 8 | 25,8 | |

Tableau 7. Régimes de poly-chimiothérapies utilisés chez les patients inclus dans l'étude.
 VAC/IVE : Schéma de traitement du protocole MMT95 (vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide / ifosfamide, vincristine, étoposide)

| | n | % |
|------------------------------------------------------------------|----|------|
| Chimiothérapie néo-adjuvante des formes localisées | 18 | |
| ifosfamide doxorubicine | 12 | 66 |
| VAI (vincristine ifosfamide doxorubicine) | 1 | 5,5 |
| IVA (ifosfamide, vincristine, actinomycine) | 3 | 16,6 |
| VAC / IVE | 1 | 5,5 |
| IVADo (IVA + doxorubicine) | 1 | 5,5 |
| Chimiothérapie néo-adjuvante métastatique / non résécable | 6 | |
| ifosfamide doxorubicine | 3 | 50 |
| IVADo | 2 | 33 |
| VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicine, étoposide) | 1 | 17 |
| Chimiothérapie adjuvante | 17 | |
| ifosfamide doxorubicine | 12 | 70,5 |
| IVA | 3 | 17,5 |
| cyclophosphamide | 1 | 6 |
| + Traitement entretien per os | | |
| navelbine cyclophosphamide | 3 | 17,5 |
| sirolimus cyclophosphamide | 1 | 6 |

III. Survie globale et survie sans événement

La survie globale (OS) des patients pédiatriques ayant présenté une MPNST entre 1995 et 2017 était de 39% [28 ; 55] (**Figure 10**). La médiane de survie des patients était de 43 mois. La majorité des décès était de cause tumorale. Deux patients sont décédés d'autre cause : un patient a présenté un second cancer, une LAM t(6 ;9), à 2 ans et demi du diagnostic de MPNST, ayant conduit à son décès; un autre patient a présenté une fausse route à 2 ans et 3 mois du diagnostic, des conséquences de séquelles neurologiques post opératoires de la MPNST. La survie globale à 5 ans était de 46,7% [35,8 ; 60,8].

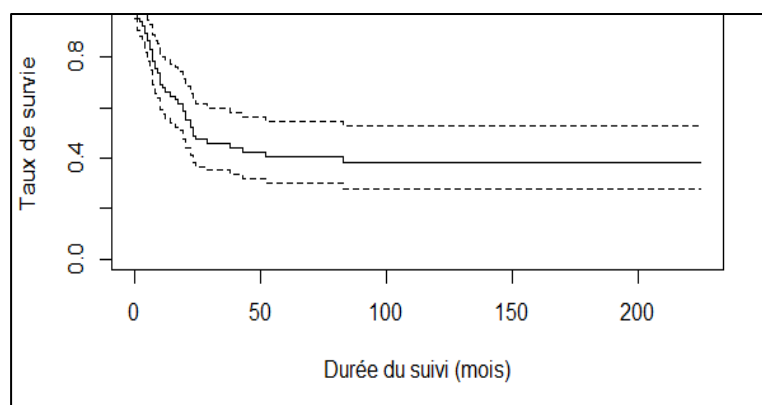


Figure 10. Survie globale des patients atteints d'une MPNST entre 1995 et 2017.

La survie sans événement (EFS) des patients pédiatriques ayant présenté une MPNST entre 1995 et 2017 était de 39% [28 ; 53] (**Figure 11**). La médiane de survie sans événement était de 22 mois. La survie sans événement à 5 ans était de 40,8% [30,3 ; 54,9].

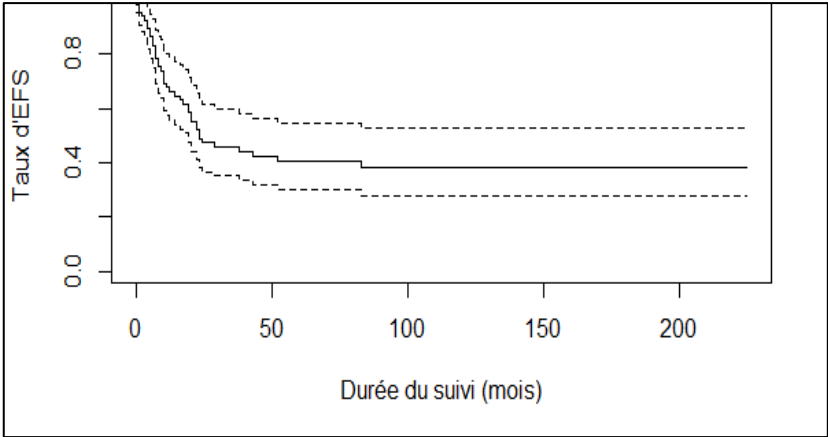


Figure 11. Survie sans événement des patients atteints d'une MPNST entre 1995 et 2017.

Tableau 8. Synthèse des analyses de survie globale par sous-groupes.

| | N | OS | | | Analyse multivariée | | |
|-------------------------------------------------------------|----|---------|------------|-------------------|---------------------|----------------|--------------|
| | | OS % | IC 95% | p-value | OR | IC95% | p-value |
| Globale | 66 | 39 | [28 ; 55] | | | | |
| Statut | | | | 0,02 | | | |
| NF1 | 32 | 27 | [15 ; 48] | | 2,2 | [1,1 ; 4,3] | 0,02 |
| Sporadique | 32 | 48 | [31 ; 74] | | | | |
| Age | | | | 0,3 | | | |
| < 10 ans | 15 | 52 | [31 ; 85] | | 1,60 | [0,70 ; 3,65] | 0,3 |
| ≥ 10 ans | 51 | 36 | [24 ; 54] | | | | |
| Localisation | | | | 0,3 | | | |
| Tête et cou | 14 | 28 | [10 ; 78] | | 1 | | |
| Tronc | 18 | 39 | [21 ; 72] | | 0,89 | [0,36 ; 2,2] | 0,8 |
| Para-rachidienne | 10 | 30 | [12 ; 78] | | 1,72 | [0,64 ; 4,56] | 0,3 |
| Membres | 24 | 51 | [34 ; 78] | | 0,67 | [0,28 ; 1,63] | 0,6 |
| Stade IRS | | | | 0,007 | | | |
| 1 | 16 | 49 | [30 ; 82] | | 1 | | |
| 2 | 12 | 50 | [28 ; 88] | | 1,2 | [0,4 ; 3,5] | 0,73 |
| 3 | 31 | 39 | [24 ; 64] | | 1,2 | [0,5 ; 2,9] | 0,61 |
| 4 | 4 | 0 | [0 ; 0] | | 6,4 | [1,8 ; 22] | 0,003 |
| Qualité de résection de la 1^{ère} chirurgie | | | | 0,9 | | | |
| R0 | 22 | 36 | [19 ; 67] | | 1 | | |
| R1 | 19 | 41 | [22 ; 78] | | 0,82 | [0,36 ; 1,89] | 0,65 |
| R2 | 13 | 50 | [28 ; 89] | | 0,89 | [0,34 ; 2,35] | 0,82 |
| Taille tumorale | | | | 0,02 | | | |
| < 10cm | 38 | 48 | [33 ; 69] | | 1 | | |
| ≥ 10cm | 16 | 23 | [9 ; 59] | | 2,3 | [1,1 ; 4,8] | 0,02 |
| Histologie | | | | 0,5 | | | |
| MPNST | 53 | 37 | [25 ; 55] | | 0,71 | [0,28 ; 1,84] | 0,5 |
| Triton | 10 | 50 | [27 ; 93] | | | | |
| Grade FNCLCC | | | | < 0,001 | | | |
| Grade 1 | 11 | 73 | [51 ; 100] | | 1 | | |
| Grade 2 | 18 | 71 | [52 ; 96] | | 0,84 | [0,20 ; 3,50] | 0,81 |
| Grade 3 | 33 | 11 | [3 ; 35] | | 4,77 | [1,44 ; 15,77] | 0,01 |
| Traitement adjuvant | | | | 0,4 | | | |
| Aucun | 21 | 36 | [19 ; 69] | | 1 | | |
| Chimiothérapie | 4 | 25 | [5 ; 100] | | 1,8 | [0,5 ; 6,4] | 0,37 |
| Radiothérapie | 19 | 56 | [37 ; 85] | | 0,6 | [0,2 ; 1,4] | 0,24 |
| Chimiothérapie + Radiothérapie | 11 | 36 | [17 ; 79] | | 1 | [0,4 ; 2,5] | 1 |
| Radiothérapie | | | | 0,2 | | | |
| Oui | 31 | 47 | [31 ; 71] | | 0,64 | [0,31 ; 1,29] | 0,2 |
| Non | 26 | 33 | [18 ; 60] | | 1 | | |

Tableau 9. Synthèse des analyses de survie sans événement par sous-groupe.

| | N | EFS | | | Analyse multivariée | | |
|-------------------------------------------------------------|----|----------|-----------|-------------------|---------------------|----------------|--------------|
| | | EFS % | IC95% | p-value | OR | IC95% | p-value |
| Globale | 66 | 39 | [28 ; 53] | | | | |
| Statut | | | | 0,03 | | | |
| NF1 | 32 | 24 | [13 ; 45] | | 2,1 | [1,1 ; 4,9] | 0,03 |
| Sporadique | 32 | 49 | [34 ; 72] | | | | |
| Age | | | | 0,6 | | | |
| < 10 ans | 15 | 47 | [27 ; 80] | | 1,23 | [0,56 ; 2,67] | 0,6 |
| ≥ 10 ans | 51 | 36 | [24 ; 53] | | | | |
| Localisation | | | | 0,4 | | | |
| Tête et cou | 14 | 29 | [10 ; 78] | | 1 | | |
| Tronc | 18 | 41 | [24 ; 73] | | 0,89 | [0,36 ; 2,2] | 0,8 |
| Para-rachidienne | 10 | 30 | [12 ; 78] | | 1,49 | [0,55 ; 4,04] | 0,43 |
| Membres | 24 | 53 | [36 ; 78] | | 0,64 | [0,27 ; 1,56] | 0,33 |
| Stade IRS | | | | 0,002 | | | |
| 1 | 16 | 50 | [31 ; 82] | | 1 | | |
| 2 | 12 | 50 | [28 ; 89] | | 1,26 | [0,44 ; 3,63] | 0,67 |
| 3 | 31 | 43 | [28 ; 65] | | 1,24 | [0,55 ; 2,88] | 0,61 |
| 4 | 4 | 0 | | | 7,52 | [2,12 ; 26,68] | 0,002 |
| Qualité de résection de la 1^{ère} chirurgie | | | | 0,8 | | | |
| R0 | 22 | 36 | [21 ; 63] | | 1 | | |
| R1 | 19 | 41 | [24 ; 71] | | 0,83 | [0,38 ; 1,85] | 0,66 |
| R2 | 13 | 53 | [31 ; 89] | | 0,73 | [0,28 ; 1,90] | 0,52 |
| Taille tumorale | | | | 0,007 | | | |
| < 10cm | 38 | 47 | [33 ; 67] | | 1 | | |
| ≥ 10cm | 16 | 19 | [7 ; 52] | | 2,6 | [1,3 ; 5,3] | 0,009 |
| Histologie | | | | 0,4 | | | |
| MPNST | 53 | 36 | [25 ; 52] | | 0,64 | [0,25 ; 1,65] | 0,2 |
| Triton | 10 | 50 | [27 ; 93] | | | | |
| Grade FNCLCC | | | | < 0,001 | | | |
| Grade 1 | 11 | 53 | [30 ; 94] | | 1 | | |
| Grade 2 | 18 | 72 | [54 ; 96] | | 0,51 | [0,15 ; 1,76] | 0,28 |
| Grade 3 | 33 | 13 | [5 ; 34] | | 2,89 | [1,11 ; 7,52] | 0,03 |
| Traitement adjuvant | | | | 0,2 | | | |
| Aucun | 21 | 30 | [15 ; 59] | | 1 | | |
| Chimiothérapie | 4 | 25 | [5 ; 100] | | 1,7 | [0,5 ; 6,3] | 0,36 |
| Radiothérapie | 19 | 56 | [37 ; 85] | | 0,5 | [0,2 ; 1,2] | 0,11 |
| Chimiothérapie + Radiothérapie | 11 | 36 | [17 ; 79] | | 0,8 | [0,3 ; 1,9] | 0,58 |
| Radiothérapie | | | | 0,07 | | | |
| Oui | 31 | 49 | [33 ; 71] | | 0,54 | [0,27 ; 1,07] | 0,08 |
| Non | 26 | 28 | [15 ; 53] | | 1 | | |

IV. Analyse de survie en fonction des sous-groupes de patients

La survie en fonction de différents facteurs a été analysée dans le cadre de notre étude. Les données de survie sont regroupées dans le **Tableau 8** (OS) et le **Tableau 9** (EFS).

a) Impact du statut NF1

En premier lieu, la survie globale et sans événement des sous-groupes de patients avec et sans NF1 était comparée (**Figure 12**).

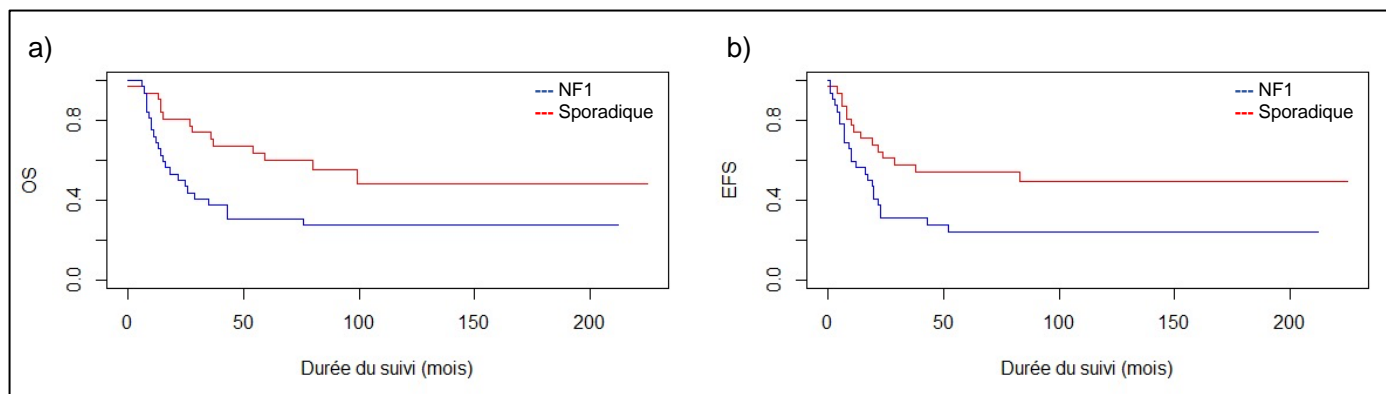


Figure 12. Survie des sous-groupes de patients avec et sans NF1.

a) Survie globale. $p = 0,02$.

b) Survie sans événement. $p=0,03$.

Le groupe de patients atteints de NF1 présentant une MPNST avait une survie globale médiane de 22 mois, contre 80 dans le groupe non-NF1. La survie globale des patients NF1 était de 27%, contre 48% pour le sous-groupe non NF1 ($p = 0,02$).

Concernant la survie sans événement, les patients NF1 présentant une MPNST avaient une EFS médiane de 17 mois, contre 38 dans le groupe non NF1. L'EFS des patients avec NF1 était de 24%, contre 48% dans le groupe sporadique ($p = 0,03$).

b) Age des patients

Nous avons étudié l'impact de l'âge des patients sur la survie. Nous avons choisi dans un premier temps une limite à 10 ans, qui correspond à la limite d'âge pronostique chez les patients présentant un rhabdomyosarcome. Les données sont représentées sur la **Figure 13**.

Les patients < 10 ans présentaient une survie globale à 52% [31 ; 85], avec une médiane de survie non atteinte au cours de l'étude. Les patients ≥ 10 ans présentaient une survie globale à 36%, avec une médiane de survie de 36 mois ($p=0,3$)

Concernant la survie sans événement, elle était de 47% pour les patients < 10 ans, avec une médiane de 20 mois, contre 36% pour les patients ≥ 10 ans, avec une médiane de 22 mois ($p=0,6$).

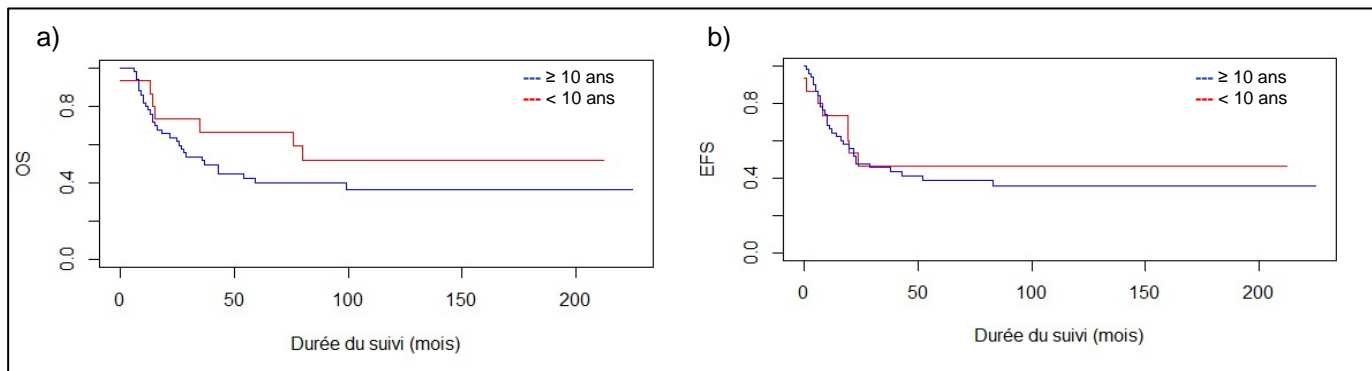


Figure 13. Courbes de survie en fonction de l'âge des patients.
 a) Survie globale en fonction de l'âge $< ou \ge 10$ ans. $p=0,3$
 b) Survie sans événement en fonction de l'âge $< ou \ge 10$ ans. $p=0,6$

Dans un second temps, nous avons analysé la survie des patients en fonction de l'âge, avec une limite d'âge fixée à 15 ans, qui correspond au début du groupe des adolescents en médecine de l'Adolescent et du Jeune Adulte (AJA, 15-25 ans) (**Figure 14**).

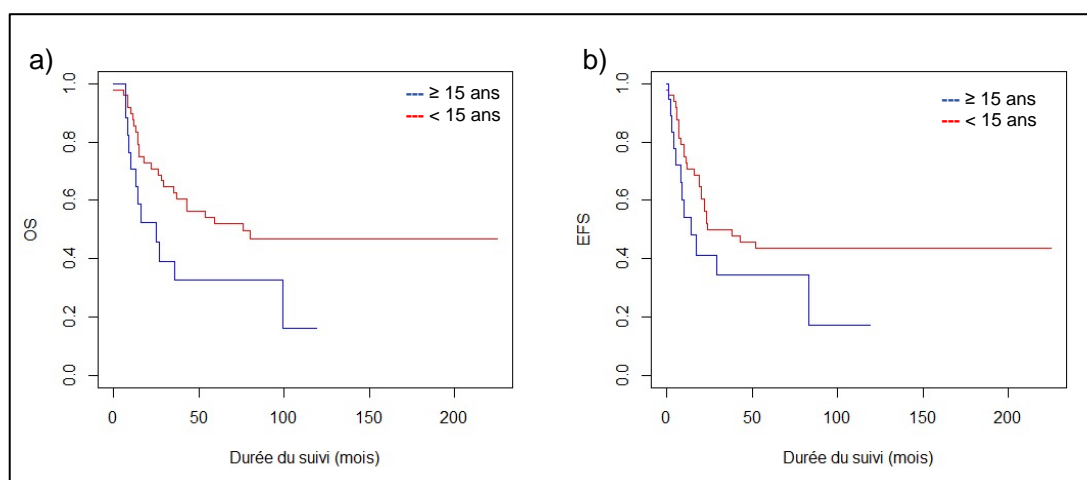


Figure 14. Courbes de survie en fonction de l'âge des patients (limite fixée à 14 ans)
 a) Survie globale en fonction de l'âge $< ou \ge 15$ ans. $p=0,03$
 b) Survie sans événement en fonction de l'âge $< ou \ge 15$ ans. $p=0,1$

Nous avons observé une différence significative de survie globale entre les 2 groupes d'âge, avec une survie à 47% [34 ;64] et une survie médiane de 59 mois pour les patients < 15 ans, contre respectivement 16% [3 ; 77] et 16 mois pour les patients ≥ 15 ans ($p=0,03$). Nous retrouvons également une différence de survie sans événement, avec une EFS à 44% [32 ; 60] et une médiane d'EFS de 24 mois pour les patients < 15 ans, et une EFS à 17% [4 ; 80] et une médiane d'EFS de 10 mois pour les patients ≥ 15 ans. Cependant, cette tendance n'est pas significative ($p=0,1$).

c) Localisation tumorale

Différentes localisations tumorales étaient isolées en sous-groupes : « tête et cou », « tronc » (comprenant toutes les tumeurs thoraciques, abdominales, rétro-péritonéales et pelviennes), « para-rachidien » (comprenant toutes les tumeurs para-vertébrales avec début d’envahissement intra-canalair, ou formes dites en « sablier ») et « membres » (comprenant toutes les tumeurs affectant les membres périphériques). Les données sont présentées dans la **Figure 15**.

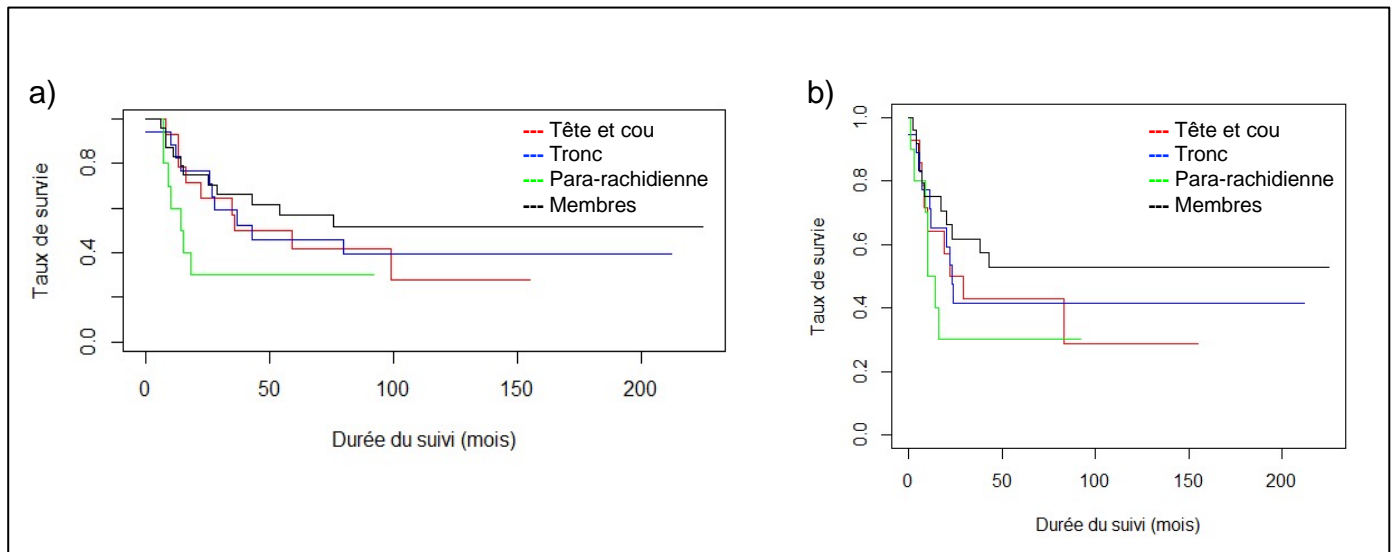


Figure 15. Courbe de survie en fonction de la localisation tumorale.

a) Survie globale (OS). $p = 0,3$

b) Survie sans événement (EFS). $p=0,4$.

La survie globale des patients présentant une tumeur localisée aux membres était de 51%. La médiane de survie n’était pas atteinte. Les patients avec une tumeur para-rachidienne avaient une médiane de survie de 14 mois et une OS de 30%. Les patients avec une tumeur de la tête et du cou avaient une médiane de survie de 36 mois et une OS de 28%. Cependant, il n’est pas retrouvé de différence significative entre les sous-groupes ($p=0,3$).

Les données sont similaires concernant la survie sans événement des patients (**Tableau 9**).

d) Taille tumorale

Nous avons ensuite étudié la taille tumorale au diagnostic des patients.

Lorsque nous avons comparé les patients avec une taille tumorale $< 5\text{cm}$ et $\geq 5\text{cm}$, qui est la limite retenue dans la prise en charge des patients présentant un sarcome des tissus mous, nous n'avons observé aucune différence significative dans la survie globale ($p = 0,9$) et dans la survie sans événement des patients ($p = 0,9$) (**Figure 16**).

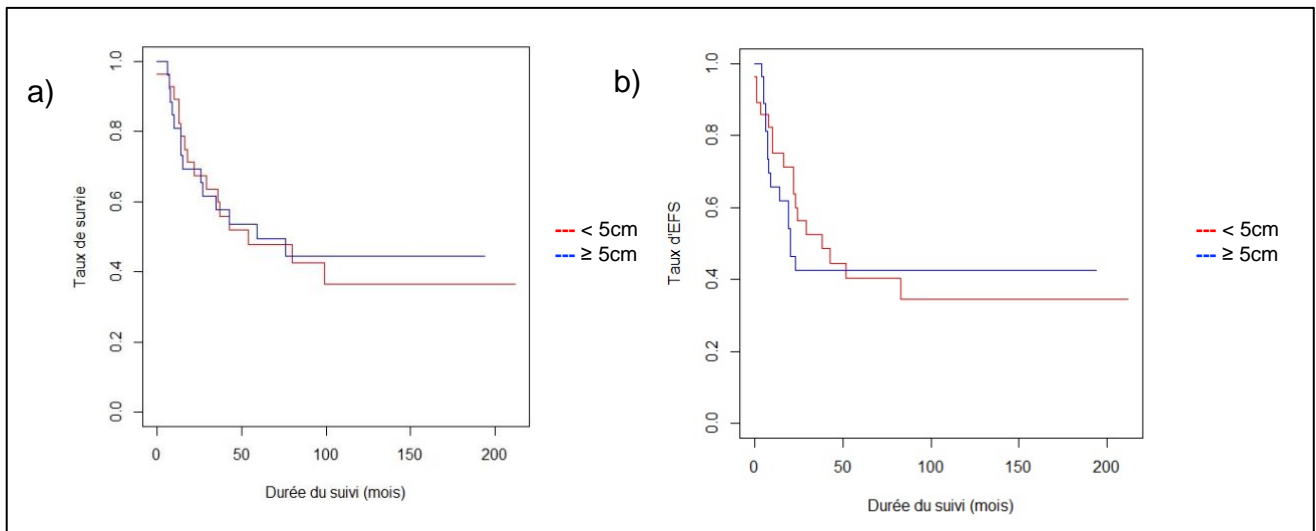


Figure 16. Courbes de survie en fonction de la taille tumorale (limite 5cm).

- a) Survie globale ($p = 0,9$)
- b) Survie sans événement ($p = 0,9$).

Nous avons ensuite comparé le groupe de patients avec une tumeur $< 10\text{cm}$ au groupe de patients présentant une tumeur $\geq 10\text{cm}$ de plus grand diamètre au diagnostic (**Figure 17**).

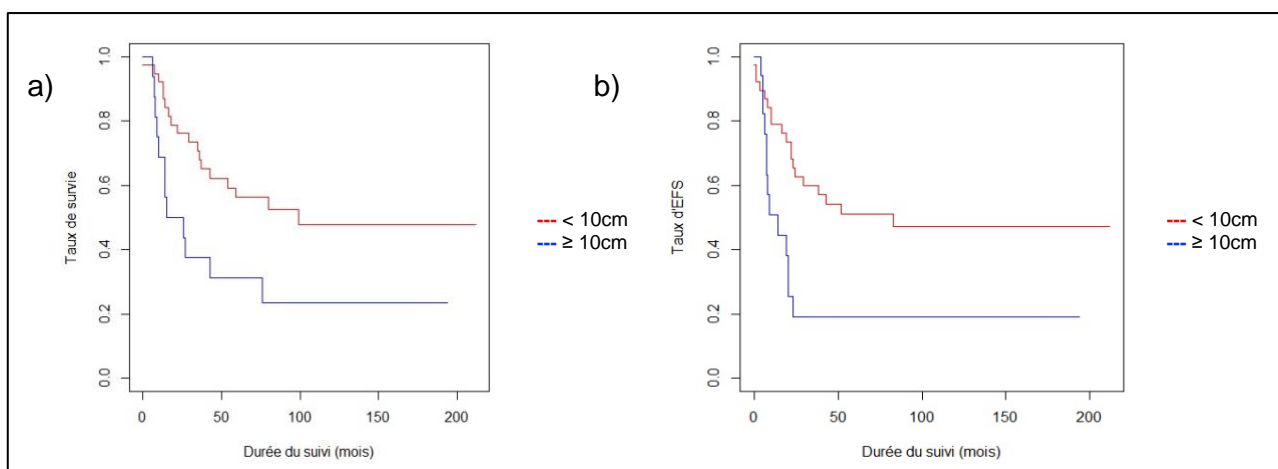


Figure 17. Courbes de survie en fonction de la taille tumorale (limite 10cm)

- a) Survie Globale ($p = 0,02$) ;
- b) Survie sans événement ($p = 0,007$).

Dans ce contexte, nous avons observé que la survie globale des patients avec une MPNST ≥ 10 cm était de 16% (médiane de survie 15 mois) contre 48% (80 mois) pour les patients avec une MPNST < 10 cm ($p = 0,02$).

La survie sans événement des patients avec une MPNST ≥ 10 cm était de 19% (médiane de survie sans événement de 9 mois) contre 47% (médiane de survie sans événement de 52 mois) pour les patients avec une MPNST < 10 cm ($p = 0,007$).

e) Stade IRS

Nous avons ensuite étudié l'impact du stade IRS des MPNST sur la survie des patients. Les données sont représentées dans la **Figure 18**.

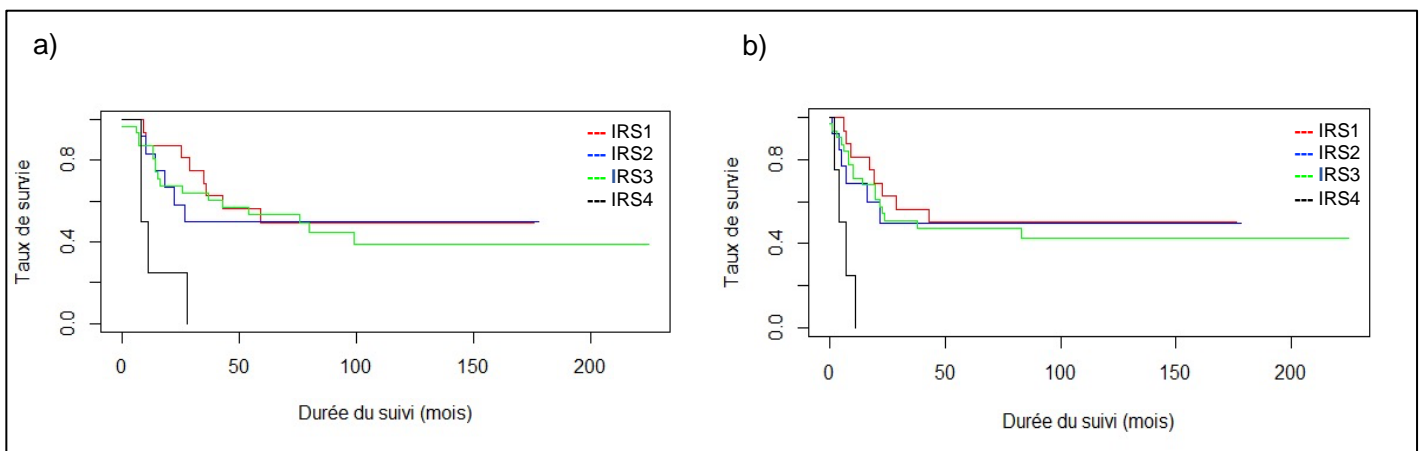


Figure 18. Courbes de survie en fonction du stade IRS.

a) Survie globale (OS). $p = 0,007$

b) Survie sans événement (EFS). $p=0,002$.

Les patients avec une atteinte métastatique, ou IRS 4, avaient une OS à 0%, avec une survie médiane de 8 mois.

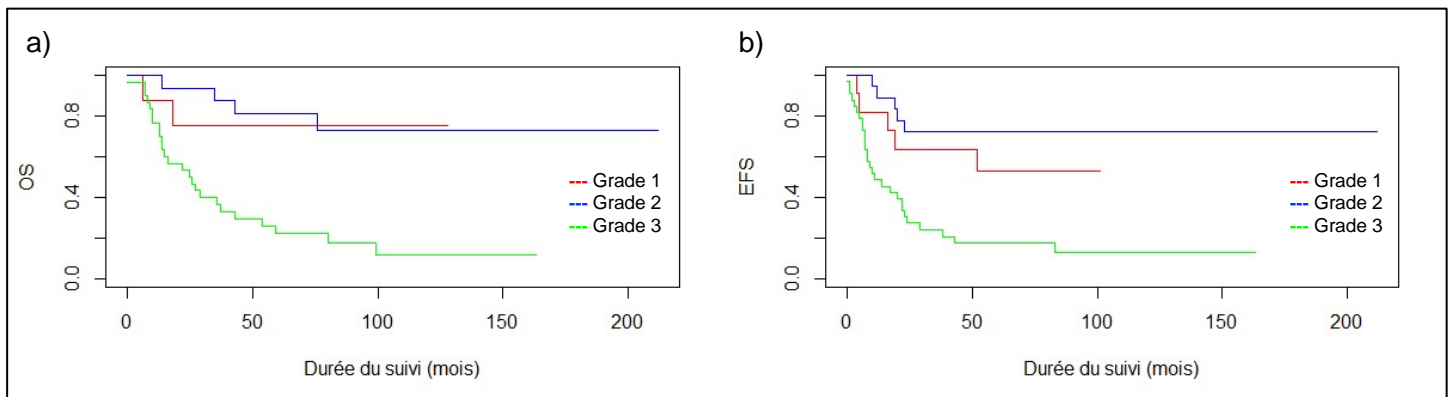
La survie des groupes IRS 1 et 2 était très équivalente (respectivement 49% et 50% en OS et 50% et 50% en EFS), avec cependant une médiane de survie globale et sans rechute plus prolongée pour le groupe IRS 1 (43 mois).

Les patients ayant une lésion de stade IRS 3 présentaient une survie globale de 39% et une survie sans événement de 43%.

Le groupe IRS était significativement corrélé à la survie ($p=0,007$).

f) Grade FNCLCC

Nous avons également étudié l'impact du grade tumoral sur la survie globale et sans événement des patients ayant présenté une MPNST (**Figure 19**).



*Figure 19. Courbes de survie en fonction du grade FNCLCC.
a) Survie globale en fonction du grade FNCLCC ($p < 0,001$)
b) Survie sans événement en fonction du grade FNCLCC ($p < 0,001$)*

Concernant la survie globale (Figure 8, a)), nous avons observé que les patients avec une MPNST de grade 1 et 2 avaient une OS de 73 et 71% respectivement. En revanche, les patients avec une MPNST de grade 3 présentaient une OS de 11%, avec une médiane de survie de 22 mois ($p < 0,001$).

Concernant la survie sans événement, les patients avec une tumeur de grade 1 et 2 présentaient une EFS de 53% et 72% respectivement, contre 13% pour les patients avec une MPNST de grade 3 ($p < 0,001$).

g) Facteurs liés au traitement

Nous avons ensuite étudié l'impact du traitement reçu sur la survie des patients. En premier lieu, nous nous sommes intéressés à la qualité de résection tumorale à la chirurgie initiale de la tumeur primitive (**Figure 20**). En effet, 92% des patients bénéficiaient d'une chirurgie de leur tumeur primitive. Les patients avec une résection complète R0 présentaient une OS à 36% (médiane de 59 mois) et une EFS à 36% (médiane de 23%). Les patients avec une résection microscopiquement incomplète présentaient une OS à 41% (médiane de 43 mois) et une EFS à 41% (médiane de 22 mois). Enfin, les patients avec un résidu tumoral macroscopique à la chirurgie de leur tumeur primitive présentaient une OS à 50% (médiane de 54 mois) et une EFS à 53% (médiane non atteinte). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en OS ($p = 0,9$) et en EFS ($p=0,8$). Nous avons retrouvé que 27,9% des patients avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale des marges, avec une résection complète dans 94,1% des cas (**Tableau 6**).

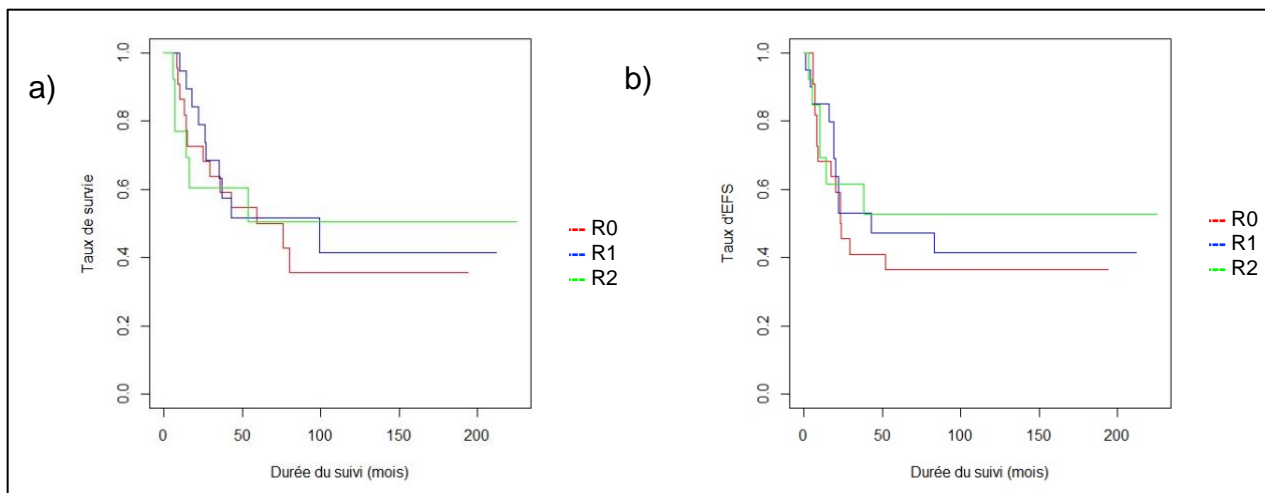


Figure 20. Courbes de survie en fonction de la qualité de résection tumorale à la chirurgie première.

- a) Survie globale ($p = 0,9$)
 b) Survie sans événement ($p = 0,8$)

En analysant plus finement ces données, nous avons observé que parmi les patients avec une résection R2 à la 1^{ère} chirurgie, 8 avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale R0 et parmi ceux avec exérèse R1 à la 1^{ère} chirurgie, 8 avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale R0. Au total, nous avons donc retrouvé 42 patients ayant bénéficié d'une résection complète, en un seul temps ou en deux temps (avec un délai médian de 12,35 semaines [2 ; 31,7]).

Les patients qui avaient un délai médian de reprise chirurgicale de moins de 12 semaines présentaient une survie globale à 73% contre 51% pour le groupe avec un délai médian de reprise supérieur à 12 semaines ($p=0,56$). La survie sans événement était identique pour les deux groupes.

Parmi ces 42 patients avec une exérèse finalement microscopiquement complète R0, nous avons ainsi retrouvé une survie globale de 45%. Parmi les patients avec une résection finale R1 ($n=12$), la survie globale était de 41%. Parmi les patients avec une résection finale R2 ($n=6$), la survie globale était de 50%.

Nous avons ensuite regardé l'impact du traitement adjuvant des patients sur leur survie (**Figure 21**). Nous avons observé que la survie des patients ayant reçu une radiothérapie adjuvante seule était de 56% (OS et EFS). Les patients ayant reçu une chimiothérapie seule avaient une OS et une EFS à 25%. Les patients ayant reçu l'association chimiothérapie et radiothérapie avaient une OS et une EFS à 36%. Il n'y a cependant pas de différence significative entre ces résultats.

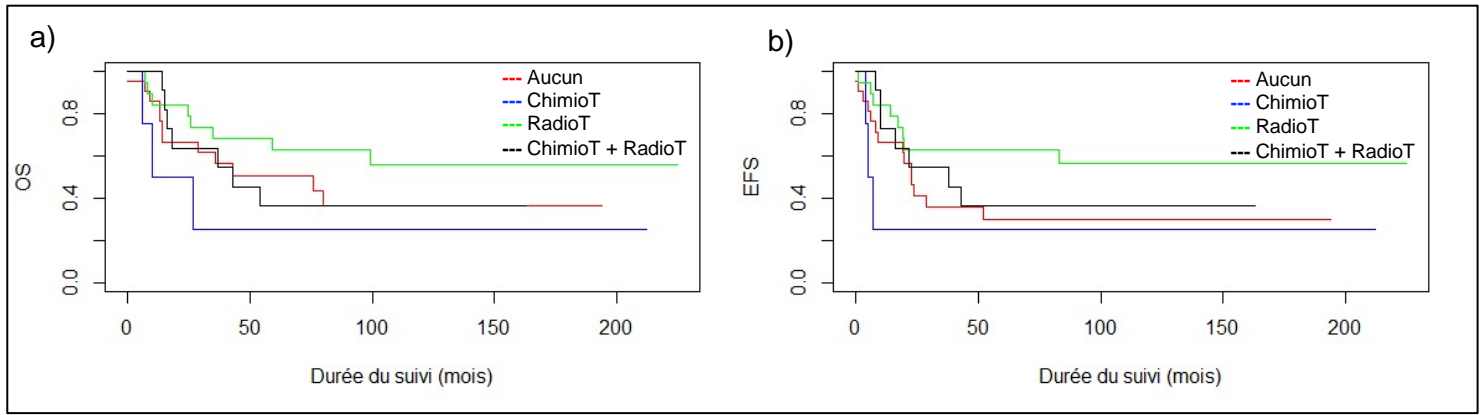


Figure 21. Courbes de survie en fonction du traitement adjuvant reçu.

a) Survie globale ($p = 0,4$)

b) Survie sans événement ($p = 0,2$).

Nous avons analysé plus globalement la survie en fonction de l'utilisation de radiothérapie ou non chez les patients atteints de MPNST (**Figure 22**).

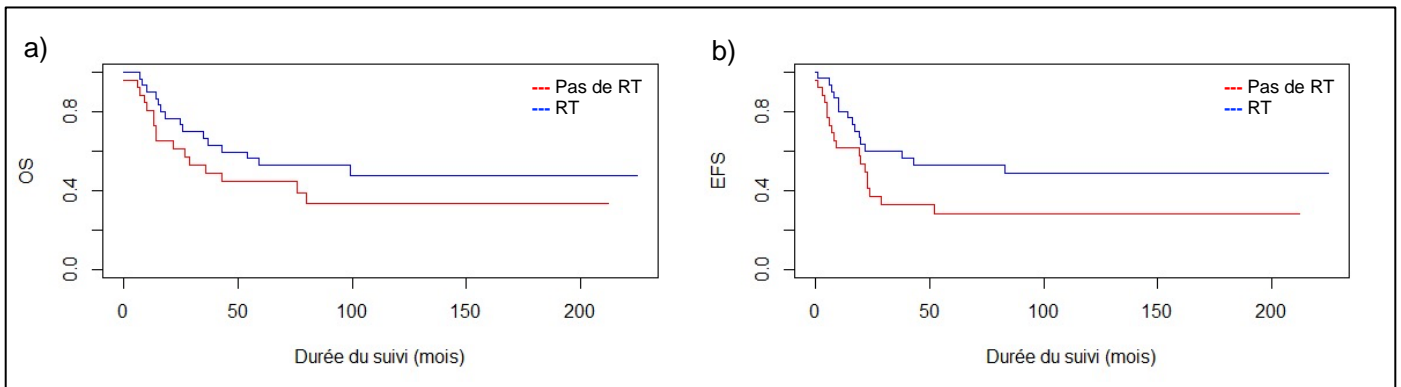


Figure 22. Courbes de survie en fonction de l'utilisation ou non de radiothérapie.

a) Survie globale ($p = 0,2$)

b) Survie sans événement ($p = 0,07$).

Un peu plus de la moitié des patients traités pour une MPNST recevaient un traitement adjuvant avec de la radiothérapie. La survie globale des patients ayant reçu une radiothérapie était de 47%, contre 33% pour les autres patients. Cette différence n'est cependant pas significative ($p = 0,2$).

Concernant la survie sans événement, elle était de 49% chez les patients recevant une radiothérapie, contre 28%. Cette différence n'est pas significative ($p = 0,07$).

Les patients traités par radiothérapie recevaient un traitement par radiothérapie externe standard dans la majorité des cas, avec une dose délivrée comprise entre 38 et 60 Gy (le plus souvent 50,4 à 54Gy). Deux patients avaient bénéficié d'un traitement par curiethérapie associé à la radiothérapie externe.

Nous nous sommes également intéressés à la survie des patients ayant reçu de la radiothérapie en fonction des marges de résection. Parmi les 42 patients ayant bénéficié d'une

résection complète R0 de leur tumeur (en un ou en deux temps), 20 avaient reçu de la radiothérapie. La survie globale de ce groupe était de 60%. Pour le reste des patients qui n'avaient pas reçu de radiothérapie (n=22), la survie globale était de 31%. La différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p=0,06$).

h) Analyses ajustées

Nous avons ensuite réalisé une analyse ajustée des différents facteurs de risque identifiés, pour valider l'indépendance de ces facteurs et ne pas méconnaître de facteur de confusion (**Tableau 10**).

Tableau 10. Tableau d'analyses ajustées des facteurs de risque identifiés au préalable.

| Facteur de risque | OR ajusté | IC95% | p-value |
|-------------------|-----------|----------------|--------------|
| Taille > 10cm | 3,24 | [1,41 ; 7,48] | 0,006 |
| NF1 | 2,65 | [1,19 ; 5,90] | 0,02 |
| FNCLCC 2 | 0,28 | [0,05 ; 1,46] | 0,13 |
| FNCLCC 3 | 6,39 | [1,79 ; 22,81] | 0,004 |
| IRS 2 | 0,99 | [0,32 ; 3,11] | 0,99 |
| IRS 3 | 2,25 | [0,83 ; 6,12] | 0,11 |
| IRS 4 | 4,11 | [1,05 ; 16,04] | 0,04 |
| Radiothérapie | 0,44 | [0,20 ; 0,97] | 0,05 |

Les facteurs taille >10 cm, statut NF1, grade FNCLCC, stade IRS, radiothérapie, âge (avec limite à 10 et limite à 15 ans) et type histologique « tumeur Triton » ont été intégrés dans une analyse multivariée descendante pas à pas. Les facteurs âge et tumeur Triton n'étaient pas significativement associés à la survie et n'étaient pas des facteurs de confusion. Ils n'ont donc pas été conservés.

En ajustant sur les autres variables, les facteurs de risque associés significativement à une moins bonne survie étaient la taille de la tumeur > 10 cm (OR=3,24 [1,41 ; 7,48], $p=0,006$), la présence d'une NF1 (OR=2,65 [1,19 ; 5,90], $p=0,02$), un grade 3 selon la FNCLCC (OR=6,39 [1,79 ; 22,81], $p=0,004$), un score IRS à 4 (OR=4,11 [1,05 ; 16,04], $p=0,04$). Le stade IRS 3 n'était pas significativement lié à une moins bonne survie, mais restait cependant un facteur de confusion.

La radiothérapie présentait un effet « protecteur » (OR=0,44 [0,20 ; 0,97], $p=0,05$).

V. Caractéristiques des rechutes chez les patients pédiatriques

a) Caractéristiques des patients

Les patients atteints de MPNST présentait un grand nombre de rechute (34 patients sur 66). Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le **Tableau 11**.

On observe que les patients avec une NF1 présentait plus de rechutes que les patients sans NF1 (58,8% vs 35,5%, $p=0,13$).

Concernant la localisation, les patients avec une atteinte para-rachidienne présentait plus de rechutes (7 patients sur 10).

Le haut grade histologique (grade 3 FNCLCC) est associé à un haut risque de rechute (70% des tumeurs de grade 3 récidivaient). Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,0005$).

La taille tumorale est également liée au risque de rechute, avec un plus grand nombre d'événements chez les patients présentant une tumeur de plus de 10cm (44,4%). Cette différence est significative ($p = 0,016$).

Le traitement reçu par les patients n'a pas d'incidence sur le risque de rechute, notamment la qualité de résection ($p=0,33$).

b) Caractéristiques des rechutes

Le **Tableau 12** reprend les caractéristiques de la rechute pour ces patients. Le délai moyen de rechute était de 15,6 mois [1 – 83]. Les rechutes pouvaient donc à la fois être très précoces, en cours de traitement, et très tardives (quasiment 7 ans après le diagnostic). La majorité des rechutes étaient métastatiques (44%), suivies des rechutes locales et locorégionales (35%). Un quart des patients (23,5%) rechutait en cours de traitement, après avoir eu une première réponse au traitement initial ou bénéficié d'une chirurgie.

Les localisations métastatiques à la rechute étaient dominées par l'atteinte pulmonaire (46%), suivie par l'atteinte osseuse (33%) et hépatique (20%). Il existait d'autres localisations de métastases plus rares (pancréatiques).

Tableau 11. Tableau des caractéristiques au diagnostic des patients qui présentent une rechute de MPNST.
 * 1 patient dont l'histoire de rechute n'est pas connue.

| | Rechute | % | Pas de rechute | % | p-value |
|-------------------------------------------------------------|----------------|------|----------------|------|---------|
| | N = 34* | 51,5 | N = 31* | 47 | |
| Age médian (années) | 14 (1,66 ; 18) | | 13 (0,1 ; 17) | | 0,29 |
| Genre | | | | | 0,62 |
| Garçon | 16 | 47,1 | 17 | 54,8 | |
| Fille | 18 | 52,9 | 14 | 45,2 | |
| NF1 | | 0 | | | 0,13 |
| Oui | 20 | 58,8 | 11 | 35,5 | |
| Non | 14 | 41,2 | 18 | 58,1 | |
| NA | | | 2 | 6,45 | |
| Localisation | | | | | 0,42 |
| Tête et cou | 8 | 23,5 | 5 | 16,1 | |
| Tronc | 9 | 26,5 | 9 | 29 | |
| Para-vertébral | 7 | 20,6 | 3 | 9,68 | |
| Membres | 10 | 29,4 | 14 | 45,2 | |
| Taille tumorale | | | | | 0,016 |
| ≤ 5cm | 2 | 5,88 | 8 | 25,8 | |
| 5 < x ≤ 10cm | 17 | 50 | 14 | 45,2 | |
| > 10cm | 15 | 44,1 | 5 | 16,1 | |
| NA | 1 | 2,94 | 4 | 12,9 | |
| Atteinte métastatique | | | | | 0,14 |
| Métastatique | 4 | 11,8 | 0 | 0 | |
| Ganglionnaire | 1 | 2,94 | 2 | 6,45 | |
| Grade tumoral FNCLCC | | | | | 0,0005 |
| 1 | 5 | 14,7 | 6 | 19,4 | |
| 2 | 4 | 11,8 | 14 | 45,2 | |
| 3 | 25 | 73,5 | 7 | 22,6 | |
| NA | | | 4 | 12,9 | |
| Stade IRS | | | | | 0,3 |
| 1 | 8 | 23,5 | 8 | 25,8 | |
| 2 | 6 | 17,6 | 6 | 19,4 | |
| 3 | 16 | 47,1 | 15 | 48,4 | |
| 4 | 4 | 11,8 | 0 | 0 | |
| NA | | | 2 | 6,45 | |
| Traitement néo adjuvant | | | | | 0,31 |
| Oui | 15 | 44,1 | 9 | 29 | |
| Non | 19 | 55,9 | 20 | 64,5 | |
| NA | | | 2 | 6,45 | |
| Chirurgie | | | | | > 0,99 |
| Oui | 32 | 94,1 | 28 | 90,3 | |
| Non | 2 | 5,88 | 1 | 3,23 | |
| Qualité de résection de la 1^{ère} chirurgie | | | | | 0,33 |
| R0 | 18 | 56,3 | 10 | 35,7 | |
| R1 | 9 | 28,1 | 10 | 35,7 | |
| R2 | 6 | 18,8 | 8 | 28,6 | |
| Traitement adjuvant | | | | | 0,5 |
| Aucun | 17 | 50 | 10 | 32,3 | |
| Chimiothérapie seule | 3 | 8,82 | 2 | 6,45 | |
| Radiothérapie seule | 8 | 23,5 | 11 | 35,5 | |
| Chimiothérapie + Radiothérapie | 6 | 17,6 | 7 | 22,6 | |

Tableau 12. Caractéristiques des rechutes de MPNST (Type, prise en charge, survie).

* 1 rechute pancréatique ; ** CEV : cyclophosphamide, épirubicine, vincristine ; *** IVA : ifosfamide, vincristine, actinomycine ; **** association célécoxib, thalidomide, cyclophosphamide, étoposide.

| | Rechute | % |
|--------------------------------------------|--------------------|------|
| | N = 34 | 51,5 |
| Délai à la rechute | 15,6 mois (1 ; 83) | |
| Type de rechute | | |
| Progression on-therapy | 8 | 23,5 |
| Rechute locorégionale | 12 | 35 |
| Rechute métastatique | 15 | 44 |
| Pulmonaire | 7 | 46 |
| Hépatique | 3 | 20 |
| Osseuse | 5 | 33 |
| Autre* | 1 | 6,5 |
| Traitement de 2^{ème} ligne | | |
| Chirurgie | 8 | 23,5 |
| Chimiothérapie | 20 | 59 |
| navelbine cyclophosphamide | 4 | |
| gemcitabine docétaxel | 4 | |
| ifosfamide doxorubicine | 2 | |
| CEV** | 2 | |
| cyclophosphamide doxorubicine | 1 | |
| IVA*** | 1 | |
| cisplatine doxorubicine | 1 | |
| Daunoxome | 1 | |
| Chimiothérapie per os métronomique**** | 1 | |
| irinotécan bévacizumab | 1 | |
| étoposide carboplatine | 1 | |
| rapamycine | 1 | |
| Radiothérapie | 5 | 15 |
| Soins de support | 4 | 12 |
| NA | 5 | 15 |
| Devenir | | |
| Survie | 2 | 6 |
| Décès | 32 | 94 |

c) Traitement de 2^{ème} ligne et devenir des patients en rechute de MPNST

Le traitement de 2^{ème} ligne des patients présentant une rechute de MPNST était basé sur la chimiothérapie (59%). Les associations de 2^{ème} ligne de chimiothérapie les plus fréquemment utilisées étaient l'association navelbine-cyclophosphamide et l'association gemcitabine-docétaxel. La reprise des anthracyclines était fréquente en 2^{ème} ligne (en association avec des agents alkylants ou des sels de platine).

La chirurgie était proposée en 2^{ème} ligne dans 23,5% des cas, parfois en association avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Une partie des patients recevait de la radiothérapie en 2^{ème} ligne, seule ou en association avec une chimiothérapie ou une chirurgie.

Enfin, 12% des patients ne bénéficiaient pas de traitement de 2^{ème} ligne et recevaient des soins de support exclusifs à la rechute.

Le devenir des patients en rechute de MPNST était sombre. La survie était de 6%, avec seulement 2 patients survivants sur 34.

VI. Cas particulier des Tumeurs Triton Malignes (MTT)

a) Caractéristiques des patients présentant une MTT

Les caractéristiques des patients ayant présenté une MTT sont décrites dans le **Tableau 13** et les données de traitement de ces tumeurs dans le **Tableau 14**.

L'âge médian de survenue de ces tumeurs était de 12 ans [1,91 ; 16]. Six patients sur les dix ayant présenté une MTT souffraient d'une NF1.

La clinique de ces tumeurs était marquée principalement par l'apparition d'une tuméfaction (90%) ou de douleurs (40%). Le délai moyen de diagnostic était d'environ 1,91 mois [1 ; 4,5].

Ces tumeurs se développaient majoritairement au niveau des membres (50%). Il s'agissait toujours de tumeurs de plus de 5 cm (60% entre 5 et 10cm, 30% > 10cm).

Sur le plan histologique, il s'agissait toujours de tumeurs de haut grade (2 ou 3 selon la classification FNCLCC). Ces tumeurs étaient majoritairement de stade IRS 3.

La majorité des patients recevait un traitement néo-adjuvant à base de chimiothérapie. Aucun patient pédiatrique n'avait reçu de traitement néo-adjuvant par radiothérapie. Sur les 7 patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, nous n'avons observé aucune réponse complète et une seule réponse partielle au traitement. La majorité des patients avait une maladie stable. En revanche, deux patients sur 7 présentaient une progression de la maladie en cours de traitement néo-adjuvant.

Tous les patients bénéficiaient d'une chirurgie de leur tumeur primitive. La majorité des résections était complète (70%).

Enfin, 8 patients sur 10 recevaient un traitement adjuvant, avec de la radiothérapie dans 90% des cas, seule ou en association avec une chimiothérapie.

En comparant ces données avec le groupe des MPNST classiques, il n'est pas retrouvé de différence significative.

Cependant, nous avons pu observer plusieurs éléments. Nous avons noté qu'il y avait autant de patients présentant une MTT dans un contexte de NF1 que de façon sporadique, comme les autres MPNST.

Le délai diagnostique apparaissait beaucoup plus court pour les MTT (1,91 mois) que pour les MPNST classiques (9,25 mois).

Concernant la localisation, les MTT touchaient plus souvent les membres (50%) que les MPNST classiques (30%). On observait moins d'atteintes para-rachidiennes des MTT (10%) par rapport aux MPNST (18%). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Sur le plan histologique, nous n'avons retrouvé aucune MTT de grade 1 selon la FNCLCC. Cependant, il n'y avait pas de différence significative de répartition dans les grades tumoraux des MTT et des MPNST.

Les patients avec une MTT recevaient de façon significativement plus importante une chimiothérapie néo-adjuvante ($p=0,03$). Le traitement reçu était le standard de traitement des sarcomes des tissus mous (ifosfamide + doxorubicine) dans la majorité des cas.

Il n'y avait en revanche aucune différence dans la réponse au traitement par rapport aux MPNST classiques.

Il n'y avait aucune différence concernant le traitement local et le traitement adjuvant des MTT par rapport aux MPNST classiques.

Tableau 13. Caractéristiques des patients présentant une tumeur triton maligne (MTT) et comparaison au groupe des patients avec une MPNST classique.

| | Tous | % | MTT | % | MPNST | % | p-value |
|----------------------------------|---------------|------|----------------|------|----------------|------|---------|
| | N = 66 | 100 | N = 10 | 15,2 | N = 50 | 75,8 | |
| Age médian (années) | 13 (0,1 ; 18) | | 12 (1,91 ; 16) | | 13 (1,66 ; 18) | | 0,71 |
| Genre | | | | | | | 0,74 |
| Garçon | 30 | 45,5 | 5 | 50 | 22 | 44 | |
| Fille | 36 | 54,5 | 5 | 50 | 28 | 56 | |
| NF1 | | | | | | | 0,73 |
| Oui | 32 | 48,5 | 6 | 60 | 24 | 48 | |
| Non | 32 | 48,5 | 4 | 40 | 25 | 50 | |
| NA | 2 | 3,03 | | | 1 | 2 | |
| Symptômes au diagnostic | | | | | | | 0,91 |
| Douleur | 19 | 28,8 | 4 | 40 | 13 | 26 | |
| Tuméfaction | 51 | 77,3 | 9 | 90 | 39 | 78 | |
| Signes neurologiques | 10 | 15,2 | 2 | 20 | 8 | 16 | |
| Délai diagnostique (mois) | 7,8 (0 ; 48) | | 1,91 (1 ; 4,5) | | 9,25 (0 ; 48) | | 0,23 |
| Localisation | | | | | | | 0,65 |
| Tête et cou | 14 | 21,2 | 2 | 20 | 11 | 22 | |
| Tronc | 18 | 27,3 | 2 | 20 | 15 | 30 | |
| Para-vertébral | 10 | 15,2 | 1 | 10 | 9 | 18 | |
| Membres | 24 | 36,4 | 5 | 50 | 15 | 30 | |
| Taille tumorale | | | | | | | 0,31 |
| ≤ 5cm | 10 | 15,2 | 0 | 0 | 9 | 18 | |
| 5 < x ≤ 10cm | 31 | 47 | 6 | 60 | 22 | 44 | |
| > 10cm | 20 | 30,3 | 3 | 30 | 16 | 32 | |
| NA | 5 | 7,58 | 1 | 10 | 3 | 6 | |
| Atteinte métastatique | | | | | | | > 0,99 |
| Métastatique | 5 | 7,58 | 0 | 0 | 3 | 6 | |
| Ganglionnaire | 3 | 4,55 | 0 | 0 | 3 | 6 | |
| Imagerie | | | | | | | |
| TDM | 8 | 12,1 | 1 | 10 | 7 | 14 | |
| IRM | 16 | 24,2 | 1 | 10 | 14 | 28 | |
| TDM + IRM | 25 | 37,9 | 4 | 40 | 18 | 36 | |
| NA | 17 | 25,8 | 4 | 40 | 11 | 22 | |
| Scintigraphie | | | | | | | |
| PET TDM | 23 | 34,8 | 2 | 20 | 19 | 38 | |
| Positif | 14 | 60,9 | 2 | 100 | 11 | 57,9 | 0,5 |
| Négatif | 9 | 39,1 | | | 8 | 42,1 | |
| NA | 43 | 65,2 | 8 | 80 | 31 | 62 | |
| Grade tumoral FNCLCC | | | | | | | 0,27 |
| 1 | 11 | 16,7 | 0 | 0 | 10 | 20 | |
| 2 | 18 | 27,3 | 4 | 40 | 14 | 28 | |
| 3 | 33 | 50 | 6 | 60 | 23 | 46 | |
| NA | 4 | 6,06 | | 0 | 3 | 6 | |
| Stade IRS | | | | | | | 0,22 |
| 1 | 16 | 24,2 | 3 | 30 | 12 | 24 | |
| 2 | 13 | 19,7 | 0 | 0 | 12 | 24 | |
| 3 | 31 | 47 | 7 | 70 | 21 | 42 | |
| 4 | 4 | 6,06 | 0 | 0 | 3 | 6 | |
| NA | 2 | 3,03 | | | 2 | 4 | |

Tableau 14. Caractéristiques de traitement des patients présentant une MTT et comparaison au groupe des MPNST classiques.

| | Tous | % | MTT | % | MPNST | % | p-value |
|-------------------------------------------------------------|--------|------|--------|------|--------|------|------------------|
| | N = 66 | | N = 10 | 15,2 | N = 50 | 75,2 | |
| Traitement néo adjuvant | | | | | | | 0,03 |
| Oui | 24 | 36,4 | 7 | 70 | 15 | 30 | |
| Non | 40 | 60,6 | 3 | 30 | 35 | 70 | |
| NA | 2 | 3,03 | | | | | |
| Réponse au traitement néo adjuvant | | | | | | | 0,86 |
| Complète | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Partielle | 4 | 16,7 | 1 | 14,3 | 3 | 20 | |
| Stable | 11 | 45,8 | 4 | 57,1 | 6 | 40 | |
| Progression | 7 | 29,2 | 2 | 28,6 | 4 | 26,7 | |
| NA | 2 | 8,33 | | | 2 | 13,3 | |
| Chirurgie | | | | | | | > 0,99 |
| Oui | 61 | 92,4 | 10 | 100 | 46 | 92 | |
| Non | 3 | 4,55 | 0 | 0 | 2 | 4 | |
| NA | 2 | 3,03 | | | 2 | 4 | |
| Qualité de résection de la 1^{ère} chirurgie | | | | | | | 0,2 |
| R0 | 27 | 44,3 | 7 | 70 | 18 | 39,1 | |
| R1 | 20 | 32,8 | 2 | 20 | 16 | 34,8 | |
| R2 | 14 | 23 | 1 | 10 | 12 | 26,1 | |
| Reprise chirurgicale | | | | | | | |
| Oui | 17 | 27,9 | 1 | 10 | 14 | 30,4 | |
| Qualité de la reprise chirurgicale | | | | | | | |
| R0 | 16 | 94,1 | 1 | 10 | 13 | 92,9 | |
| R1 | 0 | 0 | | | | | |
| R2 | 1 | 5,88 | | | 1 | 7,14 | |
| Traitement adjuvant | | | | | | | 0,08 |
| Aucun | 28 | 45,9 | 2 | 20 | 22 | 47,8 | |
| Chimiothérapie seule | 4 | 6,56 | 1 | 10 | 3 | 6,52 | |
| Radiothérapie seule | 19 | 31,1 | 3 | 30 | 15 | 32,6 | |
| Chimiothérapie + Radiothérapie | 13 | 21,3 | 4 | 40 | 8 | 17,4 | |

b) Étude de la survie des patients avec une MTT

Nous avons étudié la survie des patients présentant une tumeur Triton Maligne (**Figure 23**).

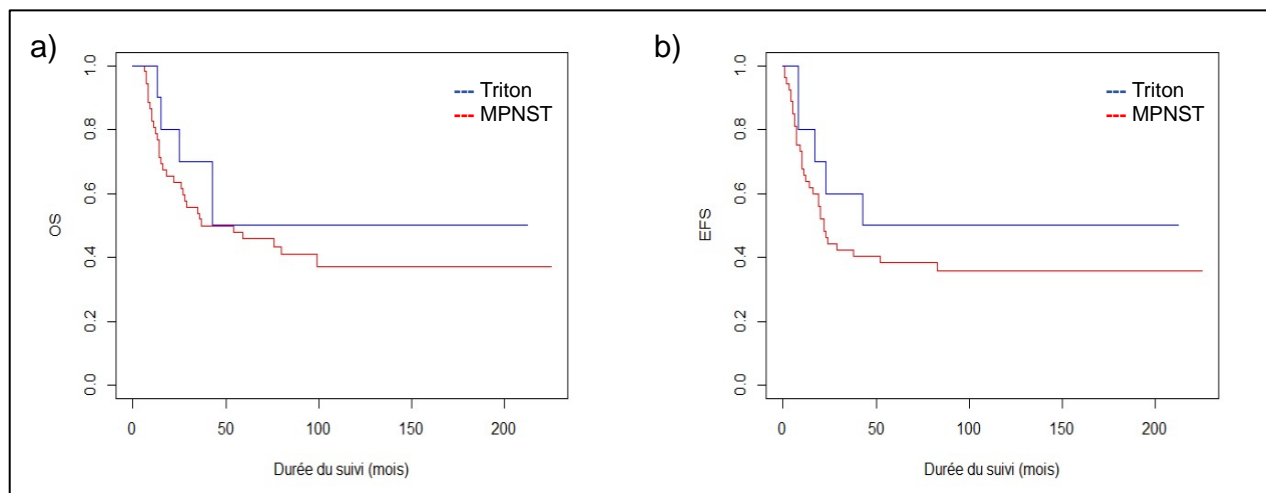


Figure 23. Courbes de survie des patients selon le type histologique (MTT ou MPNST).

a) Survie globale des deux sous-groupes. $p=0,5$

b) Survie sans événement des deux sous-groupes. $p=0,4$.

Nous avons observé que les patients avec une MTT avaient une survie globale de 50% [27 ;93], avec une médiane de survie de 43 mois. La majorité des patients étaient décédés de leur tumeur. Un patient présentait un second cancer (leucémie aiguë myéloïde) qui était la cause de son décès. Concernant la survie sans événement, elle est strictement identique, avec une EFS à 50% [27 ; 93] et une médiane de survie sans événement de 43 mois.

Il n'y avait pas de différence significative de survie globale et sans événement entre le groupe des MTT et le groupe des MPNST classiques.

c) Facteurs pronostiques associés aux MTT

Nous avons également réalisé des analyses multivariées pour rechercher les facteurs pronostiques associés aux MTT. Ces données sont résumées dans le **Tableau 15**. Nous n'avons pas retrouvé de facteur significativement associé à la survie globale ou sans événement des patients avec une MTT. Cependant, les groupes de patients avec une taille tumorale > 10cm ou un grade 3 FNCLCC présentaient une moins bonne survie globale et sans événement. Les patients avec une MTT dans un contexte de NF1 présentaient une médiane de survie plus longue (43 mois) que les patients avec une MTT sporadique. Cependant, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les deux groupes.

Les patients ayant reçu de la radiothérapie présentaient une meilleure survie globale et sans événement (57%), contre 33% pour les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie. Cependant, cette différence n'était pas significative.

Tableau 15. Analyses multivariées des facteurs pronostiques associés aux MTT.
 NA Non atteinte. .

| | N | OS % | IC 95% | Médiane mois | p-value | OR | IC95% | p-value | EFS | IC95 | Médiane mois | p-value | OR | IC95% | p-value |
|------------------------|----|---------|-------------|-----------------|---------|------|----------------|---------|-----|-------------|-----------------|---------|------|----------------|---------|
| Globale | 10 | 50 | [27 ; 93] | 43 | | | | | 50 | [27 ; 93] | 43 | | | | |
| Statut | | | | | 0,7 | | | | | | | 0,7 | | | |
| NF1 | 6 | 50 | [22 ; 100] | 43 | | 0,59 | [0,12 ; 4,26] | 0,7 | 50 | [22 ; 100] | 43 | | 0,7 | [0,12 ; 4,26] | 0,7 |
| Sporadique | 4 | 50 | [22 ; 100] | 15 | | | | | 50 | [19 ; 100] | 8 | | | | |
| Taille tumorale | | | | | 0,4 | | | | | | | 0,3 | | | |
| < 10cm | 6 | 67 | [38 ; 100] | NA | | 1 | | | 67 | [38 ; 100] | NA | | 1 | | |
| ≥ 10cm | 3 | 33 | [6,7 ; 100] | 15 | | 2,23 | [0,31 ; 16,07] | 0,4 | 33 | [6,7 ; 100] | 8 | | 2,71 | [0,37 ; 19,86] | 0,3 |
| Grade FNCLCC | | | | | 0,2 | | | | | | | 0,2 | | | |
| Grade 2 | 4 | 75 | [43 ; 100] | NA | | 0,24 | [0,03 ; 2,21] | 0,2 | 75 | [43 ; 100] | NA | | 0,26 | [0,26 ; 2,38] | 0,2 |
| Grade 3 | 6 | 33 | [11 ; 100] | 25 | | | | | 33 | [11 ; 100] | 17 | | | | |
| Radiothérapie | | | | | 0,49 | | | | | | | 0,46 | | | |
| Oui | 7 | 57 | | NA | | 0,55 | [0,07 ; 3,98] | 0,46 | 57 | | NA | | 0,55 | [0,07 ; 3,89] | 0,46 |
| Non | 3 | 33 | | 43 | | | | | 33 | | 23 | | | | |

DISCUSSION

I. Rappel des principaux résultats et comparaison aux données de la littérature

Nous avons réalisé l'étude rétrospective d'une des plus grandes séries pédiatriques (66 patients) de MPNST publiées à l'heure actuelle, avec relecture anatomopathologique systématique par des pathologistes experts, derrière l'étude historique Italo-allemande (167 patients).

Nous avons étudié la survie globale et sans événement des patients pédiatriques traités pour une MPNST en France entre 1995 et 2017. Parmi les 66 patients inclus dans l'étude, 4,5% des patients présentaient une atteinte ganglionnaire et 7,5% une extension métastatique au diagnostic. La majorité des patients (47%) étaient classés IRS3.

La survie globale de ces patients était de 39% [28 ; 55], avec une médiane de survie de 43 mois. La survie sans événement de ces mêmes patients était de 39% [28 ; 53], avec une médiane de 22 mois. Ces données nous montrent la difficulté à prendre en charge ces patients et ces tumeurs réputées agressives, avec peu de perspectives thérapeutiques à l'heure actuelle. Les rechutes sont peu guéries (2 / 34 patients, 5,8%).

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, résumées dans le **Tableau 16**. Pour les patients pédiatriques, seule l'analyse des données du protocole NRSTS pour les patients avec une MPNST localisée a montré un meilleur résultat en terme de survie des patients (OS 62%) (10). Il s'agissait d'une étude prospective et ne concernait que des patients avec des tumeurs localisées (dont 59% présentaient une tumeur de plus de 5cm et 41% présentaient une extension locale aux organes adjacents). La série historique italo-allemande (9) montrait également une meilleure survie des patients (OS 51%), mais une EFS équivalente à 37%. Cependant, il n'y avait pas de relecture histologique systématique dans le cadre de cette étude.

Si nous nous intéressons aux résultats obtenus pour les adultes, nous observons également une meilleure survie dans la série française du GSF-GETO (15) (59%), mais une EFS équivalente à 38%. La série historique de la Mayo Clinic retrouvait une survie globale équivalente (34%) à celle que nous avons obtenu (85).

Tableau 16. Comparaison des études existantes sur les MPNST, enfants et adultes.

| Étude | Période | Pays | Effectif | Age médian | NF1 (%) | OS 5y | PFS 5y | Facteurs pronostiques identifiés |
|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|-----------|------------------------|-------------------|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Enfants | | | | | | | | |
| DeCou et al, 1995 (16) | 1964 - 1993 | St Jude Children Research hospital | 28 | 14,1 ans (3,1 - 29,8) | 11 (39%) | 39% | | Résécabilité, grade tumoral, site tumoral |
| Carli et al, 2005 (9) | 1975 - 1998 | Allemagne-Italie | 167 | 11 ans (0,02 - 20) | 29 (17%) | 51% | 37% | Groupe IRS, Taille, maladie localement avancée, Site primitif, âge, NF1 |
| Van Noesel et al, 2019 (10) | 2005 - 2016 | Centres EpSSG (Europe) | 51 | 13,7 ans (0,02 - 21,3) | 26 (51%) | 62,10% | 52,90% | NF1, IRS |
| Étude en cours | 1995 - 2017 | Centres SFCE | 66 | 13,0 (0,1 - 18) | 32 (45,8%) | 39% | 39% | NF1, IRS 4, Grade FNCLCC 3, Taille ≥ 10cm, Age > 15 ans |
| Adultes | | | | | | | | |
| Kroep et al, 2010 (17) | | OERTC STBGS Trials | 175 | 42,6 ans (15,6 - 76,3) | | / | 21% | |
| Stucky et al, 2011 (58) | 1985 - 2010 | Mayo Clinic | 175 | 44 ans | 57 (33%) | / | 60% | Haut grade, localisation tronc, récurrence locale |
| Valentin et al, 2015 (15) | 1990 - 2013 | France | 353 | 42 ans (1-94) | 106 (37%) | 59,40% | 38,27% | Profondeur, grade 3, Résection R2, maladie localement avancée |
| Ducatman et al, 1986 (85) | 1912 - 1983 | Mayo Clinic | 120 | 34 ans (7 – 75) | 62 (52%) | 34% | / | Taille > 5cm, NF1, qualité de résection |

Nous avons retrouvé un impact pronostique négatif de la **neurofibromatose de type 1** sur la survie globale et sans événement des enfants traités pour une MPNST. Les patients atteints d'une NF1 présentaient une OS à 27% et une EFS à 24%, contre respectivement 48% et 48% pour les patients indemnes de NF1. **Le fait de présenter une NF1 était un facteur de mauvais pronostic sur l'OS, avec un risque relatif de 2,2 [1,1 ; 4,3] ($p = 0,02$), ainsi qu'un facteur de risque de rechute, avec un risque relatif de 2,1 [1,1 ; 4,9] ($p = 0,03$).** Ces données viennent corroborer l'hypothèse d'un mauvais pronostic des patients présentant une MPNST dans un contexte de NF1, qui avait déjà été confirmée dans plusieurs études pédiatriques (9)(10) et adultes (85). Des analyses ajustées avec la taille de la tumeur > 10cm, le stade IRS et le grade tumoral nous ont confirmé l'indépendance de ce facteur pronostique dans notre série. L'étude européenne (10) ne concluait pas de manière certaine sur le rôle pronostique indépendant de la présence d'une neurofibromatose de type 1. En effet, ce groupe de patients présentait des tumeurs plus profondes, plus étendues et difficilement opérables.

Nous n'avons pas retrouvé d'impact significatif de l'âge des patients sur le pronostic. Cependant, les patients < 10 ans semblent présenter une meilleure survie globale et sans événement que les patients plus âgés. Cette donnée est en accord avec la série historique italo-allemande qui retrouvait un meilleur pronostic pour les patients < 10 ans (OS 62,8%) que pour les ≥ 10 ans (42,6%)(9). Il est à noter également **l'impact négatif d'un âge supérieur à 15 ans sur la survie globale dans notre série.** Cette donnée appelle à nous interroger plus spécifiquement sur la prise en charge des adolescents atteints de MPNST, qui présentaient une survie globale de 16%, largement inférieure à celle des patients plus jeunes, mais également à celles des adultes (34 à 59% selon les séries) (15)(85).

De façon intéressante, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie lorsque nous avons comparé le groupe de patients avec une tumeur < 5 cm et celui avec une tumeur ≥ 5 cm. Cette limite avait été choisie car elle correspondait à la limite fixée dans le protocole NRSTS pour la stratification des patients dans les groupes de traitement.

En revanche, lorsque nous avons comparé le groupe des patients avec une tumeur < 10cm à celui des patients avec une tumeur ≥ 10 cm, nous avons retrouvé une différence significative en termes de survie. **La taille tumorale ≥ 10 cm semble donc avoir un impact pronostique majeur sur la survie (RR 2,3 [1,1 ; 4,8] ($p = 0,02$) et sur le risque de rechute (RR 2,6 [1,3 ; 5,3] ($p = 0,009$)).** L'étude du GSF-GETO (15) sur les MPNST survenant chez des adultes traités en France avait considéré la même limite de taille mais n'avait pas retrouvé d'impact sur la survie.

Nous avons confirmé l'impact pronostique du grade histologique FNCLCC, déjà décrit dans plusieurs séries de patients (15)(16)(58). En revanche, dans l'étude européenne pédiatrique pour les formes localisées (10), il n'y avait pas de différence d'évolution entre les tumeurs de grade FNCLCC 1-2 et les tumeurs de grade 3. Dans cette étude, l'intensification du traitement a pu compenser le pronostic de ces tumeurs. Dans notre étude, **le grade 3 selon la classification FNCLCC représente un facteur pronostique de survie (RR 4,77 [1,44 ; 15,77] ($p = 0,01$)) et de rechute (RR 2,89 [1,11 ; 7,52] ($p = 0,03$)).**

Nous n'avons pas retrouvé d'impact pronostique significatif du type histologique sur la survie des patients. Les patients avec une MTT semblent présenter une meilleure survie globale et sans rechute que les autres MPNST, mais ces données sont discordantes avec ce qui est décrit dans la littérature sur la survie des MTT. Cependant, les données déjà publiées étaient souvent des séries de cas rapportés, qui présentaient régulièrement des cas rares et graves. Il est nécessaire de réaliser un travail rétrospectif multicentrique ou prospectif sur les MTT pour mieux diagnostiquer ces tumeurs et analyser de façon fiable la survie des patients atteints.

II. Avenir du traitement des patients présentant une MPNST

a) Place du traitement néo-adjuvant

Nous n'avons pas montré d'effet du traitement néo-adjuvant à base de chimiothérapie avec une réponse objective dans 16% des cas uniquement, une stabilité dans 45% des cas et une progression dans 29% des cas. Ce faible taux de réponse, et surtout le taux non négligeable de progression sous traitement, posent la question de l'utilité d'un traitement néo-adjuvant avec une chimiothérapie, qui semble plus délétère que bénéfique.

Concernant la toxicité de la chimiothérapie néo-adjuvante, elle est rapportée dans le protocole NRSTS avec des toxicités de grade 3 observées (infections (35%), neuropathies (5%), mucite (25%) et myélosuppression (15%)). Dans 4 cas sur 51, il a également été rapporté des toxicités de grade 4 (encéphalopathie, convulsions, cardiomyopathie et insuffisance respiratoire) (10).

Dans la même étude, parmi les patients traités avec une chimiothérapie néoadjuvante, le taux de réponse objective à la chimiothérapie était de 46,2%. La maladie était stable dans 34,6% des cas et une progression était observée dans 19,2% des cas.

Dans les formes localisées opérables, quels qu'en soient le stade et le grade histologique, la chimiothérapie néo-adjuvante ne semble pas nécessaire. Dans les formes étendues métastatiques (5 – 11%) ou non résécables (17 à 53% des cas selon les séries

pédiatriques), la chimiothérapie recommandée, de type ifosfamide – doxorubicine, ne semble bénéfique qu'à un nombre réduit de patients.

b) Traitement chirurgical

La majorité des patients bénéficiait d'une chirurgie (92%). Concernant la stratification IRS, classification post-chirurgicale, de façon assez paradoxale, nous ne retrouvons pas de différence significative de survie entre les groupes IRS 1 (OS 49%), 2 (OS 50%) et 3 (OS 39%). Le groupe IRS 3 était régulièrement rapporté comme un facteur de mauvais pronostic dans les MPNST de l'enfant (9)(10). **Cependant, le stade IRS est un facteur de confusion dans notre étude et semble avoir un impact sur la survie**, que nous n'avons pas pu démontrer, probablement du fait du faible effectif de patients. De plus, l'intensification du traitement pour les patients de stade IRS 3 pourrait jouer un rôle.

Nous n'avons pas retrouvé d'impact pronostique des marges de résection lors de la première chirurgie de la tumeur primitive des patients. En effet, les patients avec des marges négatives (R0) présentaient une OS à 36% et une EFS à 36%, contre respectivement 41% et 41% pour des marges microscopiques (R1) et 50% et 53% pour des marges macroscopiques (R2). Ce résultat peut s'expliquer par la réalisation d'une seconde chirurgie pour les patients avec des marges R2, permettant de réaliser une résection complète de la tumeur dans la quasi-totalité des cas. Cependant, la survie globale des patients avec une résection R0 finale (en un temps ou en deux temps) restait à 45%. Nous pourrions nous interroger sur l'importance du délai entre la chirurgie initiale et la reprise chirurgicale et étudier son impact sur la survie des patients. En effet, dans notre étude, une limite fixée à 3 mois pour la reprise chirurgicale montrait une différence survie de 22%, non significative.

Nos données confirment le pronostic très défavorable de l'atteinte métastatique (stade IRS IV) dans les MPNST (OS 0%, survie médiane de 8 mois). Ces patients étaient traités avec une chimiothérapie et bénéficiaient d'une chirurgie malgré la présence de métastases. Leur pronostic reste sombre et doit interroger sur l'intérêt de leur proposer un traitement standard ou la nécessité de leur proposer d'emblée une inclusion dans un essai de phase précoce au diagnostic.

c) Traitement adjuvant et intérêt de la radiothérapie

Près de la moitié des patients ne recevait pas de traitement adjuvant (patients IRS 1 dans la majorité des cas). Pour les autres patients, nous n'avons pas retrouvé d'intérêt à la

réalisation d'une chimiothérapie, seule ou en association à de la radiothérapie. En effet, ces patients présentent une survie équivalente aux patients ne recevant pas de traitement adjuvant. Cette différence n'est cependant pas significative.

En revanche, nous avons observé que les patients ayant reçu de **la radiothérapie présentent une meilleure survie globale (47%) et sans événement (49%)** que les patients n'en recevant pas. Cette différence n'est pas significative mais nous montre une tendance intéressante. De la même façon, les patients ayant bénéficié d'une résection R0 et ayant reçu de la radiothérapie semblaient avoir un bénéfice à celle-ci, avec une survie globale à 60% (contre 31% pour le groupe de patient ne recevant pas de radiothérapie).

Il pourrait être intéressant de proposer une radiothérapie systématique des patients présentant une MPNST, en post-opératoire, pour prévenir le risque de récurrence locorégionale. Pour les patients les plus jeunes, une évaluation étroite des bénéfices et des risques sera nécessaire. Un travail conjoint avec les radiothérapeutes semble indispensable pour mener à bien cette réflexion.

d) MPNST et NF1

Les patients atteints d'une neurofibromatose ont un risque de 10% de développer une MPNST au cours de leur vie. Nous avons vu qu'il existe certaines mutations présentant un risque tumoral accru. Comme nous l'avons vu précédemment, dans notre étude, la NF1 est un facteur pronostique péjoratif indépendant.

Les patients présentant une NF1 à risque de MPNST pourraient faire l'objet de recommandations de prise en charge distinctes, à l'image de ce qui existe dans le syndrome de prédisposition aux tumeurs avec mutation germinale de *TP53* (Syndrome de Li-Fraumeni). La recherche du génotype précis du patient dès l'apparition de neurofibromes, permettant d'estimer un sur risque de développer une MPNST pourrait être encouragée. Les patients avec une NF1 pourraient bénéficier d'une surveillance très rapprochée en cas d'apparition de neurofibromes, avec une évaluation par IRM ou TEP TDM afin d'estimer le risque de dégénérescence et ne pas retarder la prise en charge chirurgicale.

La NF1 étant un facteur de mauvais pronostic, et ces tumeurs apparaissant dans 50% des cas dans un contexte de NF1, il pourrait être intéressant de rechercher de façon systématique une neurofibromatose de type 1 chez tout patient diagnostiqué pour une MPNST d'allure sporadique, notamment chez les patients les plus jeunes, qui présentent rarement les critères cliniques NIH comme vu précédemment. Cette recherche pourrait se faire en lien avec les centres de référence des NF1 et consister en un examen clinique systématique par un médecin expert de cette pathologie et en une recherche de la mutation du gène *NF1*, initialement sur la tumeur, puis de façon constitutionnelle si cette recherche était contributive.

e) Stratification des patients

Les résultats des analyses de notre étude peuvent nous amener à proposer une nouvelle stratification des patients, pour améliorer la prise en charge.

Les patients avec une MPNST déclarée pourraient être stratifiés selon différents facteurs pronostiques : **Présence ou non d'une NF1** (implication thérapeutique potentielle avec des inhibiteurs de MEK1/2 (Selumetinib)) ; **Taille tumorale < ou ≥ 10cm** ; **Grade 3 FNCLCC ou Grade 1 / 2** ; **Absence ou présence de métastases**. L'âge supérieur à 15 ans et le stade IRS pourraient également se discuter.

f) Place de la biologie et aspects théranostiques

Nous n'avons pas pu, dans cette première partie de l'étude, réaliser l'analyse de données d'immunohistochimie ou de biologie moléculaire.

Les données de la littérature semblent s'accorder sur plusieurs anomalies récurrentes dans les MPNST : anomalies du gène *CDKN2A* et du cycle cellulaire ; anomalie du gène *NF1*, suppresseur de tumeur régulant de nombreuses voies de signalisation dont la voie RAS/RAF ; anomalies épigénétiques en lien avec des mutations de gènes codant pour des composants du PRC2.

Le pronostic sombre de ces tumeurs, dont la stratification reste difficile encore aujourd'hui, nous amène à réfléchir à la meilleure prise en charge des patients avec une MPNST. Il semble opportun de réaliser un screening moléculaire sur la tumeur dès le diagnostic des patients, afin de dépister des anomalies génétiques tumorales pouvant permettre d'envisager un traitement ciblé (anomalies du cycle cellulaire, anomalies des gènes de réparation de l'ADN, anomalies des voies RAS/RAF, etc...) dès le diagnostic du patient. Ces traitements peuvent être accessibles dans des essais de phase précoce « toutes tumeurs » ou faire l'objet de nouveaux essais thérapeutiques spécifiquement conçus pour les MPNST ou les sarcomes de type adulte qui touchent les enfants, adolescents et jeunes adultes.

III. Difficultés et Limites de l'étude

Nous avons mené une étude multicentrique rétrospective, à partir des données de patients traités entre 1995 et 2017. Nous n'avons pas pu réaliser une sélection exhaustive des patients du fait de l'ancienneté des données à rechercher. Nous n'avons notamment pas interrogé les médecins référents « sarcomes pédiatriques » des différents centres SFCE, à la

recherche des cas de MPNST traités dans chacun des centres. Initialement, il avait été décidé d'inclure dans l'étude les patients ayant déjà donné leur consentement dans le cadre des protocoles ou du RNCE. Nous avons finalement pris la décision d'adresser un formulaire de non-opposition aux patients du RNCE.

Les patients étaient recrutés à partir de bases de données de protocoles anciens (MMT95) et plus récents (NRSTS05) et du registre national des cancers de l'enfant. Le registre recense tous les patients de moins de 15 ans traités depuis 2000 pour une tumeur solide en France, sur la base de données déclaratives issues des centres de traitement des patients, des centres ayant réalisé le diagnostic anatomopathologique ou des registres de la sécurité sociale. Ces données étaient donc à vérifier et nécessitaient de réaliser un premier tri des patients. Les patients de plus de 15 ans ou traités avant 2000 n'étaient pas enregistrés dans le registre.

Nous n'avons pas travaillé avec le GSF-GETO, qui possède une base de données clinico-biologique existant depuis 2011 et recensant tous les patients ayant été diagnostiqués et/ou traités pour un sarcome dans les centres de référence « sarcomes » français, dont font partie la plupart des centres SFCE. L'interrogation de cette base de données aurait pu permettre une plus grande exhaustivité des patients recrutés.

Les données cliniques issues des bases MMT95 et NRSTS ne permettaient pas toujours de remplir le recueil de données de notre étude. Il a donc été nécessaire de retourner au dossier du patient. Pour les anciens dossiers, certaines données n'ont pas pu être retrouvées. Certains patients, pour lesquels le diagnostic a été déclaré par le centre ayant réalisé le diagnostic histologique et non leur centre de traitement, n'ont pas été retrouvés. Ces difficultés rencontrées pourraient être levées par la création d'une base de données prospective.

Les données anatomopathologiques étaient recherchées dans les dossiers cliniques des patients. Dans un premier temps, nous avons noté la réalisation ou non d'une relecture. Tous les anatomopathologistes des centres ayant fait le diagnostic des patients recrutés dans notre étude ont été contactés pour organiser l'envoi de matériel biologique au Centre Léon Bérard pour la réalisation d'une relecture centralisée. Sur les 80 patients incluables dans notre étude, le matériel de seulement 46 d'entre eux a été envoyé entre janvier 2019 et mai 2021.

Nous avons ainsi retenu pour les analyses de données cliniques les patients ayant bénéficié d'une relecture au diagnostic par un pathologiste expert en sarcome, et particulièrement en MPNST, pour confirmer le diagnostic. Les anatomopathologistes experts retenus étaient le Pr Jean Michel COINDRE (Institut Bergonié, Bordeaux), le Dr Dominique

RANCHERE VINCE (Centre Léon Bérard, Lyon) et le Pr Christopher D.M. FLETCHER (Brigham and Women's Hospital, Boston). Les patients ayant bénéficié d'une relecture par le Dr KARANIAN dans le cadre de l'étude ont également été retenus. Des analyses de biologie moléculaire étaient parfois nécessaires pour confirmer définitivement le diagnostic de certains patients et sont toujours en cours. Nous avons donc pu obtenir des données fiables à analyser pour 66 patients sur les 80 incluables initialement. Cependant, tous les patients n'ont pas bénéficié de la relecture centralisée prévue dans le cadre de notre étude.

Nous n'avons pas pu réaliser de manière systématique la relecture collégiale prévue dans le projet initial, du fait de problèmes techniques, ainsi que les analyses d'immunohistochimie (PS100, SOX10, H3K27me3 et H3K27me2). Ces compléments d'analyses feront l'objet d'une publication complémentaire et permettront d'analyser l'impact sur la survie de la perte d'H3K27me3, qui n'a encore jamais été étudié spécifiquement pour la population pédiatrique. Nous analyserons également l'impact sur la survie de la perte d'H3K27me2, qui n'a encore jamais été étudié.

Concernant l'analyse des données cliniques des patients, nous pouvons reconnaître un manque de puissance de notre étude, notamment concernant les données de traitement des patients. Nous pouvons observer des tendances, qui ne sont pas significatives en raison du faible effectif de patients.

Les données de radiologie et de médecine nucléaire n'ont pas été exploitées. Un travail devra être mené autour de cet aspect de la prise en charge, pour permettre une meilleure approche diagnostique des patients, notamment concernant l'utilisation du TEP TDM.

IV. Perspectives

Les MPNST sont des tumeurs agressives, dont le pronostic est sombre, y compris pour des formes localisées. Les résultats de notre étude confirment l'absence de chimiosensibilité de ces tumeurs et une radiosensibilité potentielle, au moins en post-opératoire. La chirurgie est le seul traitement curatif, mais une résection complète reste à risque de récurrence locale ou à distance.

Il est nécessaire de poursuivre le travail autour des MPNST pour mieux comprendre ces tumeurs. Une conférence internationale « *MPNST State of the Science : Outlining a Research Agenda for the Future* » a été organisée en 2016 aux États-Unis pour faire le point

sur ces tumeurs et dégager des perspectives de travail (91). Ces perspectives restent d'actualité, particulièrement en pédiatrie.

En premier lieu, un travail de mise en commun des données de patients diagnostiqués et traités pour une MPNST est nécessaire. De façon plus large, toutes les données cliniques, radiologiques, histologiques, biologiques et génétiques des patients présentant une tumeur appartenant au spectre des tumeurs des gaines nerveuses périphériques (neurofibrome plexiforme, neurofibrome atypique ou MPNST) devraient faire l'objet d'un recueil prospectif. Ce travail a déjà débuté aux États-Unis en 2017, sous l'égide de la Washington University School of Medicine, et concerne plusieurs centres américains et un centre d'Inde, pour une durée de 10 ans (92).

Un tel travail pourrait être mis en place pour les tumeurs pédiatriques. Il doit être pensé à l'échelle européenne, du fait de la rareté de ces tumeurs. Ceci pourrait se faire en collaboration avec l'EpSSG, qui va ouvrir prochainement le protocole MYCKIDS (*Molecular Identification and Characterization of Non Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma in Kids, Adolescents and Young Adults*). Il s'agit d'un protocole d'analyses centralisées de données biologiques et histologiques au diagnostic des sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomes des enfants, adolescents et jeunes adultes des centres EpSSG.

Un travail portant spécifiquement sur la prise en charge des adolescents et jeunes adultes atteints de MPNST, voire de sarcomes en général, pourrait être mené, pour comprendre la différence de survie entre ce groupe de patients et celui des patients plus jeunes ou plus âgés.

Un travail de compréhension des mécanismes moléculaires est nécessaire pour permettre d'ouvrir de nouveaux axes de recherche préclinique et clinique, afin de trouver des nouvelles pistes thérapeutiques pour cette pathologie dont les traitements standards sont aujourd'hui inefficaces. Ce travail pourrait s'effectuer, au niveau national, à partir des données issues du séquençage de tumeurs pédiatriques à la rechute dans le cadre des protocoles MAPPYACT et MAPPYACT2 ainsi que du programme France Médecine Génomique 2025.

L'étude du microenvironnement tumoral des MPNST et notamment de l'expression de *PDL1* ou *PD1* pourraient permettre d'envisager l'immunothérapie comme arme thérapeutique (93). Un travail autour des structures lymphoïdes tertiaires, structures immunogènes du microenvironnement tumoral, reconnu comme prédicteur de réponse à l'immunothérapie dans certains sarcomes, n'a jamais été effectué spécifiquement dans les MPNST, ni même dans les tumeurs pédiatriques, et pourrait ainsi être envisagé (94).

Il est nécessaire de réfléchir à de nouveaux essais cliniques, intéressant toutes les MPNST, y compris les formes localisées et résécables, à tous les âges, avec une collaboration indispensable entre oncologues pédiatres, oncologues médicaux, radiothérapeutes et chirurgiens des sarcomes.

Au-delà des traitements systémiques, un travail spécifique doit être engagé avec les radiothérapeutes pour rediscuter de l'intérêt et de l'optimisation de la radiothérapie dans les MPNST pédiatriques, qui semble être une arme intéressante dans le traitement des patients, et principalement la prévention du risque de récurrence locale et locorégionale. La question de la radiothérapie néo-adjuvante doit être rediscutée, en collaboration avec les chirurgiens spécialistes des sarcomes.

Les MPNST posent également un problème au niveau du diagnostic anatomopathologique, qui reste difficile y compris pour des pathologistes expérimentés. La recherche et la validation de nouveaux marqueurs diagnostiques est donc nécessaire. Un travail biologique avec le Centre Léon Bérard est en cours pour évaluer l'utilisation des techniques de CGH array et de RNAseq comme aide au diagnostic. Le RNAseq permet de réaliser une analyse en clustering de tumeurs, autour d'anomalies génétiques communes ou proches et semble être un outil intéressant dans l'aide au diagnostic des MPNST, et particulièrement pour le groupe des tumeurs Triton malignes.

Enfin, un travail autour du diagnostic radiologique doit être effectué, pour établir des recommandations d'examens standardisés (TEP TDM, IRM). La surveillance radiologique des patients présentant une NF1 à risque de développer une MPNST doit également être envisagée, avec l'aide des médecins des centres-experts de la neurofibromatose de type 1.

CONCLUSION

Les MPNST sont des tumeurs rares et agressives, qui concernent les enfants et adolescents. Elles représentent moins de 2% des tumeurs pédiatriques, et en fréquence de survenue, le deuxième type de sarcome des tissus mous non rhabdomyosarcome en pédiatrie après les synoviosarcomes. Elles appartiennent au groupe des tumeurs des gaines nerveuses, dont moins de 20% sont malignes. Une atteinte ganglionnaire est retrouvée dans 4,5% des cas et une atteinte métastatique dans 7,5% des cas au diagnostic. Une neurofibromatose est connue dans 50% des cas.

La survie des patients présentant une MPNST à l'âge pédiatrique était de 39% et la survie sans événement était également de 39% dans notre étude. Les facteurs pronostiques associés à la survie et au risque de rechute sont la présence d'une NF1, le grade histologique tumoral à 3 (selon FNCLCC), la taille tumorale supérieure ou égale à 10 cm et le statut métastatique. Les tumeurs étaient également plus graves lorsqu'elles survenaient chez des adolescents (> 15 ans). La radiothérapie était un facteur protecteur du risque de rechute locale. Ces facteurs peuvent permettre de réfléchir à une nouvelle stratification des patients.

Nous avons confirmé la faible chimiosensibilité de ces tumeurs. La chimiothérapie néo-adjuvante pourrait être abandonnée devant une proportion importante de patients ayant eu une progression tumorale sous traitement. La radiothérapie semble être une piste thérapeutique plus intéressante. La chirurgie reste le seul traitement curatif de ces patients. Il est nécessaire de poursuivre les recherches autour de ces tumeurs, pour améliorer leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. L'apparition de nouvelles thérapeutiques ciblées ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement de ces tumeurs.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'association « **Hubert Guin - Enfance & Cancer** » ainsi que la **Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent** pour leur soutien moral et financier ayant permis la réalisation de ce travail.



BIBLIOGRAPHIE

1. Lefeuvre D. Incidence, mortalité et prévalence des cancers en France métropolitaine. *Rev Prat.* 2019;69:6.
2. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bull Cancer (Paris).* juill 2019;106(7-8):617-34.
3. Poulalhon C, Goujon S, Marquant F, Faure L, Guissou S, Bonaventure A, et al. Factors associated with 5- and 10-year survival among a recent cohort of childhood cancer survivors (France, 2000–2015). *Cancer Epidemiol.* août 2021;73:101950.
4. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 10 déc 2015;373(24):2336-46.
5. Référence Sarcomes des Tissus Mous (STM) des membres. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sarcomes-des-tissus-mous-stm-des-membres>
6. Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®) - PDQ Cancer Information Summaries - NCBI Bookshelf: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65923/#CDR0000062934__594
7. Barr RD, Ries LAG, Trama A, Gatta G, Steliarova-Foucher E, Stiller CA, et al. A system for classifying cancers diagnosed in adolescents and young adults. *Cancer.* nov 2020;126(21):4634-59.
8. Bates JE, Peterson CR, Dhakal S, Giampoli EJ, Constine LS. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): A SEER analysis of incidence across the age spectrum and therapeutic interventions in the pediatric population: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Pediatr Blood Cancer.* nov 2014;61(11):1955-60.
9. Carli M, Ferrari A, Mattke A, Zanetti I, Casanova M, Bisogno G, et al. Pediatric Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: The Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 20 nov 2005;23(33):8422-30.
10. van Noesel MM, Orbach D, Brennan B, Kelsey A, Zanetti I, de Salvo GL, et al. Outcome and prognostic factors in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors: An analysis of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) NRSTS-2005 prospective study. *Pediatr Blood Cancer.* oct 2019;66(10):e27833.
11. Thway K, Fisher C. Malignant peripheral nerve sheath tumor: pathology and genetics. *Ann Diagn Pathol.* avr 2014;18(2):109-16.
12. Farid M, Demicco EG, Garcia R, Ahn L, Merola PR, Cioffi A, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *The Oncologist.* févr 2014;19(2):193-201.
13. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* mai 2002;39(5):311-4.
14. Kallen ME, Hornick JL. The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology? *Am J Surg Pathol.* janv 2021;45(1):e1-23.
15. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Decanter G, Bompas E, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2016;56:77-84.
16. DeCou JM, Rao BN, Parham DM, Lobe TE, Bowman L, Pappo AS, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: The St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Surg Oncol.* nov 1995;2(6):524-9.
17. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, Le Cesne A, Dekker TJA, Van Glabbeke M, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. *Ann Oncol.* janv 2011;22(1):207-14.
18. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer.* 1990;66(6):1253-65.
19. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*
20. The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: Neurofibromatosis Disponible sur: <https://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibramatosis064html.htm>
21. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel M-J, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 10 mai 2010;31(6):E1506-18.
22. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S, et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations

- Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet.* 4 janv 2018;102(1):69-87.
23. Koczkowska M, Callens T, Chen Y, Gomes A, Hicks AD, Sharp A, et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype–phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat.* janv 2020;41(1):299-315.
 24. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology.* 26 juill 2005;65(2):205-11.
 25. Kim A, Stewart DR, Reilly KM, Viskochil D, Miettinen MM, Widemann BC. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors State of the Science: Leveraging Clinical and Biological Insights into Effective Therapies. *Sarcoma.* 2017;2017:7429697.
 26. Prudner BC, Ball T, Rathore R, Hirbe AC. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neuro-Oncol Adv.* 25 juin 2020;2(Supplement_1):i40-9.
 27. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol.* sept 2017;67:1-10.
 28. Le Guellec S, Decouvelaere A-V, Filleron T, Valo I, Charon-Barra C, Robin Y-M, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Is a Challenging Diagnosis: A Systematic Pathology Review, Immunohistochemistry, and Molecular Analysis in 160 Patients From the French Sarcoma Group Database. *Am J Surg Pathol.* juill 2016;40(7):896-908.
 29. Meis-Kindblom JM, Bjerkehage B, Böhling T, Domanski H, Halvorsen TB, Larsson O, et al. Morphologic review of 1000 soft tissue sarcomas from the Scandinavian Sarcoma Group (SSG) Register: The peer-review committee experience. *Acta Orthop Scand.* janv 1999;70(sup285):18-26.
 30. Presant CA, Russell WO, Alexander RW, Fu YS. Soft-tissue and bone sarcoma histopathology peer review: the frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opinions. The Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol.* 1 nov 1986;4(11):1658-61.
 31. Laskin WB, Weiss SW, Bratthauer GL. Epithelioid variant of malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant epithelioid schwannoma). *Am J Surg Pathol.* déc 1991;15(12):1136-45.
 32. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, De Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 15 janv 1984;33(1):37-42.
 33. Neuville A, Chibon F, Coindre J-M. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology (Phila).* févr 2014;46(2):113-20.
 34. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* janv 1997;15(1):350-62.
 35. Machado I, Cruz J, Righi A, Gambarotti M, Ferrari C, Ruengwanichayakun P, et al. Ki-67 immunoexpression and radiological assessment of necrosis improves accuracy of conventional and modified core biopsy systems in predicting the final grade assigned to adult-soft tissue sarcomas. An international collaborative study. *Pathol - Res Pract.* sept 2021;225:153562.
 36. Lee W, Teckie S, Wiesner T, Ran L, Prieto Granada CN, Lin M, et al. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Nat Genet.* nov 2014;46(11):1227-32.
 37. Conway E, Healy E, Bracken AP. PRC2 mediated H3K27 methylations in cellular identity and cancer. *Curr Opin Cell Biol.* déc 2015;37:42-8.
 38. De Raedt T, Beert E, Pasmant E, Luscan A, Brems H, Ortonne N, et al. PRC2 loss amplifies Ras-driven transcription and confers sensitivity to BRD4-based therapies. *Nature.* oct 2014;514(7521):247-51.
 39. Cleven AHG, Sannaa GAA, Briaire-de Bruijn I, Ingram DR, van de Rijn M, Rubin BP, et al. Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival. *Mod Pathol.* juin 2016;29(6):582-90.
 40. Le Guellec S, Macagno N, Velasco V, Lamant L, Lae M, Filleron T, et al. Loss of H3K27 trimethylation is not suitable for distinguishing malignant peripheral nerve sheath tumor from melanoma: a study of 387 cases including mimicking lesions. *Mod Pathol [Internet].* 28 juill 2017 [cité 29 sept 2017];
 41. Schaefer I-M, Fletcher CD, Hornick JL. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* janv 2016;29(1):4-13.
 42. Otsuka H, Kohashi K, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Yamada Y, et al. Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Pathol - Res Pract.*

mars 2018;214(3):417-25.

43. Prieto-Granada CN, Wiesner T, Messina JL, Jungbluth AA, Chi P, Antonescu CR. Loss of H3K27me3 Expression Is a Highly Sensitive Marker for Sporadic and Radiation-induced MPNST. *Am J Surg Pathol.* avr 2016;40(4):479-89.
44. Kadoch C, Williams RT, Calarco JP, Miller EL, Weber CM, Braun SG, et al. Dynamics of BAF-Polycomb Complex Opposition on Heterochromatin in Normal and Oncogenic States. *Nat Genet.* févr 2017;49(2):213-22.
45. Jo VY, Fletcher CDM. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor: clinicopathologic analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol.* mai 2015;39(5):673-82.
46. Pekmezci M, Cuevas-Ocampo AK, Perry A, Horvai AE. Significance of H3K27me3 loss in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 4 août 2017;
47. Marchione DM, Lisby A, Viaene AN, Santi M, Nasrallah M, Wang L-P, et al. Histone H3K27 dimethyl loss is highly specific for malignant peripheral nerve sheath tumor and distinguishes true PRC2 loss from isolated H3K27 trimethyl loss. *Mod Pathol.* oct 2019;32(10):1434-46.
48. Sandberg AA, Stone JF. *The Genetics and Molecular Biology of Neural Tumors* [Internet]. Humana Press; 2008
49. Sohler P, Luscan A, Lloyd A, Ashelford K, Laurendeau I, Briand-Suleau A, et al. Confirmation of mutation landscape of NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* mai 2017;56(5):421-6.
50. Brohl AS, Kahen E, Yoder SJ, Teer JK, Reed DR. The genomic landscape of malignant peripheral nerve sheath tumors: diverse drivers of Ras pathway activation. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):14992.
51. Pemov A, Li H, Presley W, Wallace MR, Miller DT. Genetics of human malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro-Oncol Adv.* 25 juin 2020;2(Supplement_1):i50-61.
52. Kaplan HG, Rostad S, Ross JS, Ali SM, Millis SZ. Genomic Profiling in Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Reveals Multiple Pathways With Targetable Mutations. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* août 2018;16(8):967-74.
53. Cancer Genome Atlas Research Network, Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell.* 2 nov 2017;171(4):950-965.e28.
54. Stevens MCG. Philosophy of treatment and the role of chemotherapy in paediatric soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Suppl.* sept 2003;1(6):237-47.
55. Higham CS, Steinberg SM, Dombi E, Perry A, Helman LJ, Schuetze SM, et al. SARC006: Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated Chemotherapy-Naive Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma.* 2017
56. Maurer HM, Crist W, Lawrence W, Ragab AH, Raney RB, Webber B, et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study-I. A final report. *Cancer.* 1988;61(2):209-20.
57. Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, Ondos J, Dombi E, Camphausen K, et al. Radiation Therapy in Management of Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Front Oncol.* 2014
58. Stucky C-CH, Johnson KN, Gray RJ, Pockaj BA, Ocal IT, Rose PS, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST): The Mayo Clinic Experience. *Ann Surg Oncol.* mars 2012;19(3):878-85.
59. Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff W-BM, Sande MAJ van de, Noesel MM van, et al. Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors in children have a worse prognosis: A nationwide cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(4):e28138.
60. Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, Schild SE, Gunderson LL. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 1998;42(2):351-60.
61. Bradford D, Kim A. Current treatment options for malignant peripheral nerve sheath tumors. *Curr Treat Options Oncol.* mars 2015;16(3):328-328.
62. Albritton KH, Rankin C, Coffin CM, Ratner N, Budd GT, Schuetze SM, et al. Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *J Clin Oncol.* 20 juin 2006;24(18_suppl):9518-9518.
63. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic or Recurrent Sarcomas. *J Clin Oncol.* 1 juill 2009;27(19):3133-40.
64. Chugh R, Wathen JK, Maki RG, Benjamin RS, Patel SR, Meyers PA, et al. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2009;27(19):3148-53.

65. Schuetze S, Wathen K, Choy E, Samuels BL, Ganjoo KN, Staddon AP, et al. Results of a Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) phase II trial of dasatinib in previously treated, high-grade, advanced sarcoma. *J Clin Oncol.* 20 mai 2010;28(15_suppl):10009-10009.
66. Endo M, Yamamoto H, Setsu N, Kohashi K, Takahashi Y, Ishii T, et al. Prognostic significance of AKT/mTOR and MAPK pathways and antitumor effect of mTOR inhibitor in NF1-related and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 janv 2013;19(2):450-61.
67. Johannessen CM, Johnson BW, Williams SMG, Chan AW, Reczek EE, Lynch RC, et al. TORC1 is essential for NF1-associated malignancies. *Curr Biol CB.* 8 janv 2008;18(1):56-62.
68. Johansson G, Mahller YY, Collins MH, Kim M-O, Nobukuni T, Perentesis J, et al. Effective in vivo targeting of the mammalian target of rapamycin pathway in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mol Cancer Ther.* mai 2008;7(5):1237-45.
69. Widemann BC, Meyer CF, Cote GM, Chugh R, Milhem MM, Van Tine BA, et al. SARC016: Phase II study of everolimus in combination with bevacizumab in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1) related refractory malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):11053-11053.
70. Kim A, Lu Y, Okuno SH, Reinke D, Maertens O, Perentesis J, et al. Targeting Refractory Sarcomas and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in a Phase I/II Study of Sirolimus in Combination with Ganetespib (SARC023). *Sarcoma.* 30 janv 2020;2020:5784876.
71. Manji G. Phase I Study Evaluating Combination Therapy With the Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor PLX3397 and Sirolimus in Patients With Unresectable Sarcoma and Phase II Study in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mai [cité 8 août 2021]. Report No.: NCT02584647. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02584647>
72. University of Florida. Phase 2 Study Using Tazemetostat in Patients With Recurrent/Refractory and/or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST). *clinicaltrials.gov*; 2021 juin. Report No.: NCT04917042. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04917042>
73. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of ASTX727 in Patients With PRC2 Loss Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST). *clinicaltrials.gov*; 2021 juin. Report No.: NCT04872543. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04872543>
74. Sarcoma Alliance for Research through Collaboration. SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *clinicaltrials.gov*; 2020 sept. Report No.: NCT03433183. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03433183>
75. Masson P. Recklinghausen's Neurofibromatosis. Sensory Neuromas and Motor Neuromas. *Libman Anniv.* 1932;2:798-802.
76. Locatelli P. Formation de Membres Surnuméraires. *C. R. Assoc des Anatomistes.* 20e Reun Turin. 1925;1:279-82.
77. Masson P. Rhabdomyomes des nerfs. *Bull Assoc Franc Etude Cancer.* 1938;27:751-67.
78. Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "triton" tumors). *Cancer.* 1973;32(2):426-39.
79. Aldlyami E, Dramis A, Grimer RJ, Abudu A, Carter SR, Tillman RM. Malignant triton tumour of the thigh—A retrospective analysis of nine cases. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 1 sept 2006;32(7):808-10.
80. Daimaru Y, Hashimoto H, Enjoji M. Malignant "triton" tumors: A clinicopathologic and immunohistochemical study of nine cases. *Hum Pathol.* 1 août 1984;15(8):768-78.
81. Okur FV, Oguz A, Karadeniz C, Citak C, Bayik P, Boyunaga O. Malignant triton tumor of the pelvis in a 2-year-old boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* mars 2006;28(3):173-6.
82. Jaing T-H, Chuang C-C, Jung S-M, Wu C-T, Tseng C-K, Chen C-S. Malignant triton tumor of the cervical spine: report of one case and review of the literature. *Pediatr Neonatol.* févr 2015;56(1):58-61.
83. Victoria L, McCulloch TM, Callaghan EJ, Bauman NM. Malignant triton tumor of the head and neck: A case report and review of the literature. *Head Neck.* 1999;21(7):663-70.
84. Brooks JSJ, Freeman M, Enterline HT. Malignant "Triton" tumors. Natural history and immunohistochemistry of nine new cases with literature review. *Cancer.* 1985;55(11):2543-9.
85. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57(10):2006-21.
86. Woodruff JM, Perino G. Non-germ-cell or teratomatous malignant tumors showing additional rhabdomyoblastic differentiation, with emphasis on the malignant Triton tumor. *Semin Diagn Pathol.* févr 1994;11(1):69-81.
87. Hornick JL, Nielsen GP. Beyond « Triton »: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors With

- Complete Heterologous Rhabdomyoblastic Differentiation Mimicking Spindle Cell Rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol.* oct 2019;43(10):1323-30.
88. Leiner J, Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch.* janv 2020;476(1):97-108.
89. Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004) - Légifrance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187498>
90. Oberlin O, Rey A, Sanchez de Toledo J, Martelli H, Jenney MEM, Scopinaro M, et al. Randomized Comparison of Intensified Six-Drug Versus Standard Three-Drug Chemotherapy for High-Risk Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma and Other Chemotherapy-Sensitive Childhood Soft Tissue Sarcomas: Long-Term Results From the International Society of Pediatric Oncology MMT95 Study. *J Clin Oncol.* 10 juill 2012;30(20):2457-65.
91. Reilly KM, Kim A, Blakely J, Ferner RE, Gutmann DH, Legius E, et al. Neurofibromatosis Type 1–Associated MPNST State of the Science: Outlining a Research Agenda for the Future. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 22 août 2017;109(8):djj124.
92. Washington University School of Medicine. Multi-Institutional Registry for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. clinicaltrials.gov; 2020 déc. Report No.: NCT03141021. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141021>
93. Davis LE, Nicholls LA, Babiker HM, Liao J, Mahadevan D. PD-1 Inhibition Achieves a Complete Metabolic Response in a Patient with Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. *Cancer Immunol Res.* 1 sept 2019;7(9):1396-400.
94. Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, Chen TW-W, Sun C-M, Calderaro J, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature.* 23 janv 2020;577(7791):556-60.

ANNEXES

ANNEXE 1 – Formulaire d'information et de non-opposition des patients majeurs



MPNST
Version n° 1.0 du 09/09/2020



DOCUMENT D'INFORMATION

Tumeurs malignes des gaines nerveuses des nerfs périphériques : analyse clinique, histologique, à partir du registre national des cancers de l'enfant et adolescents

Gestionnaire de la recherche : CHU de Bordeaux

Investigateur coordonnateur : Dr Cécile Vérité, Praticien Hospitalier

Madame, Monsieur,

Vous avez eu dans votre enfance ou adolescence une maladie appelée tumeur maligne des gaines nerveuses des nerfs périphériques. Il s'agit d'une maladie particulière, rare à cet âge, pour laquelle nous souhaitons préciser les particularités cliniques et évolutives.

Un médecin vous propose la participation à une recherche dont le CHU de Bordeaux est le gestionnaire. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre investigateur.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (MPNST) sont des cancers rares, localisés au niveau des tissus mous. Environ la moitié des cas de MPNST surviennent dans un contexte de maladie génétique appelée neurofibromatose de type 1 (NF-1), 10% apparaissent en zone irradiée, et les autres cas sont sans facteur favorisante identifié.

Les MPNST peuvent survenir à tous les âges, mais prédominent chez l'adulte. Ces tumeurs dérivent des cellules nerveuses ou de leurs précurseurs, mais leur diagnostic reste difficile à faire du fait du manque de critères histologiques spécifiques.

Le traitement de ces tumeurs repose principalement sur des stratégies locales (chirurgie +/- radiothérapie, parfois un traitement par chimiothérapie), et nous cherchons à améliorer les chances de guérison. Récemment, des mutations ont été identifiées au sein des MPNST survenant dans un contexte de NF-1. Elles permettraient de diagnostiquer les tumeurs mais pourraient également expliquer leur oncogénèse, c'est-à-dire l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine de la formation d'une tumeur maligne. Ce mécanisme semble être une piste thérapeutique prometteuse.

Très peu d'études publiées concernent des cas de MPNST survenant chez l'enfant et l'adolescent : le but de ce projet est donc de décrire les cas rapportés en France entre 1995 et 2016.

L'étude propose d'étudier plus spécifiquement les particularités cliniques biologiques et évolutives chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans à partir des cas identifiés dans le registre national des cancers de l'enfant et de l'adolescent.

Qui peut participer ?

Les personnes enregistrées dans le registre national des cancers de l'enfant et adolescents, ayant ou ayant eu une tumeur maligne des gaines nerveuses des nerfs périphériques avant l'âge de 18 ans.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Nous souhaitons pouvoir enregistrer et analyser les données concernant votre maladie, votre traitement et votre suivi de manière rétrospective.

Le but de ce travail est de recenser le maximum d'informations scientifiques sur cette pathologie rare, de manière à pouvoir améliorer les traitements des enfants et adolescents présentant ce type de pathologie dans les années à venir.



MPNST
Version n° 1.0 du 09/09/2020



Comment va se dérouler cette recherche ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, un médecin du CHU de Bordeaux recueillera de manière pseudo-anonymisée les données cliniques et biologiques vous concernant à partir des données du registre national des cancers de l'enfant et adolescents. Une partie des échantillons biologiques recueillis lors de votre prise en charge seront envoyés et relus dans un centre de référence à Lyon par un groupe de pathologistes référents nationaux.

Il s'agit d'une étude nationale, le nombre total de personnes attendues pour participer à la recherche est celui identifié par le registre de 71 enfants ou adolescents. L'étude se terminera en aout 2021.

Que vous demandera-t-on ?

Vous êtes totalement libre de refuser que les données vous concernant soient utilisées dans le cadre de cette étude (maintenant ou à n'importe quel moment dans le futur) sans que cela ait le moindre retentissement sur la qualité de votre suivi et les modalités de votre prise en charge.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Aucun bénéfice direct n'est attendu pour vous. Les médecins qui analysent ces dossiers pourront mieux connaître la maladie et pourront vous donner les informations globales que cette étude a apportées à la connaissance de cette maladie.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Aucun inconvénient n'est attendu pour la participation à cette étude. En effet, seules les données cliniques vous concernant et les reliquats de prélèvements stockés dans le cadre du soin pourront être utilisés pour cette étude.

Quels sont vos droits ?

L'investigateur qui vous propose de prendre part à cette recherche, doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous avez le droit de vous opposer à votre participation à cette étude et de vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif. Dans tous les cas, vous continuerez à bénéficier du suivi médical habituel et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Si au cours de la recherche, vous souhaitez ne plus y participer, les données / prélèvements recueillis avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ils seront détruits.

Confidentialité et traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données à caractère personnel va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Le responsable du traitement des données est le CHU de Bordeaux.

Si vous ne vous opposez pas à votre participation à cette recherche, l'investigateur de l'étude et les autres personnels autorisés de l'étude recueilleront les informations vous concernant. Seules les informations strictement nécessaires à la finalité de la recherche seront recueillies. Ces informations seront relatives à votre santé et à votre participation dans l'étude. Ces informations sont rapportées sur des fichiers propres à l'étude.

Le recueil de ces données sera fait à des fins de recherche scientifique et leur traitement aura pour finalité de répondre aux objectifs de ces recherches.

Ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant une durée conforme à la réglementation.

Afin d'assurer la confidentialité de ces informations à caractère personnel, ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront saisis dans le recueil ou tout autre dossier ou échantillon que l'investigateur de l'étude fournira au gestionnaire ou aux représentants autorisés du gestionnaire. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et ses initiales. Le code est utilisé pour que l'investigateur de l'étude puisse vous identifier si nécessaire. Ces données seront enregistrées sur des serveurs informatiques sécurisés.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin



2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de ces informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement, demander que ses informations à caractère personnel soient effacées et demander que ses informations personnelles vous soient fournies, ou fournies à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Conformément à la loi, certaines données collectées peuvent ne pas être effacées si cette suppression rend impossible ou compromet gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès de l'investigateur de l'étude qui transmettra la demande au gestionnaire. Le gestionnaire répondra à vos demandes conformément à ses obligations légales et réglementaires.

Le gestionnaire pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherche.

Vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales vous concernant en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le gestionnaire ou ses représentants autorisés, pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier la qualité des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Les informations personnelles codées vous concernant pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Pour toute question au sujet du traitement des données à caractère personnel ou des droits associés à ces données, vous avez la possibilité de contacter le délégué à la protection des données du CHU de Bordeaux par mail (dpo@chu-bordeaux.fr) ou par voie postale (Délégué à la Protection des Données, CHU de Bordeaux, 12 rue Dubernat, 33404 Talence).

Si malgré les mesures mises en place par le gestionnaire vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une réclamation auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).



Résultats de la recherche :

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu ce document, les coordonnées figurent ci-dessous.

Après un délai de réflexion, si vous ne vous opposez pas à votre participation à cette recherche, nous vous remercions de bien vouloir renvoyer le formulaire ci-dessous par courrier postal, par enveloppe préaffranchie ou de nous indiquer votre nom et vos coordonnées téléphoniques/courriel ci-dessous.

Au moment de la réception de ce document, votre participation à cette recherche de votre part vaudra pour un consentement à la transmission de vos données et échantillons dans le cadre de cette recherche.

Les coordonnées figurent ci-dessous.

Dr Cécile VERITE
Service d'onco-hématologie pédiatrique
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Leon
33000 BORDEAUX
05 57 82 04 38 Cecile.verite@chu-bordeaux.fr

Formulaire à renvoyer :

Nom _____

- OUI NON MPNST oui non

Date _____ signature : _____

Placer l'original dans le dossier médical du participant, remettre une copie au participant.

ANNEXE 2 – Formulaire d'information et de non-opposition des patients mineurs



MPNST
Version n° 1.0 du 09/09/2020



DOCUMENT D'INFORMATION

Tumeurs malignes des gaines nerveuses des nerfs périphériques : analyse clinique, histologique, à partir du registre national des cancers de l'enfant et adolescents

Gestionnaire de la recherche : **CHU de Bordeaux**

Investigateur coordonnateur : **Dr Cécile Vêrité, Praticien Hospitalier**

Mademoiselle, Monsieur,

Tu as une maladie appelée tumeur maligne des gaines nerveuses des nerfs périphériques. Il s'agit d'une maladie particulière, rare, pour laquelle nous souhaitons préciser les particularités cliniques et évolutives.

Un médecin te propose de participer à une recherche dont le CHU de Bordeaux est le gestionnaire. Avant de prendre une décision, il est important de lire attentivement ces pages qui apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésite pas à poser toutes les questions que tu jugeras utiles

Ta participation est entièrement volontaire.

Pourquoi cette recherche ?

Il s'agit d'une maladie particulièrement rare à ton âge pour laquelle nous souhaitons collecter des informations afin de mieux la connaître et de mieux la traiter.

Nous souhaitons pouvoir enregistrer et analyser les informations concernant ta maladie, ton traitement et ton suivi qui ont déjà été faits.

Le but de ce travail est de recenser le maximum d'informations scientifiques sur cette pathologie rare, de manière à pouvoir améliorer les traitements des enfants et adolescents qui en seront atteints dans les années à venir.

Toutes les informations recueillies resteront strictement confidentielles et anonymes. Ton identité ne sera pas révélée. Aucun prélèvement ou examen complémentaire autre que ceux qui sont prescrits par ton médecin pour ton traitement ne sera ajouté du fait de cette étude.

L'enregistrement et l'échange de données se feront conformément aux lois européennes et françaises et dans des conditions garantissant la confidentialité et la protection des données à caractère personnel.

Tu es libre de refuser ou de retirer ton consentement à tout moment. Tu peux en discuter librement avec tes parents et ton médecin.

Tu peux également t'opposer à l'utilisation des prélèvements biologiques à but de recherche. Cela ne changera en aucune manière la qualité des soins qui te seront apportés.



MPNST
Version n° 1.0 du 09/09/2020



Dr Cécile VERITE
Service d'onco-hématologie pédiatrique
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33000 BORDEAUX
05 57 82 04 38 c<Cecile.verite@chu-bordeaux.fr

Formulaire à renvoyer :

Nom : ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

- OUI NON MPNST oui non

Date ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○ signature :

Placer l'original dans le dossier médical du participant, remettre une copie au participant.

ANNEXE 3 – Formulaire d'information et de non-opposition des parents de patients mineurs



MPNST
Version n° 1.0 du 09/09/2020



DOCUMENT D'INFORMATION

Tumeurs malignes des gaines nerveuses des nerfs périphériques : analyse clinique, histologique, à partir du registre national des cancers de l'enfant et adolescents

Gestionnaire de la recherche : **CHU de Bordeaux**

Investigateur coordonnateur : **Dr Cécile Vérité, Praticien Hospitalier**

Madame, Monsieur,

Votre enfant a eu une maladie appelée tumeur maligne des gaines nerveuses des nerfs périphériques. Il s'agit d'une maladie particulière, rare à cet âge, pour laquelle nous souhaitons préciser les particularités cliniques et évolutives.

Un médecin vous propose la participation de votre enfant à une recherche dont le CHU de Bordeaux est le gestionnaire. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre investigateur.

La participation de votre enfant est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas qu'il prenne part à cette recherche, il continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (MPNST) sont des cancers rares, localisés au niveau des tissus mous. Environ la moitié des cas de MPNST surviennent dans un contexte de maladie génétique appelée neurofibromatose de type 1 (NF-1), 10% apparaissent en territoire irradié, et les autres cas sont sans facteur favorisante identifiée.

Les MPNST peuvent survenir à tous les âges, mais prédominent chez l'adulte. Ces tumeurs dérivent des cellules nerveuses ou de leurs précurseurs, mais leur diagnostic reste difficile à faire du fait du manque de critères histologiques spécifiques.

Le traitement de ces tumeurs repose principalement sur des stratégies locales (chirurgie +/- radiothérapie, parfois un traitement par chimiothérapie), et nous cherchons à améliorer les chances de guérison.

Récemment, des mutations ont été identifiées au sein des MPNST survenant dans un contexte de NF-1. Elles permettraient de diagnostiquer les tumeurs mais pourraient également expliquer leur oncogenèse, c'est-à-dire l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine de la formation d'une tumeur maligne. Ce mécanisme semble être une piste thérapeutique prometteuse.

Très peu d'études publiées concernent des cas de MPNST survenant chez l'enfant et l'adolescent : le but de ce projet est donc de décrire les cas rapportés en France entre 1995 et 2016.

L'étude propose d'étudier plus spécifiquement les particularités cliniques biologiques et évolutives chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans à partir des cas identifiés dans le registre national des cancers de l'enfant et de l'adolescent.

Qui peut participer ?

Les personnes enregistrées dans le registre national des cancers de l'enfant et adolescents, ayant ou ayant eu une tumeur maligne des gaines nerveuses des nerfs périphériques avant l'âge de 18 ans.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Nous souhaitons pouvoir enregistrer et analyser les données concernant la maladie, le traitement et le suivi de votre enfant ou adolescent (<18 ans) de manière rétrospective.

Le but de ce travail est de recenser le maximum d'informations scientifiques sur cette pathologie rare, de manière à pouvoir améliorer les traitements des enfants et adolescents présentant ce type de pathologie dans les années à venir.



MPNST
Version n° 1.0 du 09/09/2020



Comment va se dérouler cette recherche ?

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, un médecin du CHU de Bordeaux recueillera de manière pseudo-anonymisée ses données cliniques et biologiques à partir des données du registre national des cancers de l'enfant et adolescents. Une partie des échantillons biologiques recueillis lors de la prise en charge de votre enfant seront envoyés et relus dans un centre de référence à Lyon par un groupe de pathologistes référents national.

Il s'agit d'une étude nationale, le nombre total de personnes attendues pour participer à la recherche est celui identifié par le registre de 71 enfants ou adolescents. L'étude se terminera en août 2021.

Que vous demandera-t-on ?

Vous êtes totalement libre de refuser que les données de votre enfant soient utilisées dans le cadre de cette étude (maintenant ou à n'importe quel moment dans le futur) sans que cela ait le moindre retentissement sur la qualité de son suivi et les modalités de sa prise en charge.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Aucun bénéfice direct n'est attendu pour votre enfant, adolescent. Les médecins qui analysent ces dossiers pourront mieux connaître la maladie et pourront vous donner les informations globales que cette étude a apportées à la connaissance de cette maladie.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Aucun inconvénient n'est attendu pour la participation à cette étude. En effet, seules les données cliniques de votre enfant et les reliquats de prélèvements stockés dans le cadre du soin pourront être utilisés pour cette étude.

Quels sont vos droits ?

L'investigateur qui propose à votre enfant de prendre part à cette recherche, doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous avez le droit de vous opposer à la participation de votre enfant à cette étude et de vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif. Dans tous les cas, votre enfant continuera à bénéficier du suivi médical habituel et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

Si au cours de la recherche, vous souhaitez que votre enfant n'y participe plus, les données / prélèvements recueillis avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ils seront détruits.

Confidentialité et traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique des données à caractère personnel de votre enfant va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Le responsable du traitement des données est le CHU de Bordeaux.

Si vous ne vous opposez pas à la participation de votre enfant à cette recherche, l'investigateur de l'étude et les autres personnels autorisés de l'étude recueilleront les informations de votre enfant. Seules les informations strictement nécessaires à la finalité de la recherche seront recueillies. Ces informations seront relatives à la santé de votre enfant et à sa participation dans l'étude. Ces informations sont rapportées sur des fichiers propres à l'étude.

Le recueil de ces données sera fait à des fins de recherche scientifique et leur traitement aura pour finalité de répondre aux objectifs de ces recherches.

Ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant une durée conforme à la réglementation.

Afin d'assurer la confidentialité des informations à caractère personnel de votre enfant, ni son nom ni aucune autre information qui permettrait de l'identifier directement ne seront saisis dans le cahier d'observation ou tout autre dossier ou échantillon que l'investigateur de l'étude fournira au gestionnaire ou aux représentants autorisés du gestionnaire. Il sera uniquement identifié(e) par un code et ses initiales. Le code est utilisé pour que l'investigateur de l'étude puisse l'identifier si nécessaire. Ces données seront enregistrées sur des serveurs informatiques sécurisés.



Conformément aux dispositions de la loi relative à l’informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l’informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d’accès et de rectification sur les informations personnelles de votre enfant. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de ses informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement, demander que ses informations à caractère personnel soient effacées et demander que ses informations personnelles vous soient fournies, ou fournies à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Conformément à la loi, certaines données collectées peuvent ne pas être effacées si cette suppression rend impossible ou compromet gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès de l’investigateur de l’étude qui transmettra la demande au gestionnaire. Le gestionnaire répondra à vos demandes conformément à ses obligations légales et réglementaires.

Le gestionnaire pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherche.

Vous disposez d’un droit d’opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d’être utilisées dans le cadre de cette recherche et d’être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l’intermédiaire du médecin de votre choix à l’ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l’article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s’exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Les autorités compétentes et le gestionnaire ou ses représentants autorisés, pourront également avoir besoin d’accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l’étude, afin de vérifier la qualité des données recueillies dans le cadre de l’étude.

Les informations personnelles codées de votre enfant pourront être utilisées pour d’autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d’autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Pour toute question au sujet du traitement des données à caractère personnel de votre enfant ou des droits associés à ces données, vous avez la possibilité de contacter le délégué à la protection des données du CHU de Bordeaux par mail (dpo@chu-bordeaux.fr) ou par voie postale (Délégué à la Protection des Données, CHU de Bordeaux, 12 rue Dubernat, 33404 Talence).

Si malgré les mesures mises en place par le gestionnaire vous estimez que les droits de votre enfant ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une réclamation auprès de l’autorité de surveillance de la protection des données, la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL).



Résultats de la recherche :

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu ce document → à ci-dessous.

Après un délai de réflexion, si vous ne vous opposez pas à ce que votre enfant participe à cette recherche, nous vous remercions de bien vouloir renvoyer le formulaire ci-dessous par courrier postal, → enveloppe préaffranchie ou de nous indiquer votre non- coordonnées téléphoniques/courriel ci-dessous.

Au réception de ce document de votre part vaudra pour un et des échantillons de votre enfant dans le cadre de cette recherche.

Dr Cécile VERITE
Service d’onco-hématologie pédiatrique
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Leon
33000 BORDEAUX
05 57 82 04 38 cecile.verite@chu-bordeaux.fr

Formulaire à renvoyer :

Nom du parent Père Mère
- MPNST oui non

Date signature :

Père Mère
- MPNST oui non

Dé signature :

Placer l’original dans le dossier médical du participant, remettre une copie au participant.

ANNEXE 4 – Accord de transfert de données RNCE / CHU de Bordeaux



Accord de transfert de données

Transmission de données recueillies dans le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) au CHU de Bordeaux dans le cadre d'une thèse de médecine.

2018 - 977 - DRC - CMDM - D

Entre

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique, dont le siège social est situé au 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, représenté par son Président Directeur Général en exercice, Monsieur Yves LEVY, et par délégation Madame Marie-Pascale MARTEL, Délégation régionale INSERM Paris V, 2 rue d'Alésia CS 51419 75014 PARIS

Ci-après « **Inserm** »,

Et

Le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, inscrit au FINESS sous le n°330781196, dont le code SIRET est 263 305 823 00019, et dont la direction générale est située 12, rue Dubernat 33404 Talence cedex, représenté par son Directeur Général, Monsieur Philippe VIGOUROUX, dûment habilité à l'effet de la présente convention,

Ci-après « **Bénéficiaire** »,

Et

En présence de Madame Cécile Vérité et Monsieur Jordane Chaix, du Service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Rabat Léon, 33076 BORDEAUX Cedex,

ci-après « **Responsables scientifiques du Bénéficiaire** »,

Le

Les soussignés étant ci-après dénommés individuellement « **Partie** » et collectivement « **les Parties** »

Préambule

L'Inserm est responsable de la base de données du Registre national des cancers de l'enfant, ci-après désigné « Registre RNCE » qui réunit les deux registres qualifiés par le Comité d'Evaluation des Registres :

- le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) sous la responsabilité scientifique du Dr Jacqueline Clavel, et
- le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) sous la responsabilité scientifique du Dr Brigitte Lacour
- ci-après désignés « les Registres » et respectivement les « Responsables des Registres ».

Le Registre RNCE assure l'enregistrement des cas de cancers de l'enfant et de l'adolescent en France à des fins de veille sanitaire et de recherche épidémiologique.

La plateforme du RNCE, ci-après désignée « la Plateforme » comporte également des données thérapeutiques, des données de suivi et la biothèque nationale virtuelle des cancers pédiatriques BIOCAP. La Plateforme est développée par l'équipe INSERM d'épidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent (EPICEA, dirigée par le Dr Jacqueline Clavel) au sein du Centre de recherche d'Epidémiologie et Statistique de Sorbonne Paris Cité, CRESS, INSERM UMRS 1153 (dirigé par le Pr Philippe Ravaud).

Le Bénéficiaire souhaite accéder aux données sur les patients atteints de tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) enregistrées dans le Registre RNCE pour la réalisation de la thèse de médecine de Mr Jordane CHAIX, interne de Pédiatrie, sous la direction du Dr Cécile Vérité.

Le Registre RNCE souhaite bénéficier de l'expertise du Bénéficiaire dans le cadre de la validation qu'il prévoit sur les données concernant les patients atteints de tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST).

ARTICLE 1. DEFINITIONS

| | |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Accord | Le présent Accord, ses annexes et avenants. |
| Données | Désignent les données cliniques et thérapeutiques concernant des patients enregistrés dans le Registre RNCE et transférées dans le cadre de cet Accord au Bénéficiaire. Ces données peuvent être des données personnelles au sens de la loi n°78-17. |
| Informations Confidentielles | Signifient toutes les informations, données et connaissances relatives notamment aux Données, aux projets de recherche et à leurs Résultats, échangées entre les Parties, de toute nature, quelle que soit leur forme, écrite, graphique, électronique, orale ou par tout autre moyen, et quel que soit leur support, protégées ou non par un droit de propriété intellectuelle tels que, mais non exclusivement, une copie d'une demande de brevet, du savoir-faire, le contenu du Projet de recherche, des informations scientifiques, techniques, économiques, commerciales, en ce compris le contenu de l'Accord. |
| Projet | Signifie la transmission de données du Registre RNCE au Bénéficiaire concernant les patients atteints de tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) ainsi que la participation au recueil et à la validation de ces données par le Bénéficiaire selon les procédures du Registre RNCE. |
| Autorisations | Désignent (1) l'ensemble des avis et autorisations délivrés par l'Autorité Compétente préalablement à la réalisation du Projet et dont l'obtention est nécessaire à la mise en œuvre du Projet, ainsi que (2) les déclarations et plus généralement l'ensemble des formalités devant être effectuées avant la mise en œuvre du Projet. |
| Autorités | Désignent non limitativement, l'ensemble des agences, services, ministères auprès desquels des formalités doivent être accomplies préalablement à la réalisation du Projet conformément aux lois et règlements en vigueur afin notamment d'obtenir une Autorisation. En France, les autorités compétentes peuvent être notamment, selon la qualification juridique du Projet, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), le Comité de Protection des Personnes (CPP) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). |
| Responsables scientifiques Inserm | Signifient les personnes désignées par l'Inserm pour assurer la coordination de l'exécution et le suivi scientifique du Projet. |
| Responsables scientifiques du Bénéficiaire | Signifient les personnes désignées par le Bénéficiaire pour assurer la coordination de l'exécution et le suivi scientifique du Projet. |

ARTICLE 2. OBJET

Le présent Accord a pour objet d'encadrer :

- la transmission des Données concernant les patients atteints de tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) par l'Inserm au Bénéficiaire
- la participation du Bénéficiaire au recueil et à la validation des Données, selon les procédures du Registre RNCE et préalablement à leur transmission.

ARTICLE 3. RESPONSABILITES ADMINISTRATIVES ET SCIENTIFIQUES

Le Projet est placé sous la responsabilité administrative du Bénéficiaire.

Le Bénéficiaire en tant que responsable du traitement des données à caractère personnel pour le Projet au sens de la loi n°78-17 modifiée, effectue les formalités nécessaires préalablement au traitement des données à caractère personnel.

Le Bénéficiaire désigne pour responsables scientifiques, ci-après « Responsables scientifiques du Bénéficiaire », Mr Jordane Chaix et le Dr Cécile Vérité, pour assurer la coordination de l'exécution et le suivi scientifique du Projet.

L'Inserm est le producteur de la base de données du Registre RNCE au sens des articles L341-1 et suivants du Code de la Propriété Intellectuelle.

L'Inserm désigne pour responsables scientifiques, ci-après « Responsables scientifiques Inserm », les Responsables des Registres, personnes physiques dont le nom figure pour information dans le préambule de l'Accord. L'Inserm a la faculté de procéder au remplacement de ces Responsables scientifiques à tout moment, sous réserve d'une information préalable de l'autre Partie, pour juste motif et notamment :

- à la demande de l'un des Responsables scientifiques,
- en cas d'empêchement définitif de l'un des Responsables scientifiques ou
- en cas de manquement de l'un des Responsables scientifiques à ses obligations.

Les Responsables scientifiques du Bénéficiaire sont chargés de suivre l'avancement, l'orientation et le bon déroulement du Projet. Ils sont les interlocuteurs privilégiés des Responsables scientifiques Inserm.

ARTICLE 4. DONNEES

4.1 Nature

L'Inserm s'engage à mettre à la disposition du Bénéficiaire de manière non exclusive, les Données décrites à l'Annexe 1.

4.2 Modalités de transfert des Données

La participation au recueil et à la validation des Données par le Bénéficiaire sera réalisée selon les procédures du Registre RNCE sur un des sites des Registres.

Les Données nécessaires à la réalisation du Projet seront ensuite transmises via une connexion VPN SSL sur un espace sécurisé sous la responsabilité des Responsables scientifiques du Bénéficiaire.

4.3 Limites d'usage

Le Bénéficiaire est investi par l'Inserm des droits nécessaires et suffisants sur les Données lui permettant d'exécuter le Projet dans les limites du présent article.

Dans tous les cas, le Bénéficiaire s'engage à utiliser les Données communiquées par l'Inserm :

- dans le respect de la réglementation en vigueur et notamment dans le respect de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et la loi no 2012-300 du 12 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
- dans le respect des droits et de la volonté des personnes auprès de qui les Données ont été collectées comme précisé ici
- dans le respect des lois sur la protection des données à caractère personnel, ce inclut la Directive Européenne 95/46/CE remplacée par le Règlement 2016/679.

Le Bénéficiaire s'engage à supprimer les Données à l'issue du Projet.

4.4 Publication

Le Bénéficiaire s'engage à s'assurer que :

- le Registre RNCE et l'Inserm soient remerciés et cités comme la source des Données dans toute publication.

Ces publications comportent un avertissement (clause de non-responsabilité) précisant que la recherche n'a pas été faite pour le nom et pour le compte du Registre RNCE et l'INSERM. (cf mention ci-dessous)

« nous remercions le Registre national des cancers de l'enfant et l'INSERM U1153 pour la transmission des données utilisées pour ce travail. Le Registre national des cancers de l'enfant et l'INSERM ne sont pas responsables de l'utilisation faite de ces données ou de l'interprétation des résultats »

4.5 Garanties accordées par l'Inserm

L'Inserm garantit que les Données mises à disposition du Bénéficiaire dans le cadre du présent Accord ont été collectées dans le respect des lois et règlements en vigueur.

L'Inserm transfère les Données en sa possession. Il est précisé que l'Inserm ne transférera pas une Donnée si pour cette Donnée, il dispose d'une information concernant une opposition formulée par une personne physique au recueil, au traitement et à la conservation de ses données pour le Projet.

L'Inserm garantit ainsi que les données à caractère personnel, au sens de de la Directive Européenne 95/46/CE remplacée par le Règlement 2016/679, mises à disposition du Bénéficiaire dans le cadre du présent Accord ont été collectées dans le respect des dispositions légales applicable en matière de protection des données en Europe et plus particulièrement, la loi belge 8 décembre 1992.

L'Inserm fournit les Données au Bénéficiaire « telle quelle » et décline toute garantie expresse ou implicite de quelque nature que ce soit, y compris toute garantie de qualité, d'exactitude, d'actualité, d'intégralité des Données et de qualité marchande.

L'Inserm ne pourra en aucune manière être tenu responsable des engagements pris par le Bénéficiaire à l'égard des tiers, même si de tels engagements se réfèrent à la présente convention; la responsabilité de l'Inserm étant strictement limitée aux dispositions de l'Accord. Dans les limites autorisées par la loi applicable, l'Inserm exclut toute responsabilité et le Bénéficiaire convient d'indemniser, de défendre et de dégager l'Inserm de toute

réclamation, poursuite, dommages ou paiement subis par le Bénéficiaire qui pourrait résulter de l'utilisation par le Bénéficiaire des Données fournies par l'Inserm.

4.6 Garanties accordées par le Bénéficiaire

Le Bénéficiaire garantit qu'il a effectué les formalités nécessaires à la réalisation du Projet auprès de l'Autorité.

Le Bénéficiaire s'engage à informer l'Inserm de toute opposition formulée par une personne physique au recueil, au traitement et à la conservation de ses données transmises par l'Inserm pour le Projet. Le cas échéant, le Bénéficiaire s'engage à effacer de la base de données du Projet, les données de la personne concernée.

Le Bénéficiaire garantit que les données à caractère personnel, au sens de l'article 2 de la loi n°78-17 modifiée, mises à disposition du Bénéficiaire dans le cadre du présent Accord seront utilisées par le Bénéficiaire dans le respect des dispositions de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et de la Directive Européenne 95/46 remplacée par le Règlement 2016/679.

Le Bénéficiaire s'engage à ne pas tenter, par quelques moyens que ce soit, d'identifier les personnes dont les données personnelles ont été transférées dans le cadre du Projet.

Le Bénéficiaire garantit l'Inserm contre tout recours ou action, que pourraient former à un titre quelconque, résultant du non-respect par le Bénéficiaire de ses obligations légales, réglementaires et contractuelles, les personnes auprès de qui les Données ont été collectées.

Le Bénéficiaire s'engage à participer au recueil et à la validation des Données, selon les procédures communiquées par le Registre RNCE et préalablement à leur transmission.

ARTICLE 5. DISPOSITIONS FINANCIÈRES

Cet accord n'engage aucun surcoût ni transfert financier entre les Parties.

ARTICLE 6. CONFIDENTIALITÉ

Chaque Partie s'engage à respecter la confidentialité concernant les Informations Confidentielles portées à sa connaissance par l'autre Partie dans le cadre de l'exécution de l'Accord, et à l'occasion des contacts avec les services de l'autre Partie.

Chacune des Parties s'engage, en outre, à n'utiliser les Informations Confidentielles qui lui seront communiquées par l'autre Partie, que pour les besoins de l'Accord et à limiter la diffusion de ces Informations Confidentielles aux seuls membres de son personnel ayant besoin de les connaître pour l'exécution de l'Accord.

Les engagements définis dans le présent article devront être répercutés aux éventuelles entités sous-traitantes de l'Inserm.

Ces obligations ne concerneront toutefois pas les informations confidentielles :

- qui seraient à la disposition du public au moment où la Partie émettrice les révélera à la Partie récipiendaire ou qui seraient mises dans le domaine public par un tiers de bonne foi,
- qui seraient déjà connues de la Partie récipiendaire au moment où la Partie émettrice les lui aura divulguées, à condition toutefois qu'elles n'aient pas été obtenues directement ou indirectement de la Partie émettrice dans le cadre d'un accord de confidentialité,

- qui seraient communiquées licitement à la Partie récipiendaire par un tiers autorisé à les divulguer.
- qui seraient soumises à obligation de divulgation suite à une ordonnance d'un tribunal, à une assignation, à un mandat de perquisition, à une injonction des autorités publiques en application des lois et règlements en vigueur ou d'une décision de justice. L'obligation de non divulgation des Informations Confidentielles est levée, après information de la Partie propriétaire de l'information classée confidentielle.

Il est précisé que la preuve que l'information n'est pas confidentielle est à la charge de la Partie qui la reçoit.

La Partie propriétaire d'une information classée confidentielle peut lever tout ou partie de l'obligation de confidentialité.

L'obligation de secret demeurera en vigueur pendant toute la durée de l'Accord et pendant une durée de 5 (cinq) ans après l'expiration ou la résiliation du contrat par les Parties, quelle qu'en soit la cause.

Les stipulations du présent article ne pourront pas faire obstacle à :

- la soutenance de stage d'étudiant, de thèse de doctorat ou de chercheurs dont l'activité scientifique est en relation avec l'objet de l'Accord. Néanmoins, dans le cas où le sujet de la thèse, de stage ou des travaux l'exigerait, des dispositions spécifiques pourront être prises pour en protéger le caractère confidentiel,
- l'obligation qui incombe aux enseignants, chercheurs des établissements d'enseignement supérieur, d'établir un rapport d'activité périodique ou en cas d'information ayant un haut caractère de confidentialité, un rapport confidentiel au Président de la Commission de Spécialité et d'Établissement concernée et au Président de la Section concernée du Conseil National des Universités, dans la mesure où cette communication ne constitue pas une divulgation au sens des lois sur la propriété industrielle,
- l'obligation qui incombe aux autres fonctionnaires d'un laboratoire public de faire état de leurs travaux dans leur rapport d'activité,
- l'obligation qui incombe au responsable scientifique d'un projet de remettre un rapport final confidentiel à son (ses) établissement(s) pour qu'il(s) suive(nt) le déroulement du projet et l'exploitation éventuelle des résultats,
- l'obligation incombant à une tutelle de rendre compte auprès de ses autres cotutelles et tout tiers ayant besoin de les connaître (Ministères, ANR, CER, HCERES,...) de l'activité contractuelle de ses laboratoires en cotutelles.

ARTICLE 7. ENTRÉE EN VIGUEUR

L'Accord entre en vigueur à la date de sa signature par la dernière des Parties

ARTICLE 8. RESILIATION

8.1 L'Accord peut être résilié, de plein droit, partiellement ou totalement, sur décision unanime des Parties constatée de façon certaine (échange de courrier ou signature conjointe d'un document).

8.2 En cas d'inexécution totale ou partielle ou de mauvaise exécution par l'une des Parties (appelée « Partie défaillante ») de l'une de ses obligations, le présent Accord peut, de plein droit, être résilié par l'autre Partie. La résiliation ne peut intervenir que soixante jours qu'après l'envoi d'une mise en demeure adressée par la Partie la plus diligente par courrier en recommandé avec accusé de réception ou par acte d'huissier à la Partie défaillante, à moins que, dans ce délai, la Partie défaillante n'ait satisfait à ses obligations ou, n'ait apporté la preuve d'un empêchement consécutif à un cas de force majeure.

Si une Partie se trouvait dans l'impossibilité de remplir ses obligations contractuelles en cas de force majeure, l'exécution du présent Accord serait suspendue pendant le temps où cette Partie se trouve dans l'impossibilité d'exécuter les obligations concernées. La Partie ainsi empêchée s'engage à informer l'autre Partie dans les plus brefs délais de l'événement dont elle est victime et des causes y afférentes. Les obligations de l'Accord reprendront vigueur dès que l'effet d'empêchement dû à la Force Majeure cessera, pour la durée restant à courir à la date de survenance dudit cas de Force Majeure. Dans le cas où une telle suspension excéderait 3 (trois) mois, chaque Partie pourra demander qu'il soit mis fin, de plein droit, à l'Accord et à l'exécution du Projet, à moins que les Parties conviennent, après s'être concertés, de les modifier pour les adapter aux circonstances nées de la Force Majeure. Cette solution devra être expressément acceptée par les autres Parties et fera l'objet d'un avenant.

8.3 L'Inserm se réserve, par ailleurs, la possibilité de résilier de plein droit le présent Accord à tout moment dans l'éventualité où la faisabilité, la pertinence ou l'intérêt scientifique du Projet serait remise en cause. La résiliation interviendra à compter de la réception du courrier notifiant la résiliation à l'autre Partie à l'Accord.

8.4 Le présent Accord peut également être résilié, totalement ou partiellement, de plein droit, dans l'éventualité où la réalisation du Projet ne serait pas autorisée par les Autorités compétentes ou, après son commencement, serait suspendue ou interdite par les Autorités compétentes. La résiliation interviendra à compter de la date de réception, par le promoteur du protocole du courrier adressé en recommandé avec accusé de réception par l'Inserm.

ARTICLE 9. DISPOSITIONS DIVERSES

Dans l'hypothèse où une ou plusieurs des dispositions de l'Accord serait contraire à une loi ou à un texte légalement applicable, cette loi ou ce texte prévaudrait, et les Parties feraient les modifications nécessaires pour se conformer à cette loi ou à ce texte. Toutes les autres dispositions de l'Accord resteront en vigueur et les Parties feront leurs meilleurs efforts pour trouver une solution alternative acceptable dans l'esprit de l'Accord ; cette solution acceptée par les Parties fera l'objet d'un avenant.

Le fait, par l'une ou l'autre des Parties d'omettre en une ou plusieurs occasions de se prévaloir d'une ou plusieurs dispositions de l'Accord, ne pourra en aucun cas impliquer renonciation par la Partie intéressée à s'en prévaloir ultérieurement.

L'Accord, y compris ses annexes et avenants ultérieurs, exprime l'intégralité des accords intervenus entre les Parties à propos de l'objet auquel elle se rapporte. L'Accord annule et remplace toute convention antérieure, écrite ou orale, entre les Parties sur le même objet et il constitue l'accord entier entre les Parties sur cet objet.

Aucune addition ou modification aux termes de l'Accord n'aura d'effet à l'égard des Parties à moins de recueillir l'accord unanime des Parties qui sera constaté par voie d'avenant signé par leurs représentants dûment habilités.

En cas de difficultés d'interprétation entre l'intitulé de l'un des titres et le contenu de l'un des articles du présent Accord, les titres seront déclarés inexistantes.

ARTICLE 10. ANNEXES

Les annexes à l'Accord sont composées des éléments suivants :

Annexe 1 : Données transmises par l'Inserm au Bénéficiaire.

En cas de contradiction entre l'Accord et les annexes, les dispositions du présent Accord prévalent.

ARTICLE 11. DROIT APPLICABLE - RÈGLEMENT DES DIFFÉRENDS

L'Accord est soumis au droit français.

En cas de difficulté sur l'interprétation ou l'exécution de l'Accord et sauf en cas d'urgence justifiant la saisine d'une juridiction compétente statuant en référé, les Parties s'engagent dans un premier temps à résoudre leur différend à l'amiable.

À cet effet, les Parties s'engagent à soumettre leur différend à des conciliateurs désignés par chacun d'eux, à moins qu'ils ne s'entendent sur la désignation d'un conciliateur unique. Le ou les conciliateurs devront être désignés par les Parties dans un délai de 15 (quinze) jours suivant la notification à l'ensemble des Parties du différend. Le ou les conciliateurs s'efforceront de régler les difficultés et de faire accepter par l'ensemble des Parties une solution amiable dans un délai de 60 (soixante) jours à compter de la date de désignation du ou des conciliateurs.

Tous différends relatifs à l'interprétation et à l'exécution de l'Accord qui ne pourraient être résolus amiablement seront soumis par la Partie la plus diligente à la compétence exclusive des juridictions de Paris

Fait en 2 (deux) exemplaires originaux (un pour chaque Partie)

Pour l'Inserm
Nom : Marie-Pascale Martel
Fonction : Déléguée Régionale – Inserm Paris 5
Par délégation du Président-directeur général
P/O Helene Louvel, Chargée de valorisation
Le (date) :
Signature :

Pour le CHU de Bordeaux
Nom : Jonathan Belcastro
Fonction : Pour le Directeur général et par délégation
Le Directeur de la Recherche Clinique
Le (date) :
Signature :

Pour le RNCE,
Nom : Mme le Dr. Jacqueline CLAVEL
Fonction : Directrice de l'équipe EPICEA, INSERMU 1153
Le (date) :
Signature :

En présence de Madame Cécile Vérité
Service d'onco-hématologie pédiatrie
CHU de Bordeaux, Responsable scientifique
Le (date) : 17 12 2018
Signature :

Annexe 1 : Données transmises par l'Inserm au Bénéficiaire.
Ces Données seront identifiées sur la base du CRF ci-dessous, communiqué par le Bénéficiaire.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | |
| SCIENTIFIC PROJECT- AVRIL 2017 | |
| Fundamental Research Clinical research | Translational research Structuring program |
| PROJECT | |
| Use: MPNST of children and adolescents: analysis of clinical, histological and molecular data of SIOP MMT, & NRSTS 2005 cohorts, and national register (France) - Multicenter retrospective study. | Number of partner teams: 3 |
| Duration (in months): 12 | Total amount requested (in K Euros): 6 |
| Key words: MPNST, NF1, H3K27me3, PCR2, children | |
| Summary (maximum 15 lines): | |
| <p>Occurrence of malignant nerve sheath tumors (MPNSTs) in Neurofibromatosis type 1 (NF1) patients may be explained by co-deletion of the <i>SUZ12</i> gene, adjacent to the <i>NF1</i> gene. <i>SUZ12</i> is part of the Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) that catalyzes di- and tri-methylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27me3). Our study concerns children and adolescents with MPNST treated in France in SIOP MMT95, NRSTS 2005 & 2008 protocols, and from national register (France) and includes analysis of clinical, histological and molecular data of these multicenter retrospective cases. Biological studies aim at confirming the role of PRC2 as an epigenetic driver in MPNST tumorigenesis by genetic studies in NF1-associated and sporadic MPNSTs.</p> <p>It seems important to make progress in the precise diagnosis of these tumors in children and adolescents, still often confused with other sarcomas, to be able to validate prospective immuno-histochemical biomarkers, to specify association with a genetic disease such as NF-1, and finally to validate new therapeutic targets following the molecular analysis of these tumors still little known and described in pediatric population.</p> <p>These findings could be part of the future European protocol with recommendations for management of non-rhabdomyosarcoma pediatric patients.</p> | |
| SCIENTIFIC INITIATOR OF THE PROJECT (ENCLOSE A CV IN APPENDIX) | |
| Last name of initiator: VERTE | First name of initiator: Cécile |
| Administrative status/Title: Dr. MD | Organization: Bordeaux CHU |
| Name of laboratory: Paediatric adolescent young adult Hemato-Oncologic department | Acronym of laboratory: NA |
| Overnight authorizations (INSERM, CNRS, CHU, University, etc.): CHU | |
| Tel. 1: +33684766932 | Tel. 2: +33556795960 |
| e-mail: cecile.verte@chu-bordeaux.fr | |
| Mailing address: Place Amélie Rahab, Léon Bordeaux | |

| | |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Identification du patient | |
| N°PATIENT | <input type="checkbox"/> Protocole MMT 95 <input type="checkbox"/> Protocole NRSTS 05 |
| CENTRE : | <input type="checkbox"/> Registre NRST <input type="checkbox"/> Non inclus |

INITIALES PATIENTS : ___/___/___
DATE DE NAISSANCE : ___/___/___
SEXE : F M

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| CONTEXTE PATHOLOGIQUE | |
| Antécédents personnels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| Si oui : | |
| * NF1 : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| * Antécédent Néoplasique : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| Type : _____ | |
| Date : ___/___/___ | |
| * Radiothérapie : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| Pathologie irradiée : _____ | |
| Zone irradiée : _____ | |
| Dose reçue (en Gy) : _____ Gy | |
| Date : ___/___/___ | |
| * Autre : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| Préciser : _____ | |
| Antécédents familiaux : | |
| * NF1 : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| * MPNST : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| * Autre : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ; Préciser : _____ | |
| Contexte pathologique : <input type="checkbox"/> NF de type 1 <input type="checkbox"/> Sporadique <input type="checkbox"/> Irradiation locale | |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| DIAGNOSTIC | |
| Date du premier diagnostic : ___/___/___ | |
| Age au diagnostic : <input type="checkbox"/> < 1 an <input type="checkbox"/> 1 - 5 ans <input type="checkbox"/> 5 - 9 ans <input type="checkbox"/> > 10 ans | |
| Symptômes ayant conduit au diagnostic : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | |
| Si oui : <input type="checkbox"/> Douleur <input type="checkbox"/> Déficit moteur <input type="checkbox"/> Déficit sensitif | |
| <input type="checkbox"/> Gène <input type="checkbox"/> Apparition d'une tuméfaction | |
| <input type="checkbox"/> Modification d'un neurofibrome existant <input type="checkbox"/> Autre : _____ | |
| Délai 1^{er} symptôme - Diagnostic (Mois) : ___ mois | |
| Localisation tumorale : <input type="checkbox"/> Tête <input type="checkbox"/> Cou <input type="checkbox"/> Tronc <input type="checkbox"/> Rachis | |
| <input type="checkbox"/> Abdomen <input type="checkbox"/> Membres <input type="checkbox"/> Autre : _____ | |
| Inclusion dans un protocole : <input type="checkbox"/> MMT95 <input type="checkbox"/> RNSTS05 <input type="checkbox"/> Non inclus <input type="checkbox"/> Registre NTS | |
| <input type="checkbox"/> Autre : _____ | |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| BILAN D'EXTENSION | |
| Stadification de la tumeur (T) : | |
| <input type="checkbox"/> T0 non détectable <input type="checkbox"/> T1 Localisée <input type="checkbox"/> T2 Extension locale | |
| <input type="checkbox"/> T3 Extension régionale <input type="checkbox"/> T4 Métastatique <input type="checkbox"/> Tx non évaluable | |
| Dimensions : (Clinique ou radiologique) _____ cm x _____ cm (x _____ cm) | |
| <input type="checkbox"/> < 5cm <input type="checkbox"/> > 5cm <input type="checkbox"/> > 10cm | |
| Examens paracliniques : <input type="checkbox"/> TDM <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> TEP TDM (Fixation tumorale <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui) | |
| <input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> Aucun | |
| Extension loco-régionale : <input type="checkbox"/> Vasculaire <input type="checkbox"/> Osseuse | |
| <input type="checkbox"/> Ganglionnaire (Territoire atteint : _____) | |
| <input type="checkbox"/> Epanchement (Ascite, pleurésie) <input type="checkbox"/> Autre : _____ | |
| Métastases : <input type="checkbox"/> Hépatiques <input type="checkbox"/> Pulmonaires <input type="checkbox"/> Osseuses | |
| <input type="checkbox"/> Autre : _____ | |

| CHIRURGIE |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de la chirurgie initiale (temps 1) : ___/___/_____ |
| - Site chirurgical : <input type="checkbox"/> Tumeur primitive <input type="checkbox"/> Ganglions régionaux <input type="checkbox"/> Métastases |
| - Type de chirurgie : <input type="checkbox"/> Procédure exploratrice avec biopsie <input type="checkbox"/> Biopsie seule du site primitif / <input type="checkbox"/> des ganglions / <input type="checkbox"/> les 2 <input type="checkbox"/> Résection chirurgicale |
| - Si résection chirurgicale : <input type="checkbox"/> Résection tumorale <input type="checkbox"/> Résection ganglionnaire : <input type="checkbox"/> Biopsie / <input type="checkbox"/> lymphadénectomie unilatérale <input type="checkbox"/> Résection de tumeur + ganglions |
| - Classification tumeur primitive (post-opératoire) pT : <input type="checkbox"/> pT0 : Pas de tumeur retrouvée <input type="checkbox"/> pT1 : Résection complète d'une tumeur localisée (R0) <input type="checkbox"/> pT2 : Résection complète d'une tumeur localement avancée aux tissus voisins (R0) <input type="checkbox"/> pT3 : Résection incomplète ou biopsie seule <input type="checkbox"/> a : Résidu microscopique (R1) <input type="checkbox"/> b : Résidu macroscopique (R2) <input type="checkbox"/> c : Présence d'un épanchement adjacent malin |
| - Stade IRS de la tumeur primitive : <input type="checkbox"/> I : Maladie localisée, ablation microscopique complète, confinée à l'organe d'origine, pas de ganglions <input type="checkbox"/> II : Ablation macroscopique totale, mais résidu microscopique ; Maladie régionale complètement réséquée ou extension ganglionnaire avec ganglions prélevés <input type="checkbox"/> III : Ablation incomplète avec persistance tumorale macroscopique ou biopsie seule <input type="checkbox"/> IV : Métastases au diagnostic |
| - Atteinte ganglionnaire pN : <input type="checkbox"/> pNx : Pas de chirurgie sur les ganglions ou informations insuffisantes <input type="checkbox"/> pN0 : Pas d'invasion histologique <input type="checkbox"/> pN1 : Invasion histologique <input type="checkbox"/> a : Ganglions complètement réséqués <input type="checkbox"/> b : Ganglions non complètement réséqués |
| * Si biopsie réalisée, date de la biopsie : ___/___/_____ |
| * Autres temps chirurgicaux : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| Si oui, date du temps 2 : ___/___/_____ |
| Date du temps 3 : ___/___/_____ |
| Date du temps 4 : ___/___/_____ |
| Autre : _____ |

| ANATOMOPATHOLOGIE |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'examen initial : ___/___/_____ |
| Type de matériel : <input type="checkbox"/> Microbiopsie <input type="checkbox"/> Biopsie chirurgicale <input type="checkbox"/> pièce opératoire |
| Situation : <input type="checkbox"/> Superficielle <input type="checkbox"/> Profonde |
| Bloc disponible : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Matériel congelé : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| Classification morphologique : <input type="checkbox"/> Cellules fusiformes <input type="checkbox"/> Cellules rondes <input type="checkbox"/> Cellules pléiomorphes <input type="checkbox"/> Cellules myxoides <input type="checkbox"/> Cellules épithélioïdes <input type="checkbox"/> Autres : _____ |
| Emboles vasculaires : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Multifocalité : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |

Classification FNCLCC

Différenciation tumorale :

 1 - Sarcome ressemblant à un tissu adulte 2 - Sarcome pour lequel le diagnostic histologique est certain 3 - Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, épithélioïdes, cellules claires, indifférenciés, diagnostic incertain en histologieIndex mitotique (Surface de champ : 0,174mm²) 1 - 0 à 9 mitoses pour 10 HPF (10 champs à objectif x 40) 2 - 10 - 19 mitoses pour 10 HPF 3 - > 19 mitoses pour 1 HPF

Nécrose tumorale

 0 - Absence de nécrose 1 - < 50% de nécrose 2 - > 50% de nécroseGrade FNCLCC : I (Score 2 - 3, Risque métastatique faible) II (Score 4-5, Risque métastatique réel) III (Score 6-8, Risque métastatique élevé)Analyses immunohistochimiques réalisées : Non Oui

Si oui :

Statut SOX : _____

Statut PS100 : _____

Statut H3K27me3 : _____

Relecture anatomopathologique réalisée : Non Oui

Date de la relecture : ___/___/_____

Anatomopathologiste en charge de la relecture : _____

Centre de relecture : _____

Confirmation du diagnostic : Non Oui

Si non : Diagnostic retenu : _____

Analyses immunohistochimiques réalisées en relecture : Non Oui

Si oui :

Statut SOX : _____

Statut PS100 : _____

Statut H3K27me3 : _____

PRIMO-TRAITEMENT DE LA MALADIE NON METASTATIQUE

1. TRAITEMENT NEO-ADJUVANT : Non Oui• CHIMIOThERAPIE : Non Oui

o Début : ___/___/_____ Fin : ___/___/_____

o Drogues reçues :

▪ IFOSFAMIDE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m² ; Nb cures : ____▪ DOXORUBICINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m² ; Nb cures : ____▪ AUTRE : _____ ; Dose : _____ mg/m² ; Nb cures : ____o Toxicité : Non Oui

▪ Préciser : _____

• RADIOTHERAPIE : Non Oui

o Début : ___/___/_____ Fin : ___/___/_____

Dose reçue (Gy) : __ Fractionnement (séances) : __
 Modalités : Standard Modulation d'intensité Tomothérapie
 Autre : _____

RADIOTHERAPIE CONCOMITANTE : Non Oui
 MEILLEURE REPONSE AU TRAITEMENT : __

(1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50%
 (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

2. TRAITEMENT ADJUVANT : Non Oui

CHIMIOOTHERAPIE : Non Oui

Début : __/__/____ Fin : __/__/____
 Drogues reçues :

- IFOSFAMIDE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m² ; Nb cures : __
- DOXORUBICINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m² ; Nb cures : __
- AUTRE : _____ ; Dose : _____ mg/m² ; Nb cures : __

Toxicité : Non Oui
 Préciser : _____

RADIOTHERAPIE : Non Oui

Début : __/__/____ Fin : __/__/____
 Dose reçue (Gy) : __ Fractionnement (séances) : __
 Modalités : Standard Modulation d'intensité Tomothérapie
 Autre : _____

RADIOTHERAPIE CONCOMITANTE : Non Oui
 MEILLEURE REPONSE AU TRAITEMENT : __

(1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50%
 (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

3. EVENEMENTS TUMORAUX : Non Oui

Progression an-therapy : Non Oui
 Récidive loco-régionale : Non Oui ; Date : __/__/____
 Récidive métastatique : Non Oui ; Date : __/__/____

Localisation : Hépatiques Pulmonaires Osseuses
 Autre : _____

TRAITEMENT DE LA MALADIE METASTATIQUE (diagnostic initial ou évolution)

1^{ère} ligne de traitement de chimiothérapie (protocole utilisé + Doses)

- ANTRACYCLINES : Non Oui ; Préciser : _____ ; Dose : _____ mg/m²
 - IFOSFAMIDE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - TRABECTIDINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - GEMCITABINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - DACARBAZINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - Autres : _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²

* Nombre de cycles : __
 * Début : __/__/____ Fin : __/__/____

* Suivi par : TDM IRM PET-TDM Autre : _____

* Meilleure réponse retenue : __

(1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50% / (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

* Progression : Non Oui ; Si oui, date de la progression : __/__/____

2^{ème} ligne de traitement de chimiothérapie (protocole utilisé + Doses)

- ANTRACYCLINES : Non Oui ; Préciser : _____ ; Dose : _____ mg/m²
 - IFOSFAMIDE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - TRABECTIDINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - GEMCITABINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - DACARBAZINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - Autres : _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²

* Nombre de cycles : __
 * Début : __/__/____ Fin : __/__/____
 * Suivi par : TDM IRM PET-TDM Autre : _____

* Meilleure réponse retenue : __

(1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50% / (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

* Progression : Non Oui ; Si oui, date de la progression : __/__/____

Après 2 lignes de traitement :

* Nombre de lignes de traitement (y compris ligne 1 et 2) : __
 * Traitement par thérapie ciblée : Non Oui
 Si oui, préciser : _____

* Suivi par : TDM IRM PET-TDM Autre : _____

* Meilleure réponse retenue : __

(1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50% / (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

TRAITEMENT DE LA MALADIE NON RESECABLE (diagnostic initial ou évolution)

1^{ère} ligne de traitement de chimiothérapie (protocole utilisé + Doses)

- ANTRACYCLINES : Non Oui ; Préciser : _____ ; Dose : _____ mg/m²
 - IFOSFAMIDE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - TRABECTIDINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - GEMCITABINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - DACARBAZINE : Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 - Autres : _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : _____ mg/m²

* Nombre de cycles : __

* Début : __/__/____ Fin : __/__/____
 * Suivi par : TDM IRM PET-TDM Autre : _____

* Meilleure réponse retenue : __
 (1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50% / (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

* Progression : Non Oui ; Si oui, date de la progression : __/__/____
 • 2^{ème} ligne de traitement de chimiothérapie (protocole utilisé + Doses)

- ANTRACYCLINES : Non Oui ; Préciser : _____ ; Dose : ____ mg/m²
 - IFOSFAMIDE : Non Oui ; Dose : ____ mg/m²
 - TRABECTIDINE : Non Oui ; Dose : ____ mg/m²
 - GEMCITABINE : Non Oui ; Dose : ____ mg/m²
 - DACARBAZINE : Non Oui ; Dose : ____ mg/m²
 - Autres : _____ ; Non Oui ; Dose : ____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : ____ mg/m²
 _____ ; Non Oui ; Dose : ____ mg/m²

* Nombre de cycles : __
 * Début : __/__/____ Fin : __/__/____
 * Suivi par : TDM IRM PET-TDM Autre : _____

* Meilleure réponse retenue : __
 (1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50% / (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

* Progression : Non Oui ; Si oui, date de la progression : __/__/____

• Après 2 lignes de traitement :
 * Nombre de lignes de traitement (y compris ligne 1 et 2) : __
 * Traitement par thérapie ciblée : Non Oui
 Si oui, préciser : _____
 * Suivi par : TDM IRM PET-TDM Autre : _____

* Meilleure réponse retenue : __
 (1) Rémission complète ;
 (2) Rémission partielle > 50% / (3) Réponse objective 25 – 50% ;
 (4) Maladie stable (Augmentation ou diminution < 25%)
 (5) Progression (augmentation > 25% taille tumorale)
 (6) Non évaluée

FIN DU TRAITEMENT – SYNTHÈSE

Dates de traitement :
 Début : __/__/____ Fin : __/__/____
 Rémission complète de la maladie locale : Non Oui
 Date : __/__/____
 Rémission complète de l'atteinte ganglionnaire : Non Oui
 Date : __/__/____
 Rémission complète des métastases : Non Oui
 Date : __/__/____
 Traitement reçu :

• Chirurgie initiale : Non Oui
 Chirurgie R0 Chirurgie R1 Chirurgie R2
 • Chimiothérapie IFO-DOXO : Non Oui ; Nombre de cures : __
 • Chimiothérapie autre : Non Oui ;
 Préciser : _____ Nombre de cures : __
 • Chimiothérapie autre : Non Oui ; Nombre de cures : __
 Préciser : _____ Nombre de cures : __
 • Chirurgie post-chimiothérapie 1 : Non Oui
 Chirurgie R0 Chirurgie R1 Chirurgie R2
 • Chirurgie post-chimiothérapie 2 : Non Oui
 Chirurgie R0 Chirurgie R1 Chirurgie R2
 • Radiothérapie : Non Oui
 • Deuxième ligne de traitement : Non Oui

DERNIERES NOUVELLES

Date des dernières nouvelles (ou décès) : __/__/____
 Etat du patient : Vivant Décédé
 Si vivant, Statut de la maladie : __ (0 : rémission ; 1 : maladie évolutive ; 2 : non précisé)
 Si décédé, cause du décès : __ ; Si autre, préciser : _____
 (1 : évolution tumorale ; 2 : Complications des traitements ; 3 : Autre cause ; 4 : non connue)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Déclaration de Genève

EN QUALITÉ DE MEMBRE DE LA PROFESSION MÉDICALE

JE PRENDS L'ENGAGEMENT SOLENNEL de consacrer ma vie au service de l'humanité ;

JE CONSIDÉRERAI la santé et le bien-être de mon patient comme ma priorité ;

JE RESPECTERAI l'autonomie et la dignité de mon patient ;

JE VEILLERAI au respect absolu de la vie humaine ;

JE NE PERMETTRAI PAS que des considérations d'âge, de maladie ou d'infirmité, de croyance, d'origine ethnique, de genre, de nationalité, d'affiliation politique, de race, d'orientation sexuelle, de statut social ou tout autre facteur s'interposent entre mon devoir et mon patient ;

JE RESPECTERAI les secrets qui me seront confiés, même après la mort de mon patient ;

J'EXERCERAI ma profession avec conscience et dignité, dans le respect des bonnes pratiques médicales ;

JE PERPÉTUERAI l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale ;

JE TÉMOIGNERAI à mes professeurs, à mes collègues et à mes étudiants le respect et la reconnaissance qui leur sont dus ;

JE PARTAGERAI mes connaissances médicales au bénéfice du patient et pour les progrès des soins de santé ;

JE VEILLERAI à ma propre santé, à mon bien-être et au maintien de ma formation afin de prodiguer des soins irréprochables ;

JE N'UTILISERAI PAS mes connaissances médicales pour enfreindre les droits humains et les libertés civiques, même sous la contrainte ;

JE FAIS CES PROMESSES sur mon honneur, solennellement, librement.

Tumeurs Malignes des Gaines Nerveuses Périphériques (MPNST) des enfants et adolescents en France de 1995 à 2017 : Étude multicentrique rétrospective des données cliniques et biologiques issues des protocoles MMT95, NRSTS05 et du registre national des cancers de l'enfant et de l'adolescent.

RÉSUMÉ

Introduction. Les MPNST sont des tumeurs rares et agressives, qui touchent les enfants, adolescents et jeunes adultes. Ces tumeurs se développent en particulier dans un contexte de neurofibromatose de type 1. Ces tumeurs posent de nombreux problèmes aujourd'hui : diagnostique, thérapeutique et pronostique, qui nécessitent de réaliser des études pour mieux comprendre leur développement et évolution.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective des patients pédiatriques traités pour une MPNST en France entre 1995 et 2017. Une relecture anatomopathologique était nécessaire pour inclusion dans l'étude (au diagnostic ou dans le cadre de notre étude).

Résultats. Nous avons inclus 66 patients âgé de 0,1 à 18 ans. 32 (48,5%) patients présentaient une NF1. La survie globale était de 39% et la survie sans événement était de 39%. Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés étaient le statut NF1, le grade tumoral FNCLCC à 3, une taille tumorale ≥ 10 cm et le statut métastatique. La radiothérapie semble être le seul traitement permettant d'améliorer la survie, en plus de la chirurgie.

Conclusion. Les MPNST sont des tumeurs rares, au pronostic particulièrement sombre, y compris pour des formes localisées. Il est nécessaire de mieux stratifier les patients en fonction des facteurs pronostiques identifiés et de développer de nouveaux traitements pour améliorer la survie globale et sans rechute.

Mots-clés : MPNST, oncologie pédiatrique, sarcome

Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) of French children and adolescents from 1995 to 2017: Multicenter retrospective study of clinical and biological data from the MMT95, NRSTS05 protocols and from the Registre National des Cancers de l'Enfant et de l'adolescent.

ABSTRACT

Introduction. MPNST are very rare and aggressive tumors, which affect children, adolescents, and young adults. These tumors appear frequently in NF1 context. These tumors are problematic for diagnosis, treatment, and survival. We decided to make this study to help to understand better MPNST.

Methods. We made a multicentric retrospective study of pediatric patients treated in French Pediatric Oncology units, between 1995 and 2017. A pathologic review was compulsory for inclusion, at diagnosis or realized in our study if applicable.

Results. We included 66 patients, with age from 0,1 to 18 years. 32 (48,5%) patients suffered from NF1. Overall survival was 39% and Event Free Survival was 39%. Poor prognosis factors were NF1 status, FNCLCC grade 3, size of tumor ≥ 10 cm and metastases. The only effective treatment, in association with surgery, were radiotherapy.

Conclusion. MPNST are very rare tumors, with a bad prognosis, even for localized forms. We need to make a better stratification of patients, with prognostic factors found in our study, and to develop new therapies to improve overall survival of these patients.

Keywords: MPNST, pediatric oncology, sarcoma