



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 109/19

# RHABDOMYOSARCOMES CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT : ETUDE COMPARATIVE (à propos de 50 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/06/2019

PAR

Mme SALIMA IRSANI

Née le 14 /09/1991 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Rhabdomyosarcome - Adulte - Enfant - Chimiothérapie - Radiothérapie  
Survie global

JURY

M. MELLAS NAWFEL..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	PRESIDENT
Mme. ARIFI SAMIA..... Professeur agrégé de Biologie cellulaire	RAPPORTEUR
Mme. CHBANI LAILA..... Professeur d'Anatomie pathologique	} JUGES
Mme. BENMILOUD SARRA..... Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. FETOHI MOHAMED..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	

# ABREVIATIONS

<b>AC</b>	: Anticorps
<b>ACCIS</b>	: Automated Child Hood Cancer Information System
<b>ARMS</b>	: Rhabdomyosarcome alvéolaire
<b>BOM</b>	: Biopsie ostéo-médullaire
<b>C.E.V</b>	: Vincristine-épiadriamycine-carboplatine
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>COG</b>	: du Children's Oncology Group
<b>DDLPS</b>	: liposarcome dédifférencié
<b>ERMS</b>	: Rhabdomyosarcome Embryonnaire
<b>FISH:</b>	: Fluorescence In Situ Hybridization
<b>GCT</b>	: carcinome peu différencié et la tumeur à cellules germinales
<b>GIST</b>	: gastro-intestinal stromal tumor
<b>I.V.E</b>	: Ifosfamide- vincristine-etoposide
<b>I.V.E</b>	: Ifosfamide- vincristine-etoposide
<b>IFO</b>	: Ifosfamide
<b>IGF</b>	: Insulin-like growth factor
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie.
<b>INT</b>	: Istituto Nazionale Tumori
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>IRS</b>	: Intergroupe RhabdomyoSarcoma Study
<b>IVADo</b>	: Vincristine- actinomycine D-ifosfamide-Doxorubicine
<b>LCR</b>	: Liquide céphalo-Rachidien
<b>LOH</b>	: Loss of heterozygoty.

<b>M.A.I</b>	: Mesna, adriamycine, Ifosfamide–
<b>MDACC</b>	: the MD Anderson Cancer Center
<b>MMT</b>	: Malignant Mesenchymal Tumors
<b>MPNST</b>	: la tumeur maligne de la gaine des nerfs périphériques
<b>NCI</b>	: l'Institute National de cancer
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>PAS</b>	: Periodic Acid Schiff
<b>PNET</b>	: Peripheral Neuro Ectodermal Tumors
<b>RAU</b>	: Rétention Aigue des Urine
<b>RB 1</b>	: retinoblastoma 1
<b>RC</b>	: Réponse complète
<b>RECIST</b>	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>RMS</b>	: Rhabdomyosarcome
<b>RP</b>	: Réponse partielle
<b>RT</b>	: Radiothérapie
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction
<b>SEER</b>	: la surveillance épidémiologique et résultats finaux
<b>SG</b>	: Survie Global
<b>SHOP</b>	: Service d'hématologie et oncologie pédiatrique
<b>SIOP</b>	: la société internationale d'oncologie pédiatrique
<b>SSE</b>	: survie sans évènement
<b>SSM</b>	: Survie sans maladie
<b>SSP</b>	: survie sans progression
<b>SSR</b>	: Survie sans rechute
<b>STM</b>	: sarcomes des tissus mous

- TAP** : Thoraco-abdomino-pélvienne
- TDM** : Tomodensitométrie
- TMM** : Les tumeurs mésoenchymateuses malignes
- TNM** : Tumor, Node, Metastas
- TP53** : Tumor protien
- V.A.C** : Vincristine- actinomycine D-cyclophosphamide.

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>11</b>
I- Objectif.....	12
1- Primaire .....	12
2- Secondaires.....	12
II- Inclusion des patients.....	12
1- Les critères d'inclusion.....	12
2- Les critères d'exclusion.....	13
III- Paramètres étudiés .....	14
IV- Analyse statistique .....	16
<b>RESULTATS</b> .....	<b>17</b>
I- Données épidémiologiques .....	18
1- Répartition par années .....	18
2- Répartition selon l'âge et le sexe .....	21
3- Répartition selon l'origine géographique .....	22
II- Etude Clinique.....	23
1-Antécédents .....	23
2- Le délai diagnostique .....	24
3- Symptômes révélateurs.....	25
III- Etude paraclinique.....	26
1- Radiologie.....	26
2- Examen anatomopathologique .....	26
3-Immunohistochimie .....	30
IV-Bilan d'extension.....	32
1- Résultats au terme du bilan d'extension .....	32
1-1 Taille .....	32

1-2	Envahissement ganglionnaire .....	33
1-3	Métastase à distance au moment de diagnostic .....	34
V-	La localisation des RMS .....	35
VI-	les groupes de risque .....	38
VII-	stadification .....	39
VIII-	Traitement .....	40
1-	Chimiothérapie.....	41
2-	Chirurgie.....	43
3-	Radiothérapie.....	44
IX-	Evolution .....	45
1-	A long terme .....	45
X-	Analyse de la survie et les facteurs pronostiques .....	47
1-	Survie globale et survie sans évènement .....	47
2-	survie sans rechute et sans progression.....	49
3-	Facteurs pronostiques .....	50
<b>DISCUSSION</b>	.....	<b>56</b>
I-	Epidémiologie générale .....	57
1-	Répartition ethnique et géographique .....	57
2-	Répartition selon l'âge et le sexe .....	58
II-	Etiopathogénie .....	60
III-	Anatomopathologie .....	62
1-	RMS embryonnaire .....	63
2-	RMS alvéolaire .....	64
3-	RMS pléomorphe .....	64
4-	Place de l'immunohistochimie .....	65
IV-	La biologie moléculaire.....	68

1- Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS embryonnaire .....	69
2- Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS alvéolaire .....	69
3- Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS pléomorphe .....	70
4- Évènements favorisant la survie cellulaire .....	70
5- Évènements favorisant la prolifération cellulaire .....	71
V- Diagnostic différentiel .....	71
VI- Les localisations du RMS .....	74
1- Les RMS de la tête et du cou .....	75
2- La localisation génito-urinaire .....	75
3- La localisation au niveau des membres .....	76
4- Les localisations autres .....	76
VII- Stadification du RMS .....	77
VIII- Traitement .....	79
1- Les moyens thérapeutiques utilisés .....	79
1-1 Chirurgie .....	79
1-2 Stade post chirurgical .....	80
1-3 Chimiothérapie .....	83
1-4 Radiothérapie .....	85
2- Stratégies thérapeutiques .....	89
IX- La survie et les facteurs pronostiques .....	94
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>97</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>100</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>107</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>122</b>

# INTRODUCTION

Les sarcomes sont des tumeurs malignes rares d'origine mésenchymateuse, développées à partir des tissus conjonctifs et de soutien [1]

On distingue trois catégories de sarcomes qui sont : les sarcomes osseux, les sarcomes viscéraux développés au sein d'un organe spécifique dont le représentant le plus emblématique est la tumeur stromal gastro-intestinal (GIST) et les sarcomes des tissus mous (STM) issus des tissus conjonctifs et de soutien extra-osseux [2]

Le rhabdomyosarcome (RMS) appartient aux sarcomes de tissu mou qui a une différenciation musculaire striée et peut se développer presque dans n'importe quelle partie du corps humain, y compris dans des sites où il n'existe normalement pas de tissu musculaire strié. [6]

Les rhabdomyosarcome sont plus fréquent chez les jeunes enfants de moins de 5 ans et les adolescents. Il représente 60 à 70% des tumeurs mésenchymateuses malignes de l'enfant et 5 à 8% des cancers de l'enfant. [3 ; 4]. Mais il est moins commun chez les adultes représentant 2% à 5% de tous les sarcomes des tissus mous [5]

Les sites les plus fréquents de rhabdomyosarcome sont la tête et le cou (40%) incluant les tumeurs de l'orbite et les tumeurs para-méningée, l'appareil génito-urinaire (25%), les membres (20%), le tronc (10%).[6]

Les signes évocateurs d'un rhabdomyosarcome dépendent de la localisation initiale et de l'atteinte des organes voisins ; d'où l'intérêt de l'imagerie dans le diagnostic tel que l'échographie, le scanner et l'imagerie par résonance magnétique qui jouent un rôle capital dans la détection et la caractérisation d'une masse permettant ainsi de reconnaître son origine et d'orienter la prise en charge et le suivi post-thérapeutique.

Le diagnostic de certitude d'un rhabdomyosarcome repose sur l'histologie et la positivité de marqueurs musculaire en immunohistochimie (desmine et

myogénine). L'étude histologique permet de distinguer trois formes histologiques principales : les RMS embryonnaires, les RMS alvéolaires et les RMS pléiomorphes.

Le traitement optimal du rhabdomyosarcome nécessite une approche multidisciplinaire, il dépend de leur localisation et de leur classification. Les rhabdomyosarcomes étant particulièrement chimiosensibles, elle combine généralement la chirurgie à la chimiothérapie pour les tumeurs localisées et associe la radiothérapie à cette combinaison pour les rhabdomyosarcomes métastatiques et /ou les formes les plus agressives.

La surveillance des RMS à l'issue du traitement permet de dépister une éventuelle récurrence et cette surveillance sera régulière et fréquente en particulier les trois premières années avec un examen clinique et une combinaison d'imagerie en fonction de localisation.

Le pronostic des cas de rhabdomyosarcome repose sur plusieurs facteurs notamment l'absence de métastases à distance au moment du diagnostic; sites anatomiques favorables ; ablation chirurgicale globalement complète de la tumeur localisée au moment du diagnostic; type histologique embryonnaire ou botryoïde; taille de la tumeur inférieure à 5 cm; et âge plus que 1 an et moins de 10 ans au moment du diagnostic. [7]

La survie des patients atteints de rhabdomyosarcome a progressé au cours de ces dernières années, mais reste perfectible. Le développement de nouvelles molécules dans le cadre d'essais cliniques et de la prise en charge multidisciplinaire devraient permettre d'améliorer davantage la survie des patients dans le futur.

La présente étude a pour objectif de décrire le profil épidémiologique des rhabdomyosarcomes dans la région de Fès et ceci via l'exploitation des données de patients pris en charge au CHU Hassan II. Elle comporte aussi un volet analytique avec une comparaison des caractéristiques clinicopathologiques et évolutives entre la population pédiatrique et adulte.

# PATIENTS

# ET METHODES

## **I- Objectif**

Notre travail est une étude rétrospective descriptive et analytique comparative des cas de RMS de l'enfant (âge inférieur à 16 ans) et de l'adulte (âge supérieur ou égale à 16 ans) à propos de 50 dossiers colligés au service d'hématologie et oncologie pédiatrique et au service d'oncologie médicale adulte de Fès durant une période de 07 ans (2010–2017).

### **1- Objectif primaire :**

Etudier le profil épidémiologique des RMS dans la région de Fès, et rapporter les particularités des RMS de l'adulte par rapport à l'enfant.

### **2- Objectifs secondaires :**

L'évaluation des facteurs pronostiques en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP).

## **II-Inclusion des patients**

### **1. Les critères d'inclusion**

Ont été inclus dans cette étude :

- Les patients ayant une confirmation histologique d'un RMS
- les patients de tous les âges
- les patients Suivis du Janvier 2010 à Décembre 2017 au Service d'Hémo-Oncologie pédiatrique et au service d'oncologie médicale adulte de Fès.

## **2. Les critères d'exclusion :**

Les cas suivants ont été exclus de l'étude :

- Les tumeurs mésoenchymateuses malignes (TMM) non RMS
- L'absence de preuve histologique.
- Les patients préalablement traités.
- Les dossiers incomplets ou inexploitable.

## **III- Paramètres étudiés**

Pour la réalisation de ce travail on s'est basé sur les registres du Service d'hématologie et oncologie pédiatrique et du service d'oncologie médicale adulte de CHU HASSAN II de Fès pour avoir le nombre total des patients présentant un rhabdomyosarcome au cours de la période analysé puis les données ont été recueillies à partir :

- Des dossiers médicaux des patients traitée dans les deux services
- Des registres des comptes rendus anatomo-pathologiques.
- Le système d'information « Hosix » pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles et anatomo-pathologiques réalisées.
- Contacter les parents des enfants et les patients inclus dans cette étude.

Pour cela une fiche d'exploitation a été remplie (fiche d'exploitation ; voir annexe 1).

Cette dernière comporte les données anamnestiques, les antécédents, la clinique, les résultats du bilan para clinique, le bilan d'extension, la stratégie thérapeutique, et un dernier volet sur l'évolution des patients.

Pour chaque patient nous avons recueilli un certain nombre de données générales comme le nom et le prénom, le sexe, l'âge, l'origine géographique. Concernant les antécédents médicaux nous avons précisé surtout la notion de diabète et contagé tuberculeux et cancer dans la famille et de syndromes génétiques familiaux et l'existence d'une consanguinité des parents.

Sur le plan clinique, nous avons analysé le délai de diagnostic c'est à dire le délai entre le début de la symptomatologie et la date de confirmation histologique de RMS . Nous avons analysé aussi les symptômes révélateurs c'est-à-dire les premiers symptômes qui ont menés le patient à consulter.

En ce qui concerne l'examen clinique, nous avons relevé l'état général du patient, les données de l'examen de l'appareil concerné par la tumeur, les mensurations de la tumeur, son retentissement sur les fonctions des organes de voisinage et la présence de ganglions (leurs sites, leurs nombre, leurs mensurations, l'état inflammatoire..).

Le bilan para clinique a compris en fonction du site de la tumeur, une échographie et/ou une tomodensitométrie de l'organe atteint ainsi qu'une biopsie de la tumeur avec une étude anatomopathologique et immuno- histochimique.

Le bilan d'extension a compris, en fonction du site une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse, l'étude du LCR dans les formes para méningées et une BOM et le myélogramme .

La localisation exacte de la tumeur a été précisée, pour ainsi arriver à stadifier les tumeurs selon l'Intergroupe RhabdomyoSarcoma Study V ( IRSS) qui est la classification la plus utilisée (annexe 2). En ce qui concerne le traitement, nous avons précisé les trois volets :

### **1. Chimiothérapie : La date de début du traitement ainsi que le type de cure.**

**2. La radiothérapie : Le ou les territoires irradiés et la dose administrée.**

**3. La chirurgie : La date et le type d'intervention**

Les patients adultes ont été traités selon les protocoles : D9602 et D9803 et D9802

Alors que les enfants ont été traités selon les protocoles : RMS 2005 et MMT 95 et MMT 98

Le choix des protocoles de chimiothérapie sont définis selon les groupes de risque (annexe 3) mais aussi en fonction de la disponibilité des places d'hospitalisation et de la disponibilité des médicaments

Nous avons décrit dans le chapitre évolution trois paramètres :

1. La réponse thérapeutique a été évaluée selon la méthode RECIST (annexe 4) :
2. L'évaluation de la survie a étudié dans cette série de cas, La survie sans évènement (EFS), et la survie globale

La survie sans évènement est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de l'évènement. On a considéré comme évènement, la survenue d'une progression sous traitement, une récurrence, la survenue de métastase ou le décès .

La survie globale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie jusqu'à la date des dernières nouvelles.

3. l'évaluation des facteurs pronostiques en termes de survie sans progression (SSP), la survie sans rechute locorégionale et la survie globale.

## **IV– Analyse statistique**

Les variables quantitatives ont été analysées en s'aidant à des médianes et des extrêmes et les variables qualitatives ont été exprimés en effectifs et en pourcentage. Ces données ont été saisies et codées sur le logiciel MICROSOFT Excel 2010 et 2016. L'analyse des résultats a fait appel au même logiciel. Nous avons calculé la survie globale, la survie sans évènement en utilisant les courbes de Kaplan Meier. Ces données ont été saisies et analysées sur le logiciel IBM SPSS.

# RESULTATS

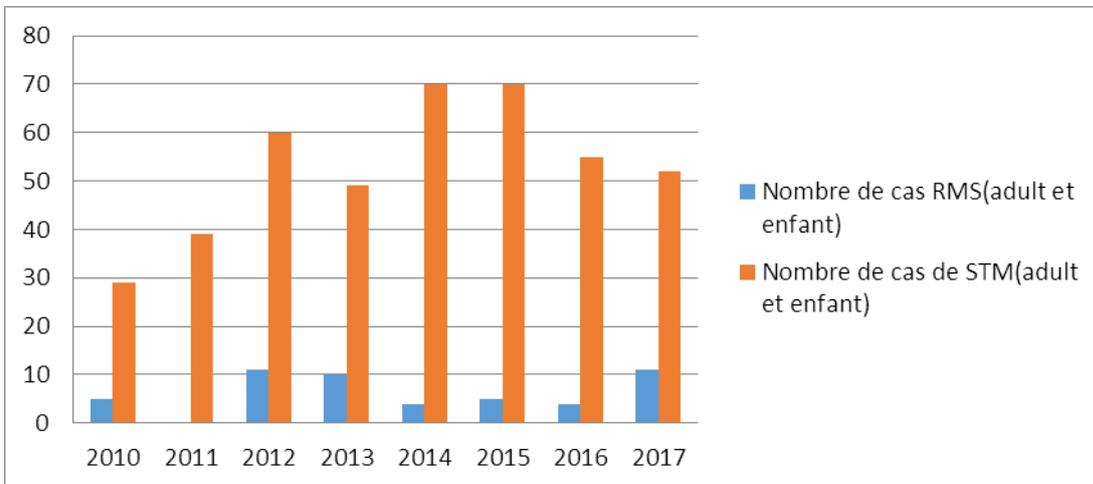
Nous avons exploité 53 dossiers, 23 dossiers de service d'oncologie médicale adulte et 30 dossiers de service d'hématologie et oncologie pédiatrique sur une période de 07 ans s'étalant du Janvier 2010 à Décembre 2017, 50 dossiers ont été inclus dans cette étude, 02 dossiers ont été enregistrés par erreur comme rhabdomyosarcome, 01 dossier été inexploitable car il été incomplet

## **I- Données épidémiologiques**

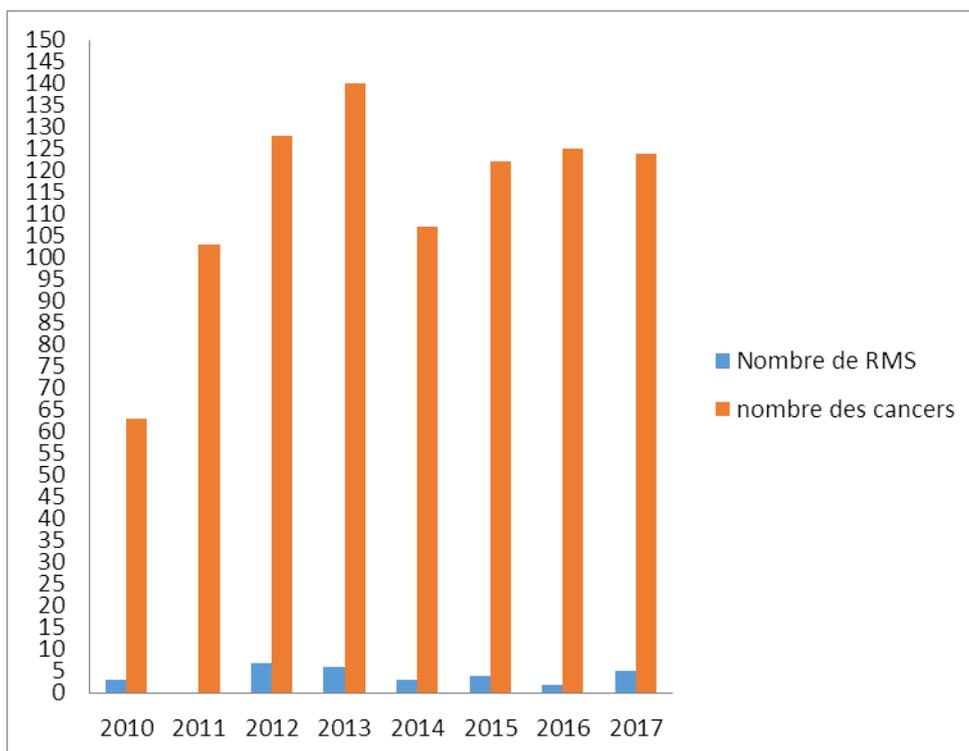
### **1- Répartition par années**

Durant une période de 7 ans (2010–2017), 10754 cas de cancers ont été admis au service d'oncologie médical des adultes et 912 cas ont été admis au service d'oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès. Parmi les malades, 424 étaient des sarcomes de tissu mou, soit un taux de 3,63% du nombre global des patients atteints de cancer dans cette période ; l'incidence de RMS est de 5/1000000 personnes-années.

Le rhabdomyosarcome de l'enfant constitue 3,18% de l'ensemble des cancers dans l'unité pédiatrique par contre le rhabdomyosarcome de l'adulte ne constitue que 0,2% de l'ensemble des cancers dans l'unité oncologique de l'adulte



**Figure 1 : Nombre de cas de RMS par rapport au nombre de cas de sarcome de tissu mou**



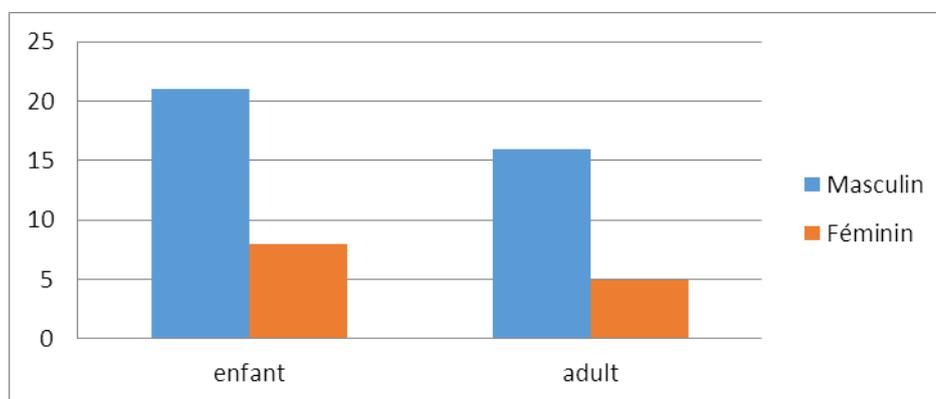
**Figure 2 : Nouveaux cas de RMS d'oncologie pédiatrique colligés entre 2010 et 2017**

**Tableau 1 : des nouveaux cas de RMS et STM entre 2010 et 2017**

Année	Nombre de cas RMS		Nombre des sarcomes chez l'adulte	Nombre des sarcomes chez l'enfant	Nombre des cancers chez l'adulte	Nombre des cancers chez l'enfant
	Adulte	Enfant				
2010	3	3	22	7	730	63
2011	0	0	34	5	1005	103
2012	4	7	43	17	1463	128
2013	4	5	34	15	1794	140
2014	1	3	65	5	1503	107
2015	1	4	60	10	1443	122
2016	2	2	51	4	1844	125
2017	6	5	41	11	972	124
Total	21	29	350	74	10754	912

## 2- Répartition selon l'âge et le sexe

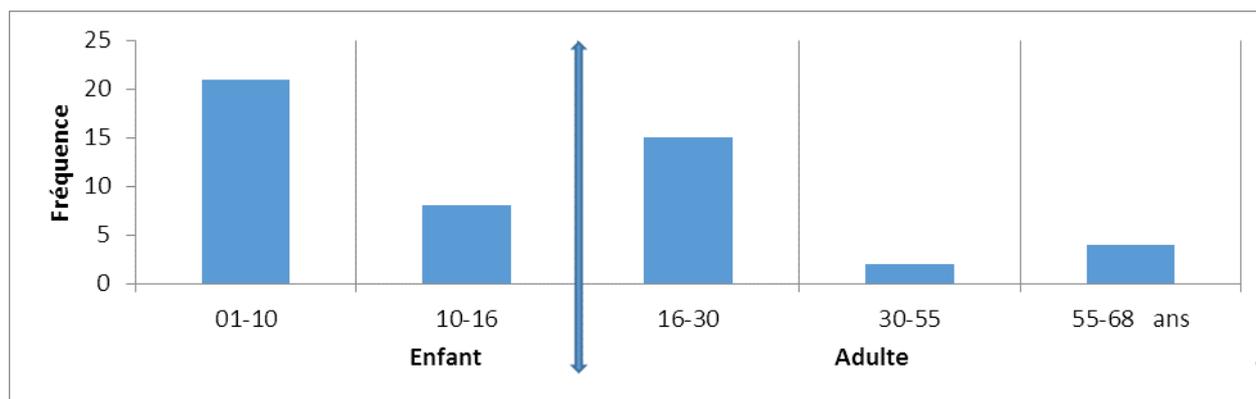
- Sur les 29 enfants étudiés, le sexe ratio était de 2.62 avec un total de 21 garçons et pour les cas adultes le sexe ratio était de 3.2
- la médiane d'âge des enfants était de 6 ans avec un intervalle de [1-14], et de 24 ans chez les adultes avec un intervalle de [16-68]
- Deux pics d'âge était notés, le premier entre 1 et 10 ans chez l'enfant, et un deuxième moins important chez l'adulte quand l'âge est entre 16 et 30 ans.



**Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe**

**. Tableau 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

Tranche d'âge	de 1 à 10 ans	de 10 à 16 ans	de 16 à 30 ans	de 30 à 55 ans	de 55 à 68 ans
Nombre de cas	21	8	15	2	4
Sexe masculin	15	6	12	2	2
Sexe féminin	6	2	3	0	2
Sexe ratio	2,5	3	4	2	1



**Figure 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

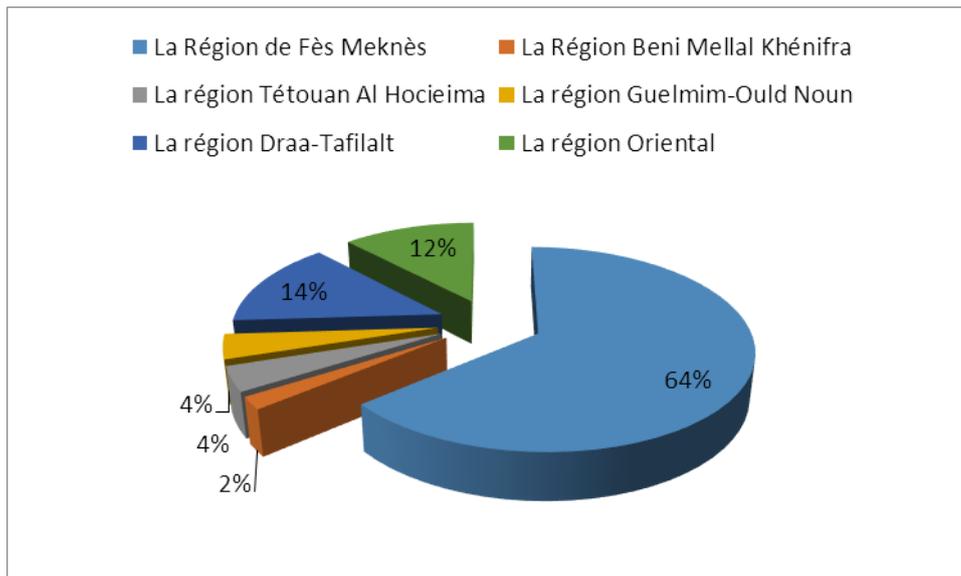
### **3-Répartition selon l'origine géographique**

Les malades originaires de la région Fès-Meknès représentaient trente-deux cas, suivie de la région Draa Tafilalt avec sept cas et la région Oriental avec six cas, deux cas pour la région Tétouan

Al Hocieima et deux cas pour La région Guelmim-Ould Noun, et un cas pour la Région Beni Mellal Khénifra.

**Tableau 3 : Répartition selon l'origine géographique**

Origine géographique	Nombre
La Région de Fès Meknès	32
La région Oriental	6
La région Draa-Tafilalt	7
La région Guelmim-Ould Noun	2
La région Tétouan Al H ocieima	2
La Région Beni Mellal Khénifra	1



**Figure 5: Répartition selon l'origine géographique**

## II- Etude Clinique

### 1-Antécédents

- Sur les 29 enfants inclus, 17 malades n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers

- 05 cas avaient une notion de consanguinité de premier degré des parents

- Deux patients avaient une notion de cancer dans la famille avec un cancer de rein chez l'oncle paternel et un cancer de colon chez grand-père paternel, et l'autre patient avait une notion de leucémie chez le père

- Trois patients étaient suivis pour neurofibromatose de type 1.

- Concernant les antécédents des 21 adultes, une patiente était diabétique, et quatre patients étaient tabagiques

- La notion de cancer chez la famille a été constatée chez un seul patient, sa mère était porteuse d'un cancer de sein en traitement adjuvant.

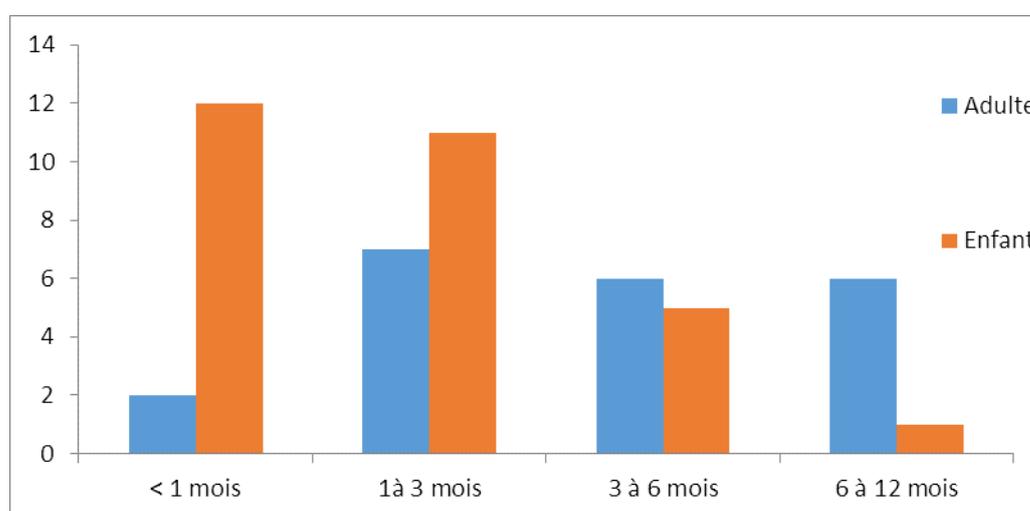
- Pour les patients avec rhabdomyosarcome paratesticulaire la notion de traumatisme testiculaire est rapportée dans les antécédents de deux patients.

## 2 – Le délai diagnostic

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première étude anatomopathologique confirmant le diagnostic de RMS a été précisé chez tous les patients. Ainsi, la médiane de délai était de 2 mois chez les enfants avec un intervalle de [1-11] ; chez les adultes la médiane était de 4 mois [1-12].

**Tableau 4 : nombre de patient en fonction du délai de diagnostic**

Délai de dg		< 1 mois	1 à 3 mois	3 à 6 mois	6 à 12 mois
Nombre de cas	Adulte	2	7	6	6
	enfant	12	11	5	1
pourcentage		28%	36%	22%	14%



**Figure 6 : nombre de patient en fonction du délai de diagnostic**

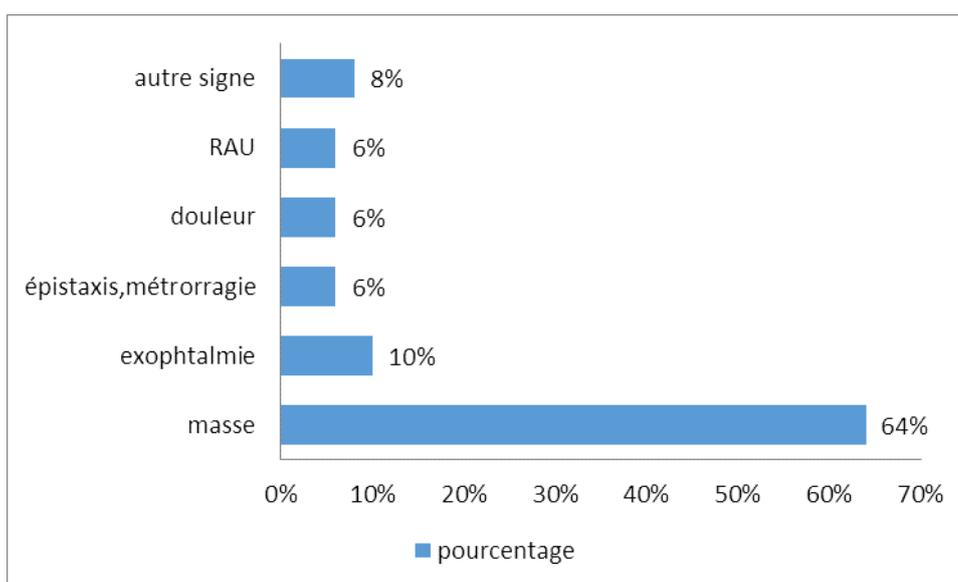
### 3. Symptômes révélateurs :

- L'étude des signes cliniques révélateurs avec les données de l'examen clinique a montré que les signes urinaires et génitaux venaient au premier plan, suivi par les signes ophtalmologiques et tête et cou. En troisième rang venaient les signes en rapport avec les parties molles des extrémités, suivi par les signes en rapport avec le tronc et l'abdomen.

- La masse ou la tuméfaction était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 64% des cas.

**Tableau 5 : Répartition des patients en fonction des symptômes révélateurs.**

localisation	type de symptôme	nombre de cas	Pourcentage
tête -cou	masse, céphalée, douleur, épistaxis exophtalmie, BAV	18	36%
appareil uro-génital	masse, métrorragie, grosse bourse, rétention aigue des urines(RAU)	18	36%
extrémité	masse	8	16%
autres (tronc et l'abdomen)	masse, trouble de transit, douleur, ictère	6	12%



**Figure 7 : Fréquence des différents signes fonctionnels**

### III– Etude paraclinique de tumeur primitive

#### 1- Radiologie

L'échographie a été réalisée chez 30 patients soit 60%, la TDM chez 50 patients soit 100%, l'IRM chez 20 patients soit 40%.

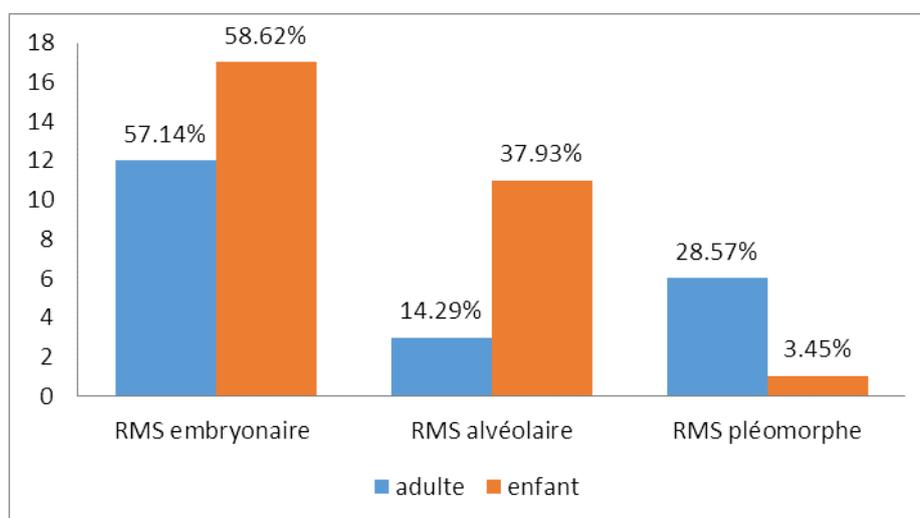
Ces examens ont montré une masse tissulaire avec un aspect hypervascularisé et ont permis de préciser son siège et de rechercher un envahissement des chaînes ganglionnaires.

#### 2– Examen anatomopathologique

Le type histologique a été précisé chez 50 patients.

Le RMS embryonnaire était le plus prédominant avec un taux de 58.62% pour les adultes et 57.14% pour les enfants suivi

du RMS alvéolaire avec un taux de 37.93% chez l'enfant et 14.29% pour les adultes, le RMS de type pléomorphe était retrouvé à des taux plus faibles chez l'enfant (3.45%) par rapport au adulte (28.57%).



**Figure 8 : Répartition des types anatomopathologiques des RMS**

**Tableau 6 : L'âge et la taille de tumeur en fonction du type histologique**

	type histologique	taille $\leq$ 5 cm	taille $>$ 5cm	P value
adulte	embryonnaire	2	10	0.053
	alvéolaire	2	1	
	pléomorphe	0	6	
enfant	embryonnaire	2	15	NS
	alvéolaire	3	8	
	pléomorphe	1	0	

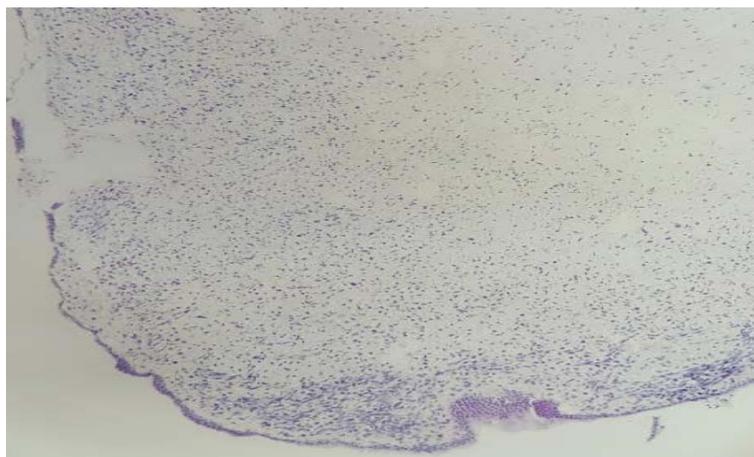


Figure A : Prolifération tumorale maligne disposée en bande formant une couche cambiale (HESx100) (archives de centre anatomopathologique CHU HASSAN II FES).

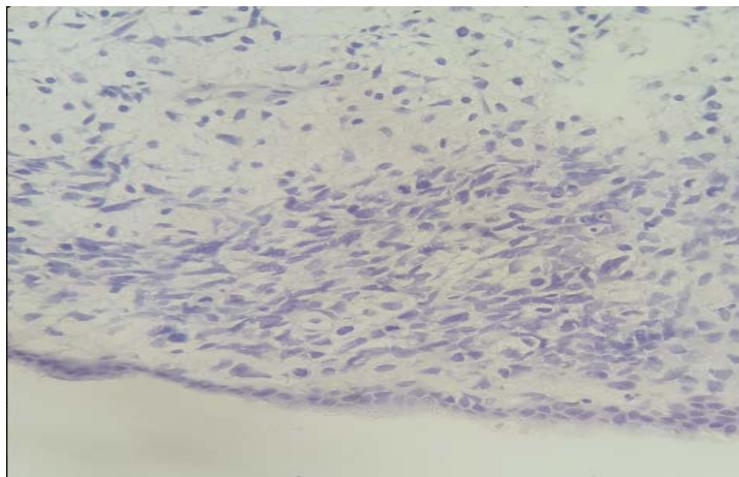


Figure B : Des cellules d'allure rhabdomyoblastique sont observées (HESx400)  
(archives de centre anatomopathologique CHU HASSAN II FES).

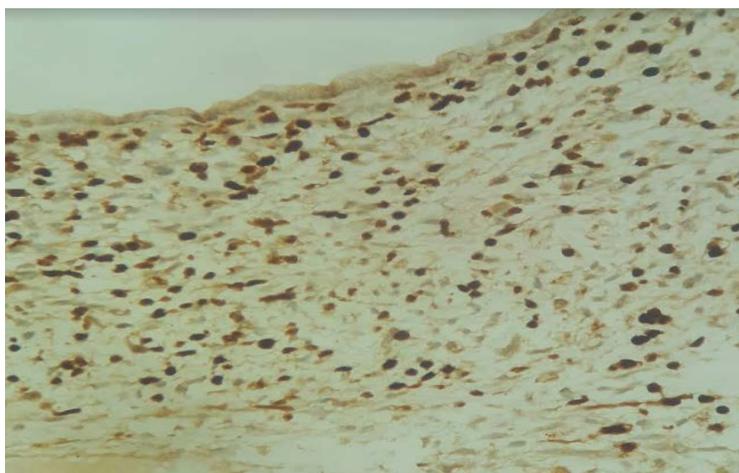


Figure C : Marquage des cellules tumorales par la myogénine (x400) (archives de  
centre anatomopathologique CHU HASSAN II FES).

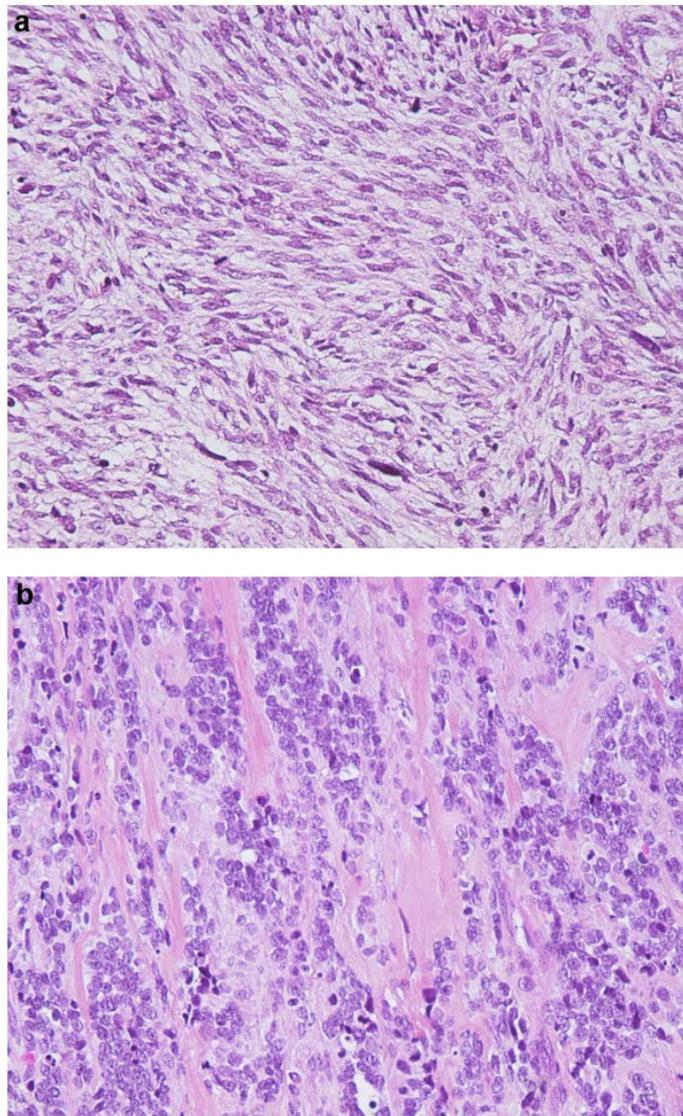


Figure D : a : rhabdomyosarcome à cellules fusiforme (HESx20)  
; b : rhabdomyosarcome sclérosant (HESx20)

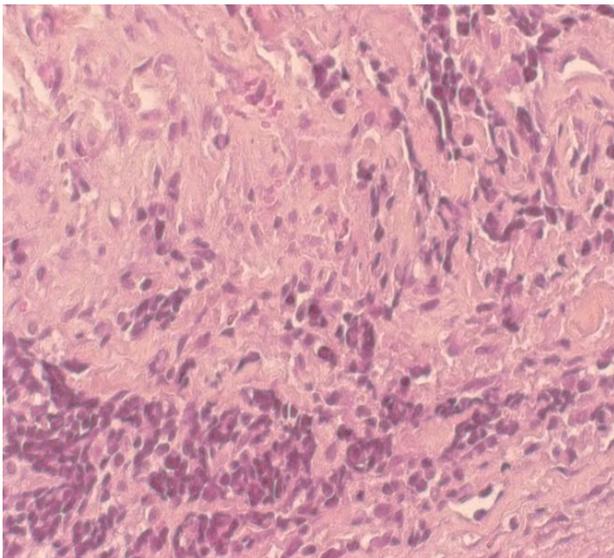


Figure E : Rhabdomyosarcome  
alvéolaire (HESx20)

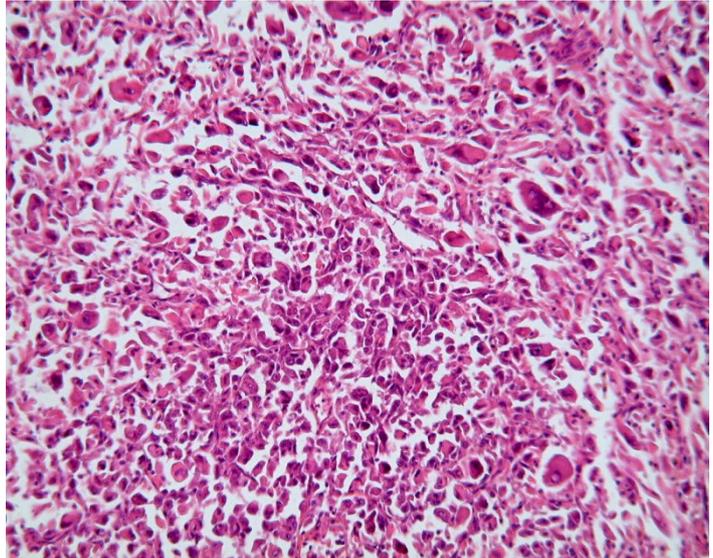


Figure F : Rhabdomyosarcome  
pléomorphe (HES x20)

### 3-Immunohistochimie :

L'étude immuno-histochimique a été réalisée chez tous les patients. Le panel des marqueurs utilisés comprenait : les AC anti desmine ; anti myogénine ; anti muscle lisse, anti cytokératine et autres. Les anticorps les plus utilisés étaient : AC anti desmine et anti myogénine et l'actine musculaire lisse

Dans notre étude, pour des soucis de diagnostic d'un RMS un cas a bénéficié de la biologie moléculaire trouvant une amplification de gène MDM2 dans les cellules tumoral

**Tableau 7: Répartition des patients en fonction des résultats immunohistochimiques**

Marqueurs tumoraux	Positifs	Négatifs
Myogénine	50	0
Desmine	40	10
Actine musculaire lisse	3	2
Protéine S100	1	11
CD45 ou (LCA)	0	8
CD99	4	6
CD34	0	2
CD20	0	2
CD31 et CD34	0	2
Pancytokérateine	2	4
Synaptophysine	0	4
Chromogranine A	0	4
EMA	0	1
MDM2	0	1
caldesmone	1	2
Ki67	1 (20%)	0

## IV-Bilan d'extension

la TDM TAP a été réalisée chez tous nos patients soit 100% des cas la Scintigraphie osseuse est réalisée chez 16 patients elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 02 patientes

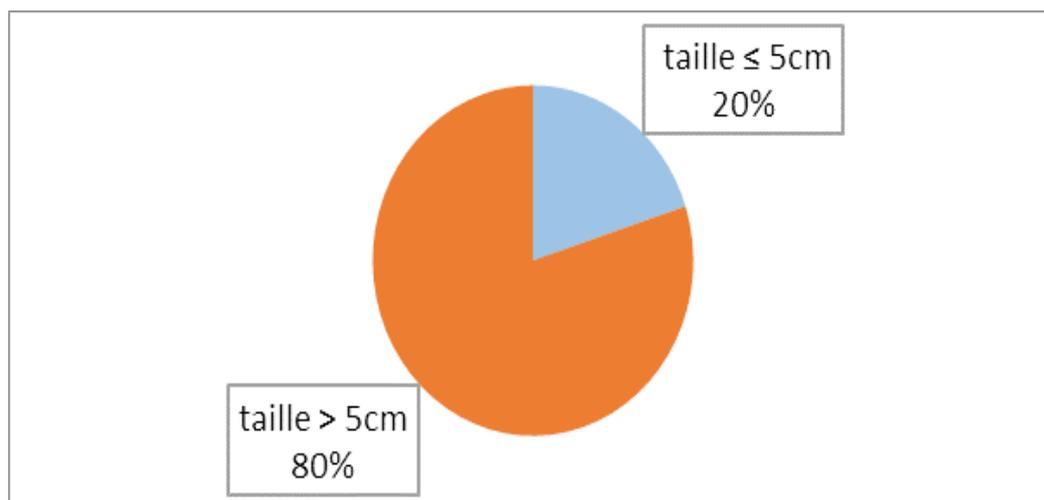
La TDM cérébrale réalisée chez 18 patients avec RMS de la tête -cou elle a mis en évidence 2 cas de métastases cérébrales

BOM a été réalisé chez 29 enfants revenant positif chez 5 enfants, aucun adulte n'a bénéficié de BOM

### 1- Résultats au terme du bilan d'extension

#### 1-1. Taille :

Selon la figure, la proportion de la taille tumorale supérieure à 5cm avait représenté 80% des malades étudiés (soit 46% chez les enfants et 34% chez les adultes) et 20% pour la taille tumorale inférieure à 5 cm (soit 12% chez les enfants et 8% chez les adultes) .



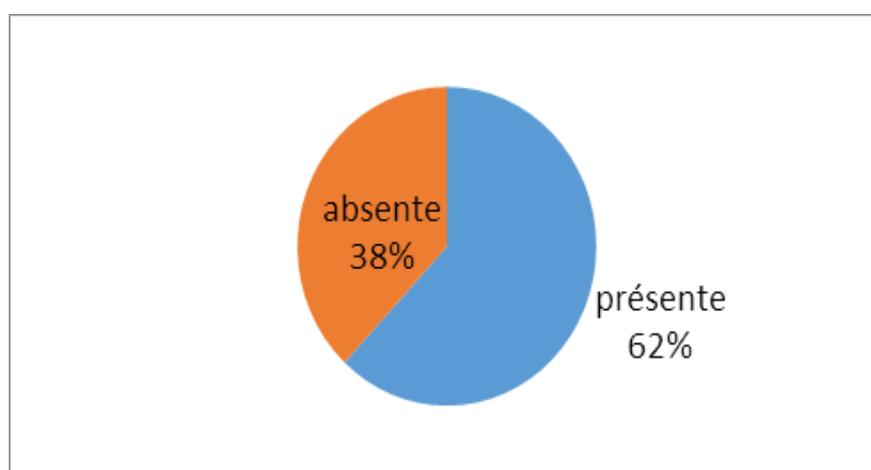
**Figure 9 : Répartition des patients fonction de la taille tumorale**

**1-2. Envahissement ganglionnaire :**

L'atteinte ganglionnaire était présente dans 62% des patients inclus soit 31 cas.

**Tableau 8 : Répartition fonction de l'atteinte ganglionnaire.**

Atteinte ganglionnaire locorégionale	Nombre de cas		Pourcentage
	Adulte	Enfant	
présente	12	19	62%
absente	9	10	38%

**Figure 10 : Répartition fonction de l'atteinte ganglionnaire****Tableau 9 : Relation entre le type histologique et la présence des métastases ganglionnaires**

	type histologique	présence d'envahissement ganglionnaire	absence d'envahissement ganglionnaire	P value
adulte	embryonnaire	4	8	0.035
	alvéolaire	3	0	
	pléomorphe	5	1	
enfant	embryonnaire	10	7	NS
	alvéolaire	8	3	
	pléomorphe	1	0	

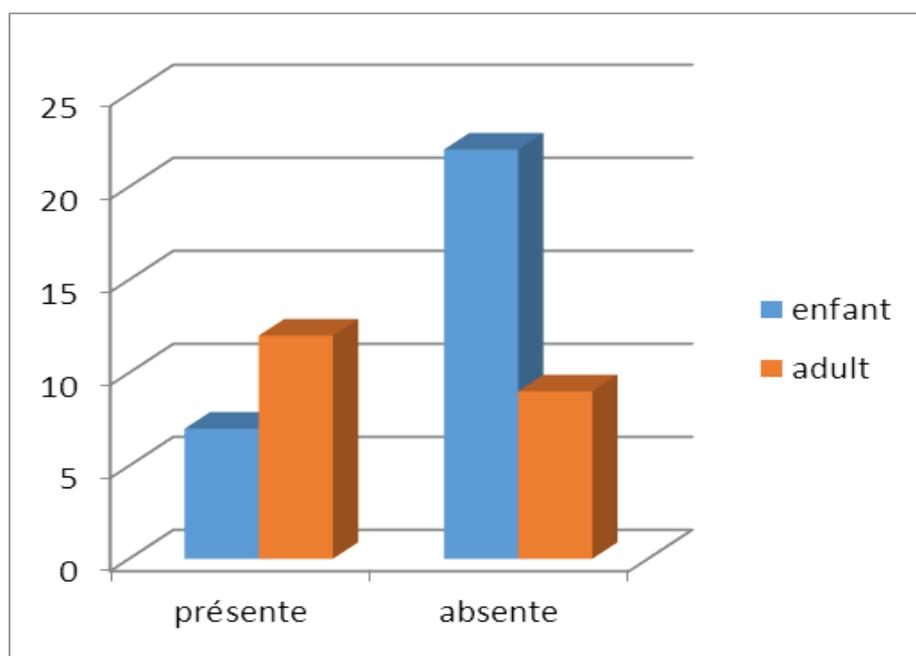
**1-3. Métastase à distance au moment de diagnostic**

19 cas avaient présentés des métastases dont 7 étaient des enfants et 12 étaient des adultes. En dehors de l'atteinte ganglionnaire et les métastase médullaire, Les métastases pulmonaires étaient présents dans 73.68% des cas, puis osseuse 10,52% et cérébrale 10.52%, et les métastases hépatique chez 5.2% des cas .

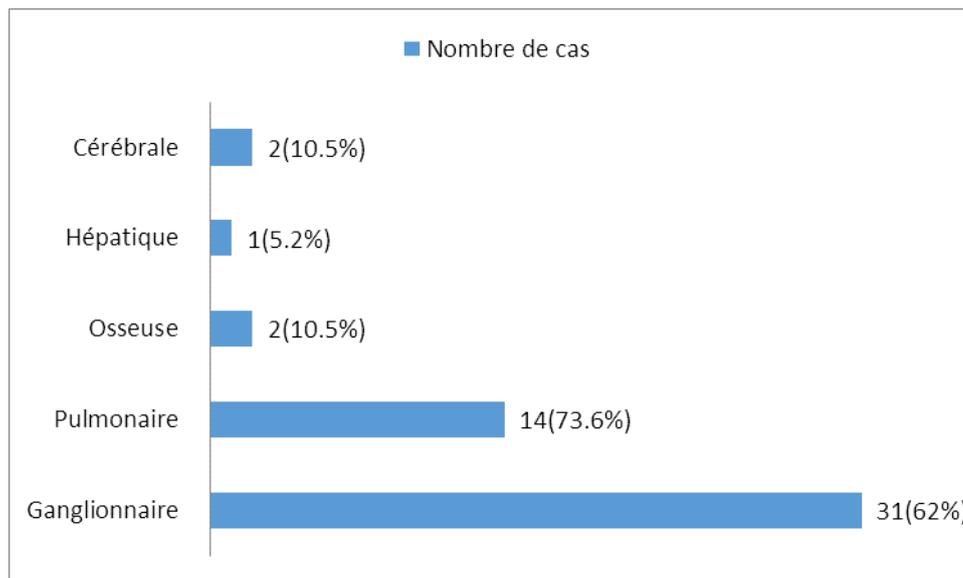
Un patient avait présenté en même temps deux localisations métastatiques pulmonaire et osseuse.

**Tableau 10 : Répartition des malades en fonction de la présence de métastase**

Métastase	enfant	adulte	P value
présente	7	12	NS
absente	22	9	NS
pourcentage	24.13%	57.14%	



**Figure 11 : Répartition des malades en fonction de la présence de métastase**



**Figure 12 : Répartition en fonction de type de métastase**

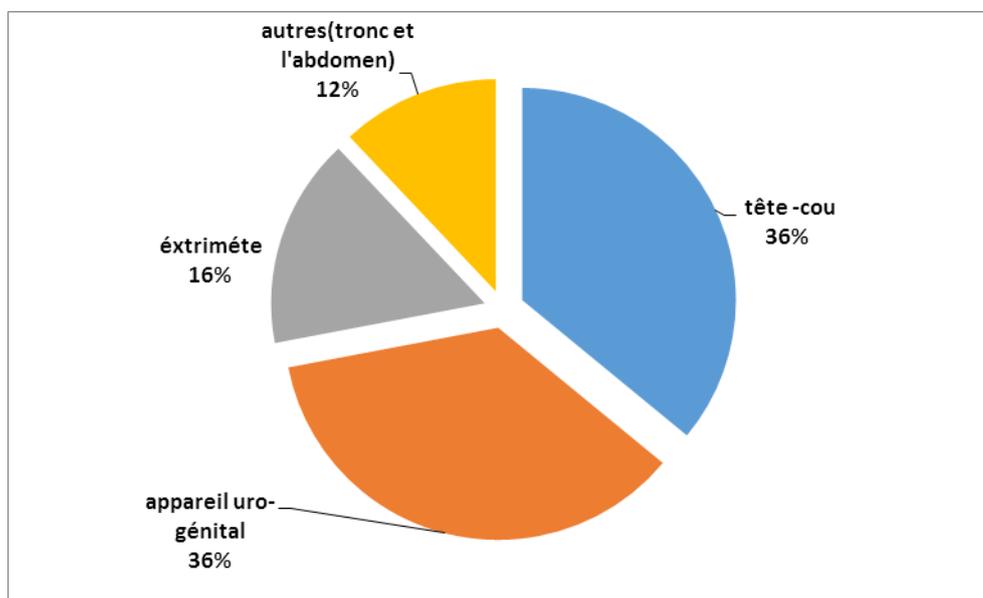
## **V- La localisation des RMS**

Les sites les plus fréquents de rhabdomyosarcome dans notre séries sont la tête et le cou avec un pourcentage de 36% (incluant les tumeurs de l'orbite et les tumeurs para-méningée) et l'appareil génito-urinaire 36%, la localisation au niveau des membres vient en troisième position 16% suivie par les "autres localisations" qui regroupent la paroi du tronc, le thorax, le pelvis et la voie biliaire qui présente 12%.

La localisation la plus fréquente chez l'enfant moins de 16ans était la tête-cou (41.38%) alors que chez l'adulte plus que 16ans était l'appareil uro-génital 52.38%

**Tableau 11 : Répartition des malades en fonction de la localisation du RMS.**

localisation	Nombre de cas	
	adulte	Enfant
tête -cou	06 28,57%	12 41,38%
appareil uro-génital	11 52,38%	07 24,14%
extrémité	04 19,05%	04 13,79%
autres localisations(tronc,pelvis)	00 0%	06 20,69%

**Figure 13 : répartition selon la localisation de RMS chez tous nos patients**



RMS de la parotide chez un enfant de 7 ans (archive d'hôpital Hassan II)



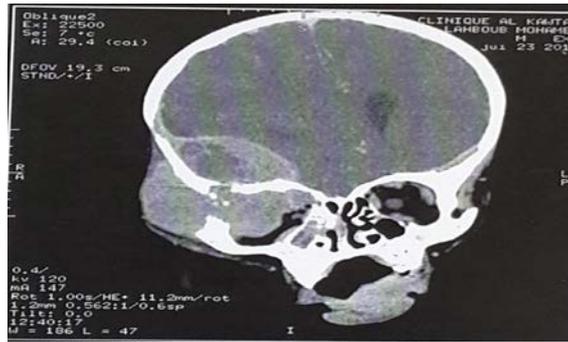
RMS pelvienne chez un enfant de 6 ans avec hydronéphrose (archive d'hôpital Hassan II)



RMS paratesticulaire chez un adulte de 18 ans



Métastase pulmonaire chez le même adulte (archive d'hôpital Hassan II)



Enfant de 18mois avec RMS orbitaire métastatique

(Archive d'hôpital Hassan II)

## VI- Les groupes de risque

Dans la série des adultes le groupes de risque élevé est prédominant avec un taux de 57,1% suivi par le groupe de risque intermédiaire (19%) , le risque peu élevé vient en dernier avec un taux de 14,3% pour le sous-groupe B et un taux de 9,5% pour le sous-groupe A .

Le groupe de haut risque est plus représenté dans la série des enfants avec un taux de 72,4% suivi par les groupe bas risque et risque standard (13,7%)

**Tableau 12 : Répartition des malades en fonction des groupes de risque**

	Risque	Nombre de cas	pourcentage
Adulte	Risque peu élevé A	2	9.5%
	Risque peu élevé B	3	14.3%
	Risque intermédiaire	4	19%
	Risque élevé	12	57.1%
Enfant	Bas risque	4	13,7%
	Risque standard	4	13,7%
	Haut risque	21	72,4%
	Très haut risque	0	0%

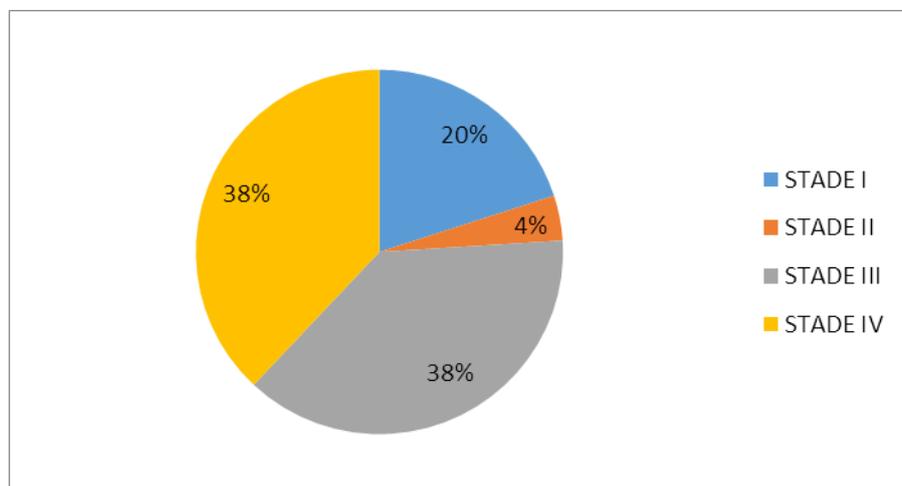
## VII- stadification

Le stade III et IV représentait 38%, suivi par le stade I (20%) et en dernier le stade II (4%).

Le nombre de cas métastatique ou stade IV chez l'adulte est supérieur à celle de nombre de cas chez l'enfant.

**Tableau 13 : Répartition des patients en fonction des stades de l'IRSS**

stade IRS	Nombre de cas		Pourcentage
	adulte	enfant	
STADE I	5	5	20%
STADE II	0	2	4%
STADE III	4	15	38%
STADE IV	12	7	38%



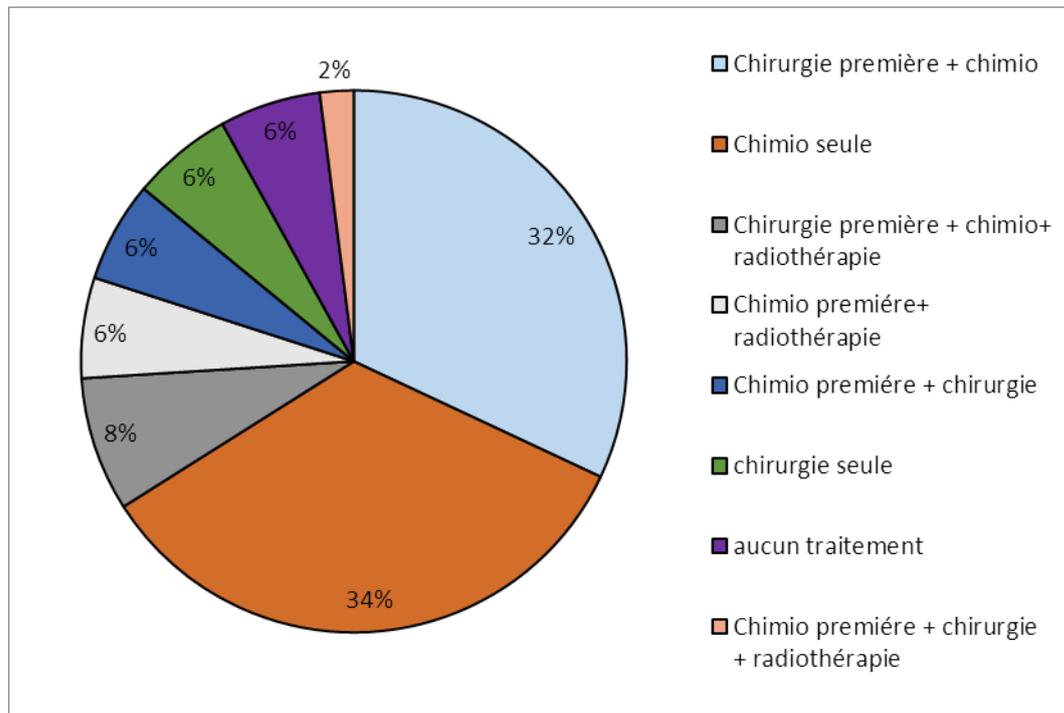
**Figure 14 : Répartition des patients en fonction des stades de l'IRSS**

**VIII- Traitement**

- 54% des cas ont eu une chirurgie.
- Parmi les 50 malades traités presque le tiers (34%) avait reçu de la chimiothérapie seule, il s'agissait :
- Des cas d'abandon de traitement.
- Des cas stade I à localisation orbitaire avec une régression clinique et radiologique après 03 cures ou 04 cures en fonction du protocole utilisé.
- Des cas résistants à la chimiothérapie mis sous traitement palliatif secondairement.
- Trois cas n'ont eu aucun traitement, ils sont décédés avant de prendre leur traitement et trois cas ont été opérés puis perdus de vue.

**Tableau 14 : Pourcentage des patients en fonction du protocole thérapeutique.**

Protocole thérapeutique	Nombre	Pourcentage
Chirurgie première + chimio	16	32,00%
Chimio seule	17	34,00%
Chirurgie première + chimio+ radiothérapie	4	8,00%
Chimio première+ radiothérapie	3	6,00%
Chimio première + chirurgie	3	6,00%
chirurgie seule	3	6,00%
Chimio première + chirurgie+ radiothérapie	1	2,00%
Aucun traitement	3	6,00%



**Figure 15: Pourcentage des patients en fonction du protocole thérapeutique.**

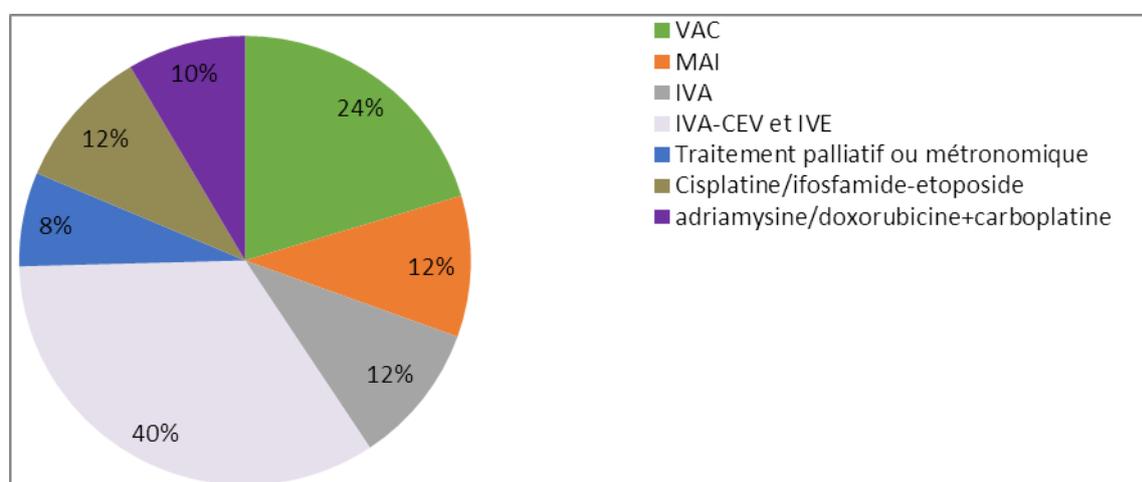
## 1. La chimiothérapie :

- 88% de nos patients ont reçu la chimiothérapie
- Plusieurs drogues ont été utilisées à des posologies et des combinaisons différentes : Vincristine, Ifosfamide, Actinomycine, Carboplatine, Etoposide...etc.
- Concernant le type de protocole de chimiothérapie reçu :
  - o Les patients adultes ont été traités selon les protocoles : D9602 et D9803 et D9802
  - o Les enfants ont été traités selon les protocoles : RMS 2005 et MMT 95 et MMT 98
- 1-Le protocole VAC utilisé en premier chez 12 patients adultes
  - Seul chez 08 malades (02 cas classés stade I, 03 cas classés stade III, 03 cas classés stade IV)

- Suivi d'un traitement de deuxième ligne type Cisplatine/isofosfamide-etoposide chez 04 malades (03 patients classés stade I et 01 cas classé stade III)
- 2-Le protocole MAI utilisé en premier chez 06 patients adultes
  - seul chez 03 adultes (04 cas classés stade IV, 01 cas classé stade I)
  - Suivi d'un traitement de deuxième ligne type Cisplatine/isofosfamide-etoposide chez 02 malade (classés stade I et IV)
  - suivi d'un traitement de deuxième ligne type VAC chez un patient en Rechute métastatique
- 3-Le protocole IVA-CEV et IVE utilisé chez 20 enfants
  - Seul chez 17 enfants (03 cas classés stade I, 03 cas classé stade II, 06 cas classés stade III, 05 cas classés stade IV )
  - Suivi d'un traitement de deuxième ligne type adriamysine/doxorubicine+carboplatine chez 03 malades (02 patients classés stade III et 01 cas classé stade IV)
- 4-Le protocole IVA utilisé chez 06 enfants
  - seul chez 05 enfants (02 cas classés stade II, 03 cas classés stade III)
  - Suivi d'un traitement de deuxième ligne type adriamysine/doxorubicine+carboplatine chez un malade classé stade III
- 5-L'utilisation d'un traitement métronomique en palliatif type Cyclophosphamide +Etoposide + Valproate de Sodium chez 04 enfants qui ont reçu des IVA-CEV et IVE puis un traitement de 2ème ligne type carboplatine-Adrémicine puis le traitement palliatif

**Tableau 15 : Répartition des malades en fonction des types de cures**

Type de cures	nombre de cas		Pourcentage
	adulte	Enfant	
VAC	12	0	24%
MAI	6	0	12%
IVA	0	6	12%
IVA-CEV et IVE	0	20	40%
Traitement palliatif ou métronomique	0	4	8%
Cisplatine/ifosfamide-etoposide	6	0	12%
adriamysine/doxorubicine+carboplatine	0	5	10%

**Figure 16 : Répartition fonction du protocole de chimiothérapie.**

## 2. La chirurgie :

Pour l'ensemble des malades étudiés, 28 patients ont été opérés (nombre total des opérés), 14 d'entre eux ont eu une résection tumorale totale :

- Deux cas opérés parmi les 5 cas du RMS de l'orbite,
- Trois cas opérés parmi les 13 cas du RMS de la tête et du cou
- Quatorze des 18 cas de la localisation du tractus uro-génital ont été opérés,

- dont 04 avaient un RMS vésico-prostatique.
- Quatre cas de la localisation au niveau des membres ont été opérés
- Cinq patients ont présentés des localisations autres ont bénéficié de la chirurgie trois d'entre eux ont eu une résection complète.

**Tableau 16 : Le nombre de cas opérés en fonction de la localisation.**

Localisation		Nombre de cas	Nombre de cas opérés	Résection complète	Résection incomplète
Orbite		5	2	1	1
Tête-cou non orbite		13	3	0	3
Tractus urogénital	Vessie-prostate	4	2	2	0
	Vagin-utérus para testiculaire	14	12	7	5
Membres		8	4	1	3
Autres		6	5	3	2

### 3. Radiothérapie

12 patients ont eu une radiothérapie, les territoires irradiés sont les suivants :

**Tableau 17 : Répartition des malades en fonction des territoires irradiés et la dose d'irradiation**

Territoires irradiés	Nombres de cas	Dose d'irradiation
Orbite	3	50,4/45 Gy
Pelvis	4	50,4/41,4 Gy
Parties molles de face	3	55,8 Gy
Encéphale	1	50.4 Gy
Voie biliaire	1	36 Gy

La dose moyenne administrée a été de 47,05 Gray avec une dose de fractionnement de 1.8 Gray par jour.

## IX. Évolution :

### 1. A long terme

Le recul, le délai de récurrence locale ou locorégionale, de progression, de rechute métastatique ou de décès, ont été défini à partir du jour de confirmation de diagnostic de RMS, jusqu'au jour de la dernière nouvelle.

La réponse tumorale à la chimiothérapie était évaluée selon la méthode de RECIST

- a) Réponse complète (RC) : chez 04 enfants et 3 adultes soit 14% des cas.
- b) Réponse partielle (RP) : chez 09 enfants et 5 adultes soit 28%
- c) Maladie stable : chez 03 enfants et 02 adultes soit 10%
- d) Progression : chez 05 enfants et 05 adultes soit 20%
- e) Décès : a été noté chez 23 malades dont 15 enfants et 08 adultes, les causes étaient comme suit : le choc septique, arrêt cardiorespiratoire , embolie pulmonaire massive, une insuffisance rénale aigue avec troubles hydro-électrolytiques, la plupart des décès été due à une progression ou récurrence tumoral.
- f) Abandon du traitement : 05 malades
- g) Récurrence : survenue chez 10 malades dont 07 adultes et 03 enfants. Le tableau montre que la récurrence tumorale était précoce avant 18 mois chez 08 patients et tardive après 18mois chez 2 patients.
- h) Rechute métastatique : a été marquée chez 06 cas dont 05 adultes et 01enfant.

**Tableau 18 : L'évolution des patients à la DDN en fonction de la localisation du RMS**

Localisation	Total	Vivants						Décédés	
		RC	RP	Maladie stable	Progression	Récidive	Abandons		
orbitaire	5	1	2	1	1	0	0	2	
Tête-cou non orbite	13	1	4	1	5	1	1	7	
Tractus urogénital	Vessie-prostate	4	1	0	0	1	1	1	0
	Vagin-utérus para testiculaire	14	2	5	0	2	5	0	7
Membres	8	0	2	1	1	2	2	4	
Autres	6	2	1	2	0	0	1	3	
Total	50	7	14	5	10	9	5	23	

**Tableau 19 : Répartition des récidives en fonction de la localisation.**

Date de la récidive	Nombre	récidive locale	récidive à distance
Récidive précoce <18mois	08	04	06
Récidive tardive >18mois	02		
Récidive après traitement	04		
Récidive en cours du traitement	06		

**Tableau 20 : Répartition fonction de la rechute métastatique**

Rechute métastatique		
Localisation initiale	Localisation des métastases	Nombre
Paratesticulaire	Pélvis	2 adultes
Paroi thoracique	Pulmonaire	1 enfant
Paratesticulaire	Pulmonaire	1 adulte
vaginal	carcinose péritonéale	1 adulte
Utérus	Pulmonaire	1 adulte

Le plus haut nombre de décès a été marquée dans la localisation tête et cou non orbitaire chez les enfants et la localisation au niveau de Tractus urogénital chez l'adulte.

Le nombre des patients en rémission complète ne constitue que 07 malades tous sont des enfants.

La rechute locale et métastatique est plus fréquente chez l'adulte.

## **X- Analyse de la survie et les facteurs pronostiques**

### **1- Survie globale**

Le délai de survie globale a été calculé selon la méthode de Kaplan-Meier entre la date du diagnostic de RMS et la date de la survenue du décès ou de la dernière nouvelle et a permis de déduire que la survie globale à 3 ans était de 53% chez l'enfant alors que chez l'adulte était de 16% .(Fig 18) La survie médiane sans événement (SSE) de tous les patients était de 16 mois (IC à 95%, de 9,9 à 22,4 mois).(Fig 17)

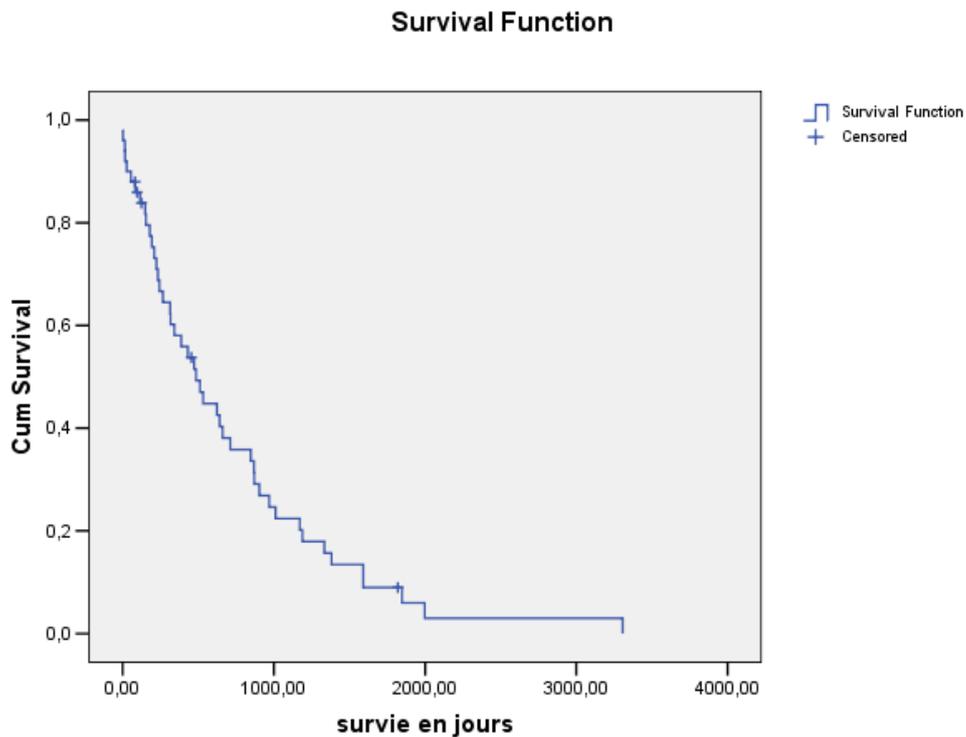


Figure 17 : survie globale pour tous les patients selon la méthode de Kaplan-Meier

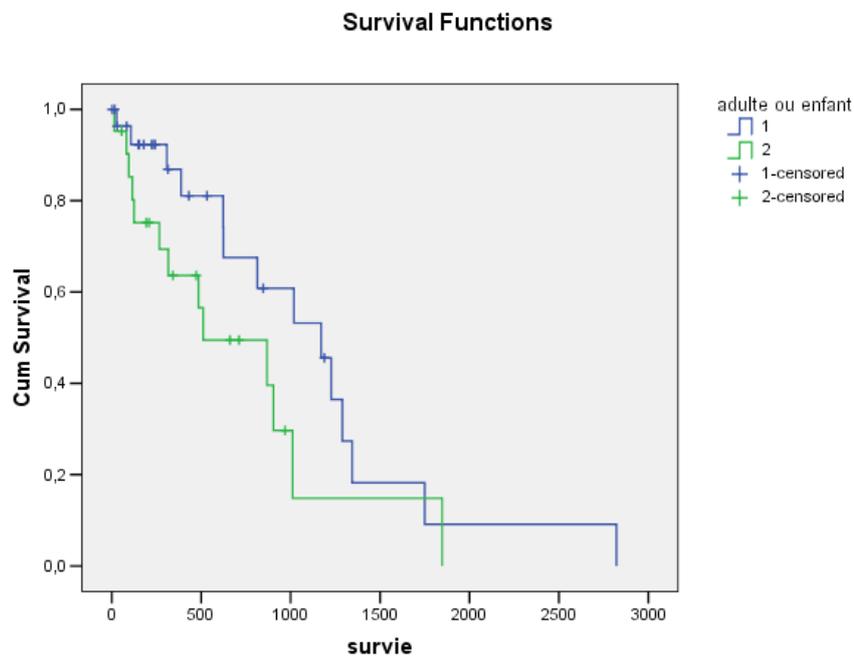


Figure 18 : Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier chez l'enfant et l'adulte

## 2-survie sans rechute et sans progression

Le délai de survie sans rechute a été calculé à partir de la date du 1er geste thérapeutique

(chirurgie ou chimiothérapie néo-adjuvante) et jusqu'à la date de la survenue de l'événement (rechute/ progression) ou la date de la dernière nouvelle. Le taux de SSR à 4 ans était de 40% pour les enfants et 20% pour les adultes

L'âge était un facteur pronostic affectant la survie globale ( $p= 0,004$ ) chez les enfants par contre il n'était pas significatif chez l'adulte

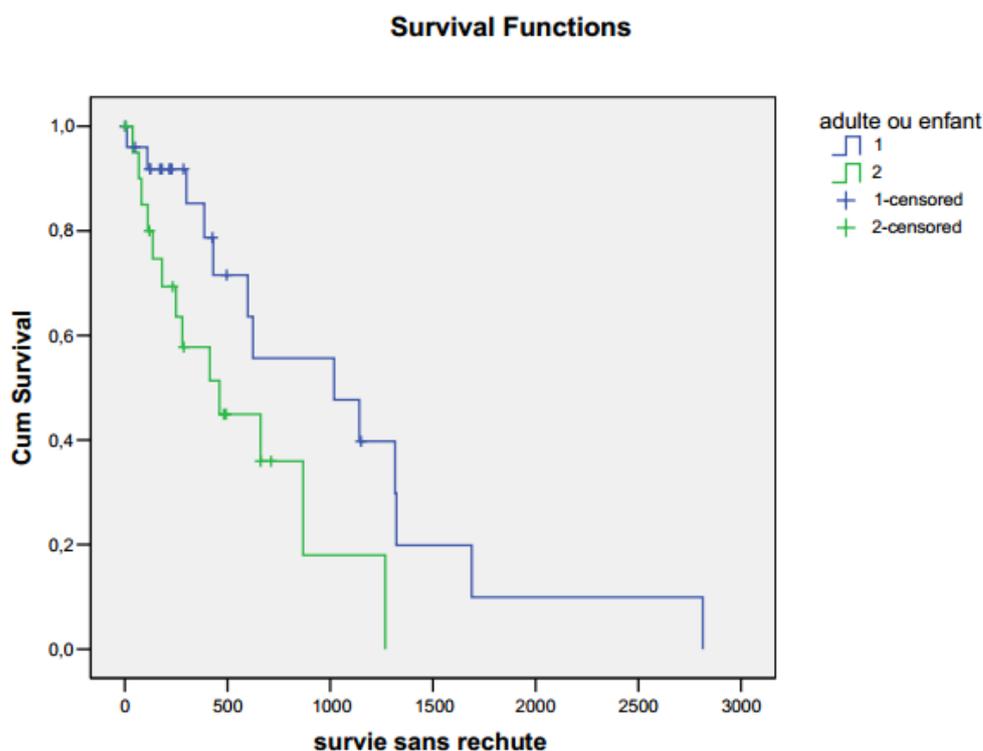


Figure 18 : Courbe de survie sans rechute selon Kaplan-Meier chez l'adulte et l'enfant

### **3. Les facteurs pronostiques :**

L'âge et le stade étaient des facteurs pronostic affectant la survie globale chez les enfants ( $p= 0.004$ ,  $p= 0.001$ ) respectivement. La Propagation lymphatique et la réponse à la chimiothérapie étaient des facteurs pronostic affectant la survie globale de tous les patients ( $p= 0,001$ )

Le sexe n'était pas un facteur pronostic affectant la survie globale ( $p= 0,3$ ), Egalemeent il n'y avait pas de relation statistiquement significative en terme de survie globale et le site tumoral ( $p=0.009$ )

**Tableau 21 : Evaluation de la survie en fonction des caractères clinique, histologique, paraclinique et le stade IRSS**

Variables		Nombres	Médiane de survie (mois)	p value
Age	< 16ans	29	39	0.004
	> 16ans	21	17	
sexe	Masculin	37	34	0.3
	féminin	13	20.8	
type histologique	RMS embryonnaire	29	35	
	RMS alvéolaire	14	25	
	RMS pléomorphe	7	17.7	
localisation	tête -cou	18	28	0.009
	appareil uro-génital	18	40.9	
	extrémité	8	14	
	autres (tronc et l'abdomen)	6	5	
taille tumoral	≤ 5cm	10	44.8	
	> 5cm	40	20.7	
envahissement ganglionnaire	Présent	31	17.7	0.001
	Absent	19	40.9	
métastase	Présente	19	20.8	
	Absente	31	28	
stade IRS	Stade I	10	38.5	0.001
	Stade II	2	40.9	
	Stade III	19	33.9	
	Stade IV	19	18.7	
Réponse	non précisée	10	1	0.001
	Réponse complète	7	40.9	
	réponse partielle	14	17.7	
	progression	10	8.1	

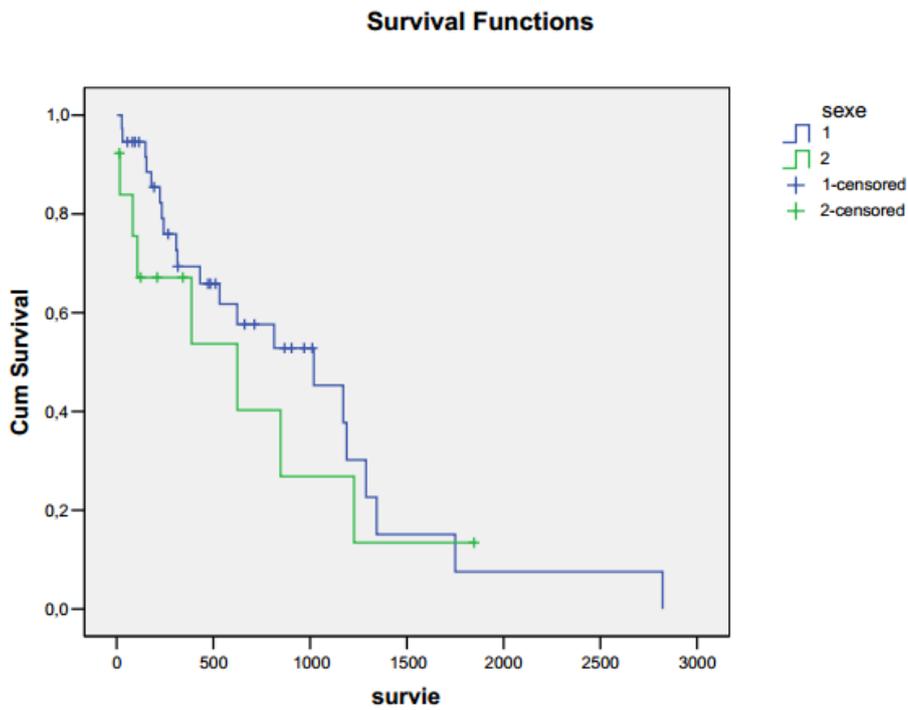


Figure 19 : Courbe de survie sans rechute selon Kaplan–Meier chez l’adulte et l’enfant en fonction de sexe

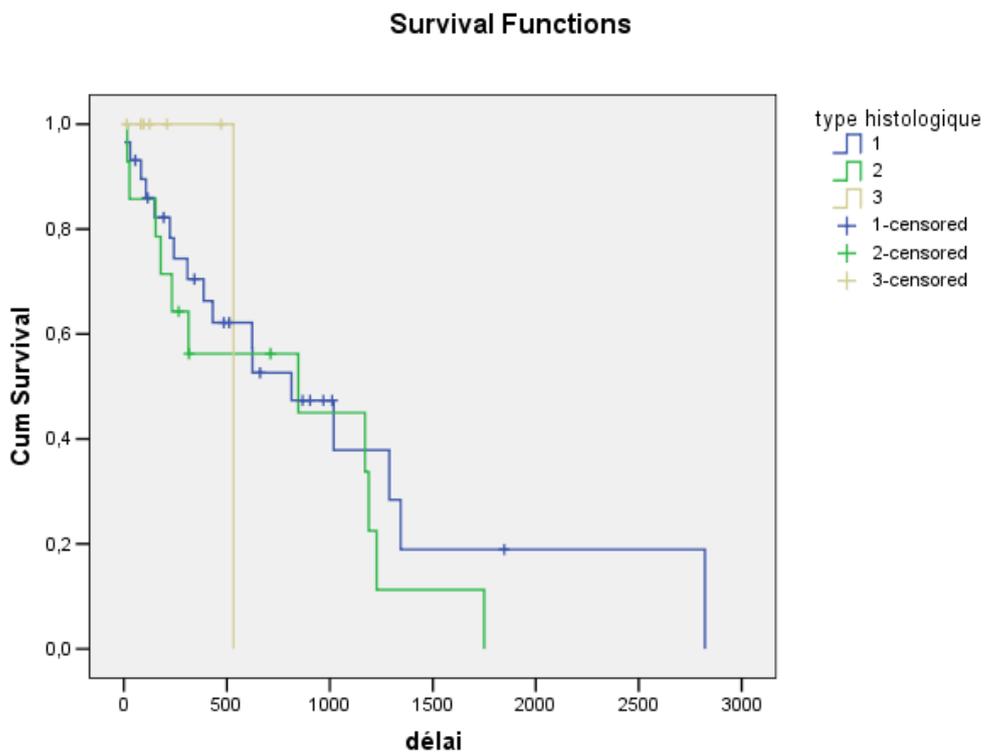


Figure 20 : Courbe de survie globale en fonction de type histologique

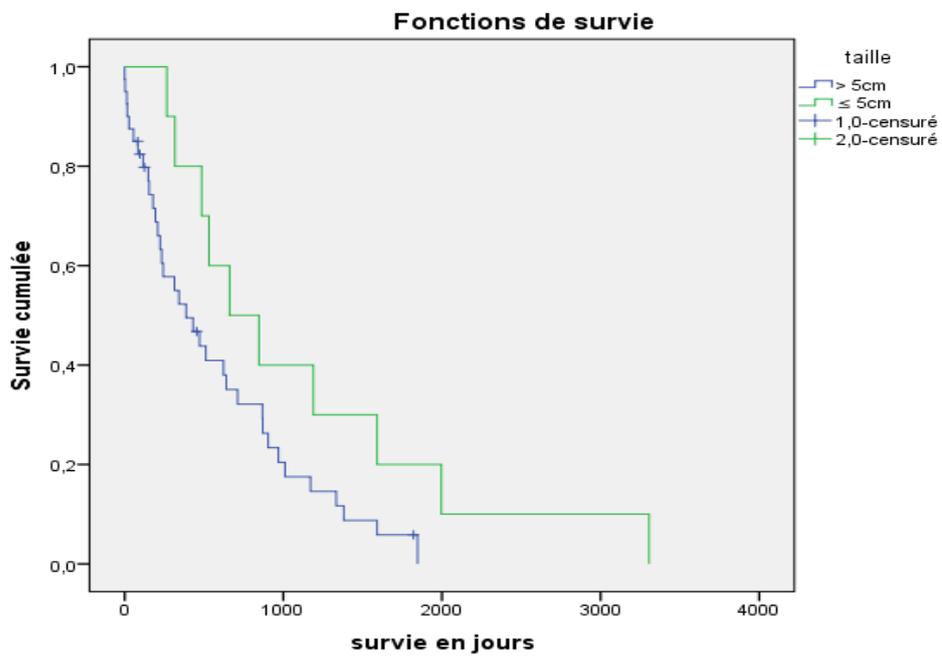


Figure 21 : Courbe de survie en fonction de taille tumorale

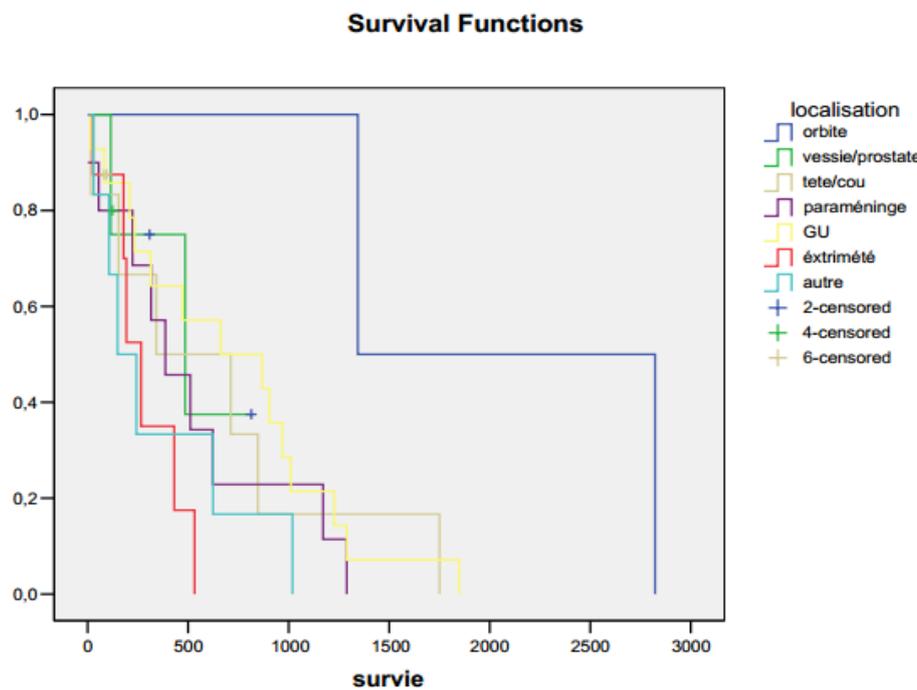


Figure 22 : Courbe de survie en fonction de localisation de RMS

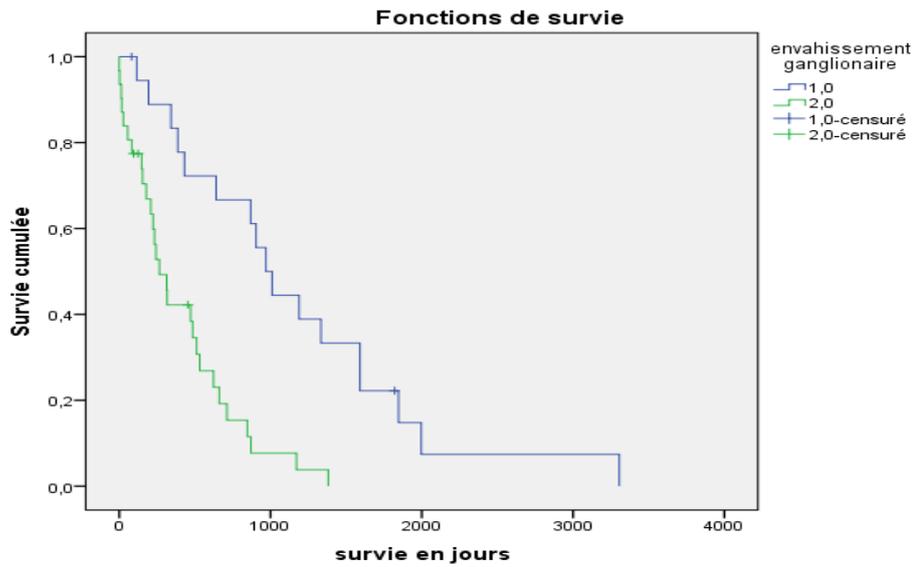


Figure 23 : Courbe de survie en fonction de métastase ganglionnaire

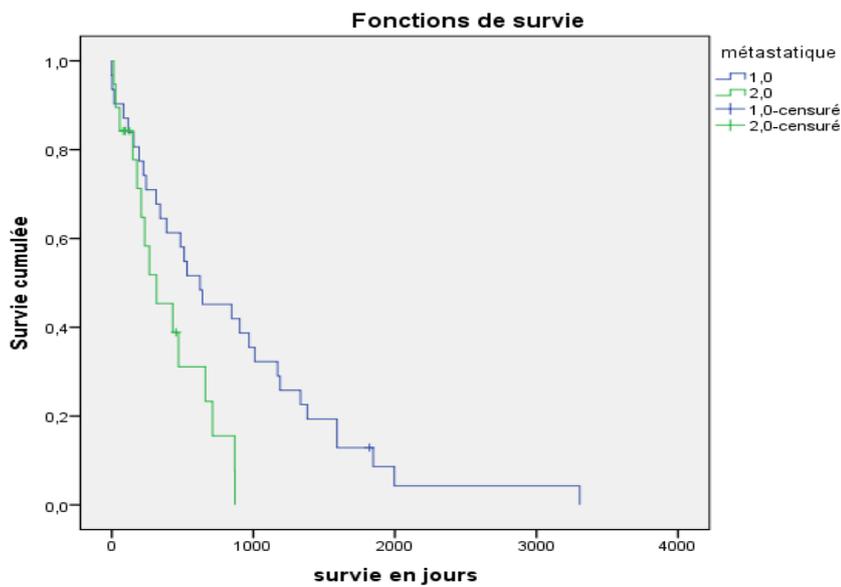


Figure 24 : Survie en fonction de la présence des métastases au moment de diagnostic

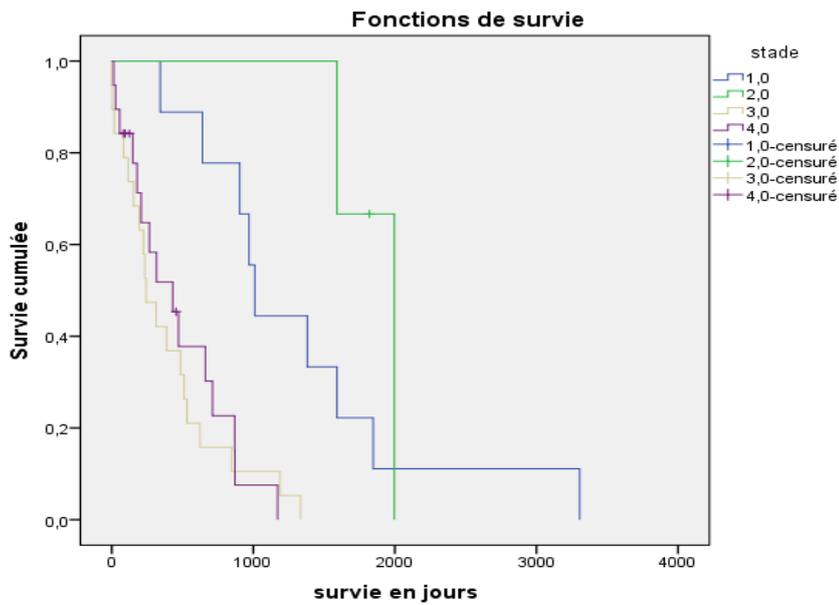


Figure 25 : Courbe de survie en fonction de stade

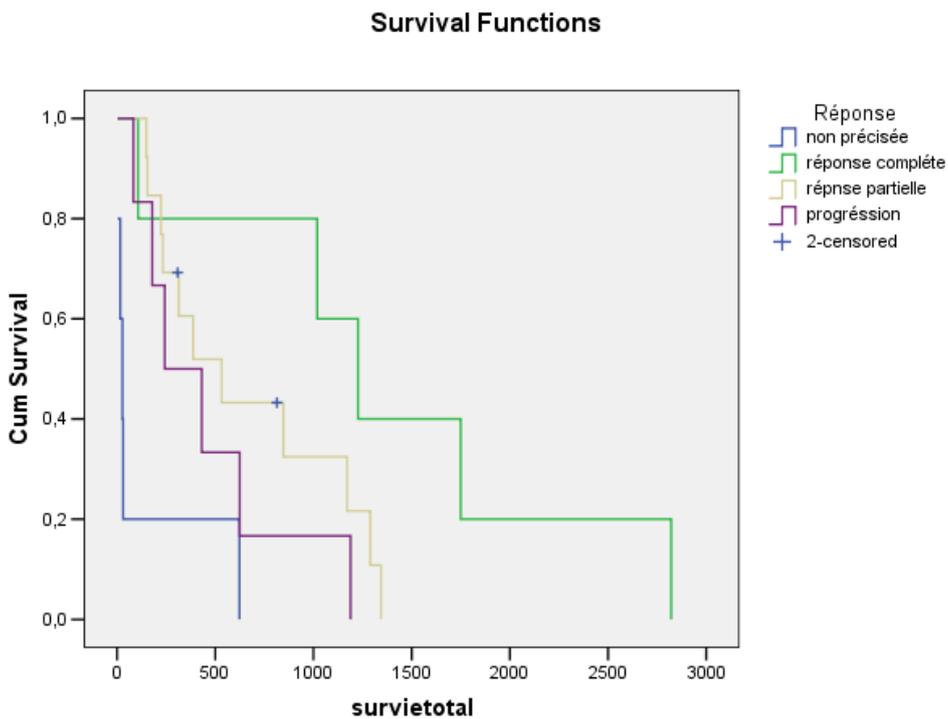


Figure 26 : Courbe de survie en fonction de la réponse à la chimiothérapie

# DISCUSSION

## I-Epidémiologie générale

### Les données de la littérature

#### 1-1-Fréquence et Répartition ethnique et géographique :

Le Rhabdomyosarcome est une tumeur à différenciation musculaire striée qui se développe aux dépens des tissus de soutien non osseux. C'est la forme la plus fréquente des sarcomes des tissus mous chez l'enfant: Il représente 60 à 70% des tumeurs mésoenchymateuses malignes de l'enfant et 5 à 8% des cancers de l'enfant. [3 ; 4]. Mais il est moins commun chez les adultes représentant 2% à 5% de tous les sarcomes des tissus mous [5]

L'incidence annuel des RMS chez les enfants de moins de 20 ans est de 4.3 cas par million d'enfants [6]. Par contre chez les adultes elle très faible.

Aux Etats-Unis, dans le groupe d'âge entre 0-19 ans, 350 nouveaux cas diagnostiqués chaque année avec une incidence annuelle du rhabdomyosarcome estimée à 8/1000000. L'incidence chez les filles afro-américaines est de 4.0/million ce qui constitue la moitié de celle des filles caucasiennes (8.5/ million), tandis que le taux pour les garçons était le même pour les deux groupes ethniques [6].

En Europe, une étude faite sur 2071 cas de RMS âgé de 0 à 14 ans grâce à l'Automated Child Hood Cancer Information System (ACCIS) sur une période de 10 ans allant de 1988 jusqu'à 1997 dans le but d'évaluer l'incidence du rhabdomyosarcome, a conclu que le plus grand nombre de RMS provient de la région ouest de l'Europe avec une incidence annuelle de 5.4/1000000. [8]

Une étude rétrospective sur 171 patients adultes (18 ans et plus) avec des diagnostics de RMS qui étaient vu à l'Istituto Nazionale Tumori (INT), Milan,Italie, sur une période de 25 ans entre 1975 et 2001 montre que Tous les patients étaient Caucasiens blancs. [9]

L'incidence de RMS dans la majeure partie de l'Asie semble être plus faible que parmi les populations principalement blanches dans les pays industrialisés occidentaux, confirmant une constatation antérieure d'une fréquence relative plus faible de RMS chez les enfants d'origine ethnique sud-asiatique résidant en Grande-Bretagne [15]

En Afrique on ne dispose pas de beaucoup de données épidémiologiques sur le rhabdomyosarcome. Néanmoins, dans notre pays certaines études ont été faites, tels que l'étude réalisé au service d'hémato-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat entre les années 1986 et 2000 et qui a porté sur 183 cas et qui a montré que le rhabdomyosarcome constituait 5% de l'ensemble des cancers dans cette unité, et la seconde étude réalisé entre 1995 à 2008 sur les RMS dans le même établissement et qui a montré le même pourcentage(5%) ,une autre étude faite au service d'hémato-oncologie pédiatrique de Marrakech entre 2011 et 2015 a montré pratiquement la même fréquence (4.32%) [10-11-12].

### 1-2-Répartition selon l'âge et le sexe :

Pour l'adolescent et l'adulte, aux États-Unis ,une analyse de 239 patients consécutifs, diagnostiqué avec RMS à MDACC de 1957 à 2003 a montré que l'âge médian des patients était de 19 ans avec une gamme de 10-102 ans , tandis que 80% des patients étaient âgés de 15 ans ou plus. Il y avait 97 femmes (40,6%) et 142 hommes (59,4%)[16]

En ce qui concerne l'enfant, au Japon, les données ont été recueillies auprès de 63 institutions sur 331 patients qui ont été diagnostiqués comme ayant RMS entre 1991 et 2002 ont montré que, l'âge médian au diagnostic était de 5 ans (intervalle de 0-20 ans), et 75,2% des patients avaient moins de 10 ans et 12,1% avaient moins d'un an au moment du diagnostic [18]

En Nigeria, à Ibadan une étude qui a recensée 91 cas de rhabdomyosarcome chez l'enfant entre 1984 et 2003, a montré que l'âge médian des patients était de 6.2 ans avec des extrêmes de 1 à 14 ans avec un sexe ratio de 1.5 [17]

Une étude menée au SHOP de rabat a montré que les deux tiers des patients étaient également diagnostiqués avant 6 ans avec deux pics d'âge : le premier entre 2 et 5 ans et le deuxième chez le jeune adolescent entre 10 et 15ans avec un âge médian de 5 ans et un sexe ratio M/F de 2 [19].

Une étude rétrospective sur 171 patients adultes allant de 18 à 83 ans avec des diagnostics de RMS qui étaient vu à l'Istituto Nazionale Tumori (INT), Milan, Italie, sur une période de 25 ans entre 1975 et 2001 montre que l'âge médian était de 27 ans ; la plupart des patient avaient moins de 30 ans et le sex ratio était de 1,27 . [9]

Une étude comparative de 2600 cas de RMS adulte et pédiatrique obtenus à partir des registres des bases de données de la surveillance épidémiologique et résultats finaux (SEER) des Etats-Unis dans la période 1973 et 2005 à montrer que l'âge médian était de 16 ans ,intervalle de [0-96 ], avec prédominance masculin (57%). [14]

	âge médian	
	Enfant	Adulte
Notre étude	6	24
Hajime et al [18]	5	-
Brown et al [17]	6.2	-
Hessissen et al [19]	6	-
Ferrari et al [9]	-	27
Sarah et al [[16]	-	19
Hawkins et al [132]	-	23

**Figure : les résultats des différentes études internationales comparés à la nôtre:**

## **II–Etiopathogénie et les facteurs de risque de RMS**

### **1–Facteurs génétiques**

L'étiologie de RMS est incertaine, comme les autres sarcomes, en partie à cause de la difficulté de corréler les facteurs prédisposants avec les événements de faible incidence. Chez les enfants, il se présente généralement comme une maladie sporadique, mais il peut également se présenter liée à des affections héréditaires telles que le syndrome de Li–Fraumeni (mutations p53), la neurofibromatose I, le syndrome de Costello (mutations HRAS), Beckwith–Wiedemann syndrome, et le syndrome de Noonan. [22,23,24,25]

Les facteurs de risque ont été décrits dans quelques études, comme l'exposition prénatale aux médicaments et aux rayons X, mais seulement en tant que RMS de l'enfance [20]. Pour la population adulte, aucune étude n'a été publiée concernant l'étiologie de RMS.

### **2–Mode de vie des patients et caractéristiques néonatales :**

Une grande étude faite en 1993 sur 322 enfants atteints de rhabdomyosarcome, qui ont été inscrits dans la troisième étude de l'IRS – III, a montré que l'utilisation de la marijuana ou de n'importe quelle drogue par la mère des années avant la naissance de l'enfant été associée à un risque triple de rhabdomyosarcome chez l'enfant [21]

## Discussion des résultats de notre série

Notre étude a montré que le RMS de l'adulte était moins fréquente que chez l'enfant. Ces données rejoignent celle de la littérature (0.2% contre 3.14% respectivement).

La prédominance masculine du RMS était un peu plus marquée par rapport à la littérature avec un sexe ratio de 2.84 et un total de 37 garçons (74%).

La médiane d'âge des enfants était de 6 ans, et de 24 ans Pour les adultes, Ce qui concorde avec les données de la littérature.

On a trouvée comme facteur prédisposant de cancer trois enfants suivi pour neurofibromatose de type 1 c'est ce qui est décrit dans la littérature.

	âge médian	sex ratio
Notre étude	12.5	2.84
Sarah et al [16]	19	1.46
Ferarri et al [9]	27	1.27
Iyad Sultan et al [14]	16	1.34

**Figure : les résultats des différentes études internationales comparés à la nôtre:**

### **III– Anatomopathologie**

#### **Les données de la littérature**

L'anatomopathologie est un examen primordial au diagnostic de RMS il permet de donner les caractéristiques cytologique de cette tumeur.

Les RMS sont des tumeurs mésenchymateuses malignes hautement agressives issues de cellules immatures destinées à former le muscle strié squelettique. Les cellules caractéristiques de cette tumeur sont les rhabdomyoblastes, cellules légèrement allongées avec des stries croisées intracellulaires et cytoplasme éosinophile. Ces stries spécifiques et l'aspect allongé ou fusiforme de la cellule avec plusieurs noyaux sont des signes de maturité myoblastique retrouvés dans 50 à 60% des sous types embryonnaires et 30% des sous types alvéolaires. [26]

Immunohistochimie (IHC) est impérativement utilisée pour orienter le diagnostic. On s'attache en particulier à identifier la présence de myogénine, un marqueur spécifique du muscle squelettique indispensable à l'authentification d'un RMS. On utilise la myogénine en association avec la desmine, cette dernière étant presque toujours positive [27].

Différents types histologiques sont définis actuellement, après confrontation des classifications proposées par l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), la société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP), l'Institut National de cancer (NCI). En 2013, l'organisation mondiale de la santé (OMS) publie une classification générale des tumeurs des tissus mous et des os, dans cette classification, les formes anaplasiques ne représentent plus des variantes à part entière : ce critère sera cependant retrouvé implicitement dans les RMS pléomorphes de l'adulte, et la notion d'anaplasie sera précisée, si présente dans les RMS pédiatriques [28]. Cette

classification dite internationale a permis de mettre en évidence une corrélation histo-pronostic permettant une prise en charge plus adaptée.

**Tableau 22 : classification internationale histo-pronostique du rhabdomyosarcome [28 ; 29]**

Catégorie	type histologique	pronostic
tumeur musculaire striées malignes	RMS embryonnaire incluant le botroïde et l'anaplasique	pronostic favorable chez les adultes et les enfants
	RMS alvéolaire incluant le solide et l'anaplasique	pronostic défavorable chez les adultes et les enfants
	RMS pléomorphe	pronostic défavorable chez les adultes et les enfants
	RMS à cellules fusiformes/sclérosant	RMS à cellules fusiformes est plus mauvais pronostic Chez les adultes que chez les enfants

## 1- RMS embryonnaire

Caractérisé par la présence de cellules rondes ou allongées fusiformes, comportant des signes de différenciation musculaire nommés rhabdomyoblastes (cellules à cytoplasme éosinophile avec éléments cytoplasmiques rubanés croisés comportant des doubles striations). Ces cellules peuvent être dispersées dans un stroma abondant ou mixoïde (forme lâche) ou dans un stroma peu abondant (forme dense). On retrouve aussi des plages de cellules rondes à fort rapport nucléocytoplasmique avec une forte activité mitotique dans un tissu de soutien plus ou moins dense (figure A et B). [26]

La variété botryoïde se rencontre typiquement dans les localisations vésicales ou vaginales ou la tumeur se développe sous forme polypoïde dans une cavité. [4]

## 2- RMS alvéolaire

Le terme désigne tout RMS ayant un contingent alvéolaire. On en distingue la forme classique caractérisée par une architecture composée d'alvéoles tapissées de cellules tumorales, qui ont une tendance à desquamer dans ces espaces alvéolaires. [26]

Il peut exister des aspects massifs de cellules rondes compactés sans stroma et sans architecture alvéolaire. Il s'agit d'une forme alvéolaire solide très difficile à différencier des formes embryonnaires ou des formes indifférenciées, le diagnostic peut être alors établi par la mise en évidence de transcrite de fusion spécifique du rhabdomyosarcome alvéolaire au niveau des cellules tumorales. La présence détectée d'une zone alvéolaire dans la tumeur la fait classer en rhabdomyosarcome alvéolaire. [30] (Figure D)

## 3- RMS pléomorphe

Dans ces cas, l'architecture est lâche et les cellules sont disposées au hasard. Les cellules sont pléomorphes. De taille variable, elles sont rondes ou allongées, rubanées, en raquette, en têtard (figure F). Le noyau est également pléomorphe, unique ou multiple, atypique, nucléolé. Le cytoplasme est habituellement abondant, éosinophile, d'aspect granuleux, parfois vacuolisé. La coloration au PAS montre fréquemment la présence de glycogène au niveau de ces cellules.

Le rhabdomyosarcome pléomorphe est une tumeur de l'adulte et les cas infantiles sont très rares alors que les variantes embryonnaires et alvéolaires sont principalement présentes chez enfants et adolescents [29,31]

Les extrémités, la paroi du tronc et les organes génito-urinaires sont les sites primaires les plus courants de RMS pléomorphes chez les adultes [32,33].

**Le tableau 23 : Résumé les résultats des différentes études internationales pour le RMSE, RMSA et le pléomorphe comparés à la nôtre :**

auteur/pays	adulte ou enfant	Pourcentage			Localisation	
		RMSE	RMSA	pléomorphe	favorable	défavorable
Notre étude	enfant	58%	37%	3%	51%	48%
	adulte	57%	14%	28%	52%	47%
Iyad sultan et al / Etats-Unis	enfant	57%	25%	1%	39.2%	55.1%
	adulte	20%	14%	19%	26.9%	64.6%
La Quaglia et al New York	enfant	84%	11%	5%	71%	28%
	adulte	68%	18%	13%	49%	51%
Ferrari et al / europe	adulte	33%	34%	20%	30%	69%

#### **4- Place de l'immunohistochimie**

La détection de la desmine est considérée à l'heure actuelle comme le marqueur de choix des rhabdomyosarcomes avec 90% environ de positivité. Il semble cependant que cette recherche doive se faire sur plusieurs clones de la desmine incluant plus particulièrement la desmine D33 [34].

L'actine musculaire globale (HHF35) de sensibilité équivalente peut lui être associée. L'actine musculaire lisse de type  $\alpha$  est en principe négative. La myoglobine est peu sensible. L'actine sarcomérique est positive dans les rhabdomyosarcomes mais elle l'est également dans les lésions musculaires lisses. L'antigène MyoD1, produit du gène MyoD1 (Myf3) serait spécifique mais il est peu fiable du fait d'un marquage cytoplasmique non spécifique associé.

La myogénine (Myf4) s'avère le marqueur le plus sensible et spécifique, tout au moins dans les formes alvéolaires où le marquage est diffus et intense [35]. Kumar et al confirment l'intérêt de la myogénine comme marqueur avec une plus grande spécificité sur les formes alvéolaires[36], les positivités sur les formes embryonnaires ne se retrouvant que dans 25% des 20 tumeurs étudiées. Il peut exister une réactivité occasionnelle avec les anticorps anti-protéine S100, anti-cytokératine, anti-neurofilament. D'exceptionnelles réactivités avec des marqueurs lymphoïdes ont été décrites: CD10, CD19 et CD20 [37].

Enfin, l'équipe de Kobayashi et al a montré, il y a une dizaine d'années, l'intérêt de l'expression des filaments de nestine dans le cadre de l'étude de 29 cas de rhabdomyosarcomes pédiatriques [38]. Bien que la nestine soit présente dans des tumeurs du système nerveux central et périphérique comme dans les cellules endothéliales et certaines cellules musculaires au voisinage des tumeurs, elle semblerait être un marqueur complémentaire des rhabdomyosarcomes, particulièrement dans les tumeurs très indifférenciées à desmine négatives

En pratique les 2 seuls marqueurs ayant un intérêt d'orientation étiologique sont en tout premier lieu la desmine, l'actine des muscles lisses pour les formes embryonnaires et la myogénine essentiellement pour les formes alvéolaires.

**Le tableau 24:Résume le panel des anticorps les plus utiles pour poser le diagnostic et pour faire le diagnostic différentiel : [39]**

Cytokératine	Différenciation épithéliale
EMA	Différenciation épithéliale, sarcome épithéloïde, LM anaplasique.
CD45	Différenciation lymphoïde
Protéine S100	Marqueur des cellules de Schwann, des chondrocytes, adipocytes, mélanocytes
HMB45	Différenciation mélanocytaire
Desmine, myogénine, actine musculaire lisse.	Différenciation musculaire
CD31	Différenciation endothéliale
CD34	Différenciation endothéliale Fibrolastome à cellules géantes et dermato-fibrosarcome de Darrier et Ferrand Tumeur fibreuse solitaire
CD99 (MIC2-HBA71)	Marqueurs des PNET (sarcome d'Ewing)
CD117	Marqueur des tumeurs stromales de tube digestif
Synaptophysine	Marqueur neuronal et neuroendocrine
Chromatographie	Marqueur neuroendocrine
CD30	Lymphome de Hodgkin, lymphome anaplasique
CD20	Marqueur lymphoïde B
CE79a	Marqueur lymphoïde B
CD3	Marqueur lymphoïde T
A-foetoprotéine	Tumeur vitelline
PLAP (phosphatase alcaline placentaire)	Tumeur germinale

## **IV- La biologie moléculaire**

Il existe à l'heure actuelle un démembrement de plus en plus large des tumeurs des tissus mous par la mise en évidence d'anomalies génétiques spécifiques. Certaines d'entre elles nécessitent une étude cytogénétique sur caryotype à partir de tissus frais et culture cellulaire. Il s'agit principalement des techniques de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) et de RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction).

### **1- Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS embryonnaire**

Le sous type embryonnaire est caractérisé par une perte d'hétérozygotie (LOH) sur le bras court du chromosome 11 (11p15). [40] Des publications précédentes ont montrés que la LOH complète ou partielle de cette région pouvait entraîner la formation de cancers variés tels le cancer du sein, ovaire, vessie, poumon, testicules ainsi des tumeurs de Wilms. [41]

Le locus 11p15 contient le gène insulin-like growth factor 2 (IGF2) qui est un facteur de croissance cruciale qui se lie à l'IGF1 récepteur. [42] La voie de signalisation passant par l'IGF-1R est associée à la tumorigénèse et à l'inhibition de l'apoptose. [43] La LOH avec disomie uni parentale paternelle conduit à une surexpression de l'IGF2, phénomène démontré comme étant important lors de la survenue de RMSE. [44]

Les nombreuses études en cytogénétiques conventionnelle et moléculaire n'ont pas identifié d'autres anomalies chromosomiques récurrentes et spécifiques. Il est cependant fréquemment observé de nombreuses anomalies numériques de type gain, avec un gain particulièrement élevé du chromosome 8. [42,45]

Il est décrit de manière exceptionnelle des translocations ou des points de cassure impliquant le gène PAX3, mais les éventuels gènes partenaires n'ont pas encore été identifiés [46,47,48]

Dans le RMS à cellules fusiformes ou sclérosant des Réarrangements de NCOA2 et mutations de MYOD1 sont trouvées ce qui a poussé à le séparer des autres groupes.[75]

## **2- Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS alvéolaire**

La signature moléculaire qui caractérise le plus souvent le RMSA implique la translocation chromosomique t(2 ;13)(q35 ;q14). [49] Le transcrite de fusion résultant, liant les gènes paired box 3 et forkhead box O1 (PAX3-FOX1) a été identifié pour la première fois en 1993. [50] Le second variant le plus fréquent est issu de la translocation t(1 ;13)(p36 ;q14), et génère le transcrite de fusion PAX7-FOXO1. [51,52]

Plus rarement , quelques cas d'ARMS ont été décrits avec des translocations alternatives de type t(X ;2)(q13 ;q35), t(2 ;2) (p23 ;q35) et t(2 ;8)(q35 ;q13), qui génèrent respectivement les transcrits de fusion pax3-foxo4, pax3-NCOA1 et pax3-NCOA2. [53, 54,55] Il existe également un unique cas d'ARMS de variant solide pour lequel il est décrit un transcrite de fusion amplifié de type FOXO1-FGFR1. [56]

De nombreuses études ont été menées pour comprendre le rôle de PAX3-FOXO1 dans la rhabdomyosarcomagenèse .les premiers ont montré que PAX3-FOXO1 induisait une croissance indépendante de l'ancrage et inhibant la différenciation myogénique. [57,58]

Plus tard, d'autres études ont montré que les effets mono géniques de son expression influençaient de manière aberrante la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. [59, 60, 61, 62, 63,64]

De manière générale, une meilleure compréhension de la fonction des protéines chimériques permettra d'élucider le mécanisme moléculaire aboutissant à la formation des ARMS, et permettra d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. [61,65,66]

### **3–Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS pléomorphe**

Il s'agit d'une tumeur agressive qui est probablement plus proche, sur les plans biologique et clinique, des sarcomes des tissus mous de haut grade chez l'adulte que des RMS pédiatriques.[70] Malheureusement, il existe très peu de publications les données concernant les voies biologiques connues impliquées dans le RMS pléomorphe par rapport aux autres sous-types principaux. Une étude animale a pu démontrer que le développement des RMS pléomorphes chez les souris avec déficience p53 est liée à la surexpression de gène KRAS.[71] Une autre étude a suggéré que ERMS et le sarcome pléomorphe indifférencié forment

une continuité, avec les mutants p53, Ptch1 ou Rb1 dans les cellules satellites, donnant lieu à un sarcome indifférencié et à un ERMS à partir de myoblastes exprimant des marqueurs de cellules satellites.[72]

### **4–Évènements favorisant la survie cellulaire :**

Un des facteurs clés contribuant au développement des RMS est le gène TP53. Il s'agit d'un facteur de transcription qui, en réponse à un stress cellulaire et une activation oncogénique , peut induire de nombreux signaux anti-prolifératifs et

apoptotiques[73]. le gène MDM2 est un régulateur négatif crucial de l'activité de TP53 [74]

L'inactivation de la voie TP53 se produit dans de très nombreux cancers, dont les sarcomes [75] plusieurs études ont décrit des mutations de TP53 et une amplification de gène MDM2 dans des lignées cellulaires des tumeurs primitives de RMS [76].

### **5- Évènements favorisant la prolifération cellulaire :**

La voie du gène suppresseur de tumeur retinoblastoma 1 (RB1) est une autre voie métabolique qui pourrait contribuer au développement des RMS alvéolaires ou embryonnaire. [77,78]

L'oncogène MYCN étudié dans le neuroblastome joue un rôle important dans la prolifération cellulaire et la différenciation.

De nombreuses études ont montré une amplification du gène MYCN dans des tumeurs primitives, ainsi que des lignées cellulaires d'RMSA et qui serait un facteur de mauvais pronostic dans ce type de RMS. [79, 80, 81, 82, 83]

### **V- Diagnostic différentiel**

Chez les adultes la différenciation hétérologue rhabdomyosarcomateuse est un phénomène relativement courant observé dans les tumeurs mésenchymateuse, tels que le liposarcome dédifférencié (DDLPS) et la tumeur maligne de la gaine des nerfs périphériques (MPNST). En outre, on peut également le voir, quoique moins fréquemment, dans d'autres tumeurs non mésenchymateuses telles que la tumeur maligne mixte de Müller (MMMT) ou le carcinosarcome, le carcinome peu différencié et la tumeur à cellules germinales (GCT).[84]

En cas de rhabdomyosarcomes embryonnaires à cellules rondes chez l'enfant, on devra envisager la possibilité d'autres tumeurs à cellules rondes, notamment un neuroblastome, un lymphome, une tumeur neuro-ectodermique périphérique primitive ou PNET ("Peripheral Neuro Ectodermal Tumors"), un synovialosarcome ou encore une tumeur rhabdoïde. L'argument fondamental est la présence de desmine et la myogénine. Enfin, la mise en évidence de glycogène intracellulaire est presque constante dans les rhabdomyosarcomes et ne doit pas, à lui seul faire évoquer un sarcome d'Ewing. [39]

La confusion est également possible histologiquement avec une tumeur ectodermique mélanocytaire comme le montre la publication de Diamond et al à propos d'un cas de tumeur paratesticulaire survenue chez un nourrisson de 6 mois [85]

**Tableau 25 : tableau comparatif des principales caractéristiques biologiques des ARMS, ERMS et PRMS**

caractéristique	ERMS	ARMS	RMS pléomorphe
<b>Age au diagnostic</b>	des enfants et les adolescents	tous les âges	les adultes
<b>Sites préférentiels</b>	tête et cou, Abdomen ,appareil urogénital, scrotum	extrémités, tronc, tête et base de crâne	Extrémités, abdomen
<b>Anatomopathologie et IHC</b>	desmine+, myogénine+, EGFR souvent+	desmine+, myogénine++, AP-2beta+	desmine+, myogénine+ , myoglobine, chaîne légère de myosine
<b>Diagnostic différentiel</b>	neuroblastome, lymphome ,PNET, synoviosarcome, sarcoma d'Ewing	sarcome alvéolaire des parties molles, carcinome, mélanome	histiocytofibrome malin pléomorphe , leiomyosarcome, schwannome(TTM)
<b>Cytogénétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-perte d'hétérozygotie du bras court du chromosome 11</li> <li>-anomalies de l'empreinte parentale</li> <li>-gains des chromosome 2,7,8,11,12,13q21 et 20</li> <li>-pertes des zones 1p35-36.3,6,9q22,14q21-32, et 17</li> <li>-diploïdie ou hyperploïdie</li> <li>-profils d'expression hétérogènes sur puces d'expression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-translocations et transcrits de fusions : -t(2 ;13),PAX3-FOX1 -t(1 ;13), PAX7-FOX1 -t(2 ;2),PAX3-NCOA1 -t(2 ;8),PAX3-NCOA2 -t(X ;2) , PAX3-FOXO4</li> <li>-amplification génétique</li> <li>-diploïdie ou tétraploïdie</li> <li>-profils d'expression homogènes sur puces d'expression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>surexpression de gène KRAS</li> <li>les mutants p53, Ptch1 ou Rb1</li> </ul>

## VI- Les localisations du RMS

Le site primitif du rhabdomyosarcome est connu depuis longtemps comme un facteur pronostic essentiel. Il est aussi un élément important à prendre en considération dans la stratégie thérapeutique du RMS, car il conditionne la qualité du geste local avec plus ou moins l'existence de résidu microscopique ou macroscopique. [86]

L'analyse de la base de données SEER effectuée auprès de 1 071 adultes (âgés de plus de 19 ans) atteints de RMS, les sites primaires les plus fréquents étaient les extrémités (26%) et le tronc (23%), suivis des voies génito-urinaires (17%) et la localisation tête et cou (9%). les sites défavorables étaient plus fréquent chez les adultes (65% contre 55% chez les enfants;  $P < 0,0001$ ). [14]

Les sites les plus rencontrés de RMS chez l'enfant dans les ensembles de données complets de 2071 cas grâce à l'Automated Child Hood Cancer Information System (ACCIS) sur une période de 10 ans sont tête et cou 27%, orbite 9% , pelvis 11%, génito-urinaire 19% , extrémités 12%, autres localisation 18%. [8]

Une étude faite sur 77 enfant avec RMS en Iran le site tumoral primaire était le suivant: tête et cou chez 46 patients (59,7%), rétropéritone sur 10 (13,0%), des voies génito-urinaires chez 10 (13,0%), extrémités dans 11 (14,3%). [87]

**Le tableau 26 : Résumé les résultats des différentes études internationales pour la localisation comparés à la nôtre :**

Etude	âge	tête et cou	Voix génito-urinaire	extrémités	Autre
notre étude	enfant	41%	24%	13%	20%
	adulte	28%	52%	19%	0%
Iyad Sultan et al	enfant	34%	21%	14%	29%
	adulte	19%	19%	26%	35%
Pastore et al/Europe	enfant	36%	19%	12%	29%
Khadija et al/Iran	enfant	59%	13%	14%	13%
Sarah N et al(1957-2003)	adulte	36%	19%	20%	25%

## **1- Les RMS de la tête et du cou**

75% de RMS de la tête et du cou surviennent au niveau de l'orbite, les autres localisations sont : la cavité buccale, oropharynx, larynx ou parotide. [88] ERMS survient généralement dans les fosses nasales supérieures alors que ARMS survient dans la partie inférieure de l'orbite. [89] Pour tous les RMS tête et cou, la biopsie est nécessaire pour la confirmation du diagnostic. La résection peut être limitée par l'impossibilité d'obtenir une marge suffisante. Le succès de la résection dépend fortement de l'emplacement de la tumeur, plus elle est superficielle plus elle est complètement résecable. [90-91]

## **2- La localisation génito-urinaire**

Dans ces localisations, l'organe d'origine peut être difficile à identifier du fait d'un volume tumoral souvent important au diagnostic. Les atteintes urinaires se

manifestent par des troubles mictionnels, voir une RAU des signes rectaux (épreintes, ténesmes) en cas d'important volume tumoral. Les atteintes génitales se présentent souvent par des métrorragies chez les filles et une masse palpable paratesticulaire chez les garçons. [12]

La variété botryoïde se rencontre typiquement dans les localisations vésicales ou vaginales ou la tumeur se développe sous forme polypoïde dans une cavité. [5] La variété à cellules fusiformes, d'aspect pseudo-léiomyosarcomateux, de localisation paratesticulaire dans 70%, est de bon pronostic chez l'enfant malgré la fréquence de l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal. [44]

### **3-La localisation au niveau des membres**

La plupart ont une histologie alvéolaire et donc un mauvais pronostic. On trouve des ganglions lymphatiques régionaux positifs dans 20% à 40% des patients et sont associés à une diminution de survie globale [92]

Les RMS de cette région se manifestent par une tuméfaction indolore et tendue infiltrant le muscle. Ils sont plus fréquents aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. [93]

### **4-Les localisations autres**

Ces localisations sont rares et incluent la localisation gastro-intestinale et hépatobiliaire qui constituent 3%, les RMS de la région intrathoracique (2%) et périnéale (2%), en plus des tumeurs du tronc et du pelvis. [94]

## VII– Stadification du RMS :

La stratification du risque pour RMS est basée à la fois sur la stadification préthérapeutique (TNM) et un système de groupement clinique chirurgical et pathologique établi par l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IRSG [95,96].

Le «groupe» clinique est déterminé après la procédure chirurgicale initiale précédant la chimiothérapie et est principalement basé sur la taille de la tumeur résiduelle après la chirurgie, en tenant compte de l'atteinte ganglionnaire régionale (annexe 2).

Le système de stadification IRS pour RMS est basé sur la taille de la tumeur, invasion, statut ganglionnaire et, surtout, site de la tumeur primitive (annexe 5) [96]

Le but de ces classifications est de répartir les tumeurs en catégories qui partagent le même pronostic et devraient faire l'objet d'un traitement identique. C'est aussi un moyen de comparer les stratégies thérapeutiques des différentes équipes sur des groupes de patients caractérisés sans ambiguïté.

**Le tableau 27 : Résumé des stades pré thérapeutique les plus trouvées comparées à la nôtre :**

auteur/pays	adulte ou enfant	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Notre étude	enfant	17%	6%	51%	24%
	adulte	23%	0%	19%	57%
Iyad Sultan et al / Etats-Unis	enfant	30%		32%	27%
	adulte	31%		25%	28%
Hamza Abbas et al / Afrique	enfant	20%	20%	13%	44%
Simon et al / Etats-Unis	adulte	12%	28%	44%	15%

## Commentaires sur les localisations de RMS et les caractères anatomopathologique de notre série

Conformément à la littérature le RMS embryonnaire était le type histologique le plus fréquent pour les enfants avec un taux de 57.14%. Les adulte avait plus un type histologique favorable avec un taux RMS embryonnaire 58.62% contrairement aux données de la littérature Ceci est expliqué par la faible taille de notre échantillon.

Le type alvéolaire venait au 2ème rang avec 37.93% chez les enfants et 14.29% chez les adultes, il prédominait au niveau de la localisation tête et cou chez les deux séries, à la différence des études internationales ou le type alvéolaire prédomine au niveau des extrémités. Ceci peut être expliqué par le nombre recensé des malades avec RMS des extrémités dans notre série.

Aussi bien dans la littérature que dans notre étude, Le RMS pléomorphe est plus fréquent chez les adultes avec un taux de 28.57% par rapport aux enfants (3.45%).

La localisation la plus fréquente chez l'enfant moins de 16ans était la tête et cou (41.38%) Ces données rejoignent celle de la littérature , contrairement aux adulte ou le site uro-génital était prédominant avec un taux de 52.38% , à la différence des études internationales ou le site le plus fréquent chez l'adulte était les extrémités.

La majorité de nos patients étaient diagnostiqués à un stade avancé (38% stade III et 38% stade IV), peut être expliqué par la fréquence des localisations défavorable

## VIII– Traitement

### Donnée de la littérature :

#### 1– Les moyens thérapeutiques utilisés

La stratégie thérapeutique concernant ces tumeurs a considérablement évolué durant les cinq dernières années. Cette nouvelle approche de chimiothérapie associée à la radiothérapie a conduit à une désescalade chirurgicale ne réservant les traitements mutilants qu'à des situations exceptionnelles. Une collaboration étroite entre chirurgien, oncologue, radiologues, anatomopathologistes et radiothérapeutes permet parfois d'éviter les séquelles lourdes fonctionnelles et sexuelles que l'on pouvait voir auparavant. [98]

##### 1-1 Chirurgie

La chirurgie première est envisagée pour les tumeurs de petit volume, facilement accessibles, comme certaines tumeurs des membres ou paratesticulaires mais rarement pour les tumeurs des parois. La qualité de la résection est évaluée par un examen histologique des limites de la pièce opératoire. On définit ainsi le stade post-chirurgical qui détermine, en partie le traitement secondaire. (Voir annexe 2 : classification post-chirurgicale des rhabdomyosarcomes). [93]

Une étude italienne a été menée par Giovanni et al. Dans le but d'analyser l'influence de la chirurgie initiale (biopsie versus résection avec résidu macroscopique) a conclu qu'il n'y a pas un avantage significatif à la résection par rapport à la biopsie. La biopsie, qui est moins agressive, semble être la meilleure option pour les patients stade III de l'IRS. [99]

C'est l'exemple type du protocole AMORE (Ablation surgery, Moulage technique with after loady brachytherapie and Reconstructive surgery). Ce protocole s'est développé pour les RMS de la tête et du cou non orbitaire stade III (irrécécable)

qui sont résiduelles ou récurrentes après chimiothérapie. Le but est la résection macroscopique complète de la tumeur résiduelle après chimiothérapie. Il consiste premièrement en une chirurgie d'ablation, deuxièmement une brachytherapie en utilisant des fils d'irridium-192 incorporés dans des moules en caoutchouc (de gutta percha). La dose thérapeutique (40 à 45 Gy) est calculée à 5 mm de la surface du moule. La troisième étape est une reconstruction chirurgicale à l'aide d'un transplant. Le protocole AMORE a permis une augmentation prometteuse des taux de survie, une chance de traitement local et aussi moins de morbidité. Toutefois il faut signaler que les tumeurs avec extension intracrânienne sont exclues de ce protocole. Cette technique néanmoins exige un effort multidisciplinaire complexe et par conséquent ne peut être fait que dans les centres hautement spécialisés. [131 ; 132]

## 1-2 Stade post chirurgical

### a. La stadification SIOP :

L'analyse de la pièce opératoire et le bilan d'extension permettent de préciser la stadification de la tumeur :

**Tableau 28: stadification post-chirurgicale [77]**

pT1	-Tumeur limitée à l'organe ou au tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie sans invasion confirmée histologiquement.
pT2	-Invasion tumorale dépassant l'organe ou le tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie saines, confirmées histologiquement.
pT3	-Tumeur incomplètement réséquée.
pT3a	-Preuve d'une tumeur résiduelle en microscopie.
pT3b	-Preuve d'une tumeur résiduelle macroscopique ou biopsie seule.

**b. Stadification IRS (Intergroup RhabdomyoSarcoma Study) :**

L'American Cancer Society a établi une stadification différente de la classification TNM habituelle, qualifiée de "clinique". Elle détaille, pour l'ensemble des rhabdomyosarcomes, les différentes situations possibles au décours de l'intervention (Tableau 29). Chacun des 4 groupes est subdivisé en sous-groupes suivant l'extension tumorale ganglionnaire ou métastatique, et les possibilités chirurgicales, avec le pourcentage approximatif des patients inclus dans chacun des groupes. Il faut insister sur le fait que cette classification intéresse l'ensemble des rhabdomyosarcomes toutes localisations et tous types histologiques confondus.

**Tableau 29 : Stadification post-chirurgicale IRS [100]**

<b>Stadification clinique post-chirurgicale</b>	
<p><b>Groupe I:</b> maladie localisée, pas de preuve d'une atteinte résiduelle sous-jacente après chirurgie. Environ 15% des patients sont dans ce groupe. On distingue 2 sous groupe</p>	<p><b>Groupe IA:</b> tumeur ne dépassant pas l'organe impliqué initialement avec résection chirurgicale complète. Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique.</p> <p><b>Groupe IB:</b> tumeur étendue au-delà de l'organe primitivement impliqué et au niveau des structures avoisinantes, avec résection chirurgicale complète. Pas d'extension ganglionnaire ou métastatique.</p>
<p><b>Groupe II:</b> Ce groupe comprend les patients qui ont eu une résection tumorale chirurgicale complète, mais les limites de résection ou les ganglions sont envahis. La fréquence de ce groupe se situe autour de 20%. On distingue 3 sous-groupes.</p>	<p><b>Groupe IIA:</b> résection chirurgicale macroscopique complète mais persistance du cancer sur les bords de résection (marges carcinologiques de sécurité positives). Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique.</p> <p><b>Groupe IIB:</b> Le cancer s'est étendu aux ganglions de voisinage, mais le chirurgien a pu éliminer complètement l'ensemble des structures malignes.</p> <p><b>Groupe IIC:</b> Le cancer s'est étendu aux ganglions de voisinage. L'intervention a permis d'enlever tout le cancer macroscopiquement visible y compris au niveau ganglionnaire, mais l'anatomopathologie a observé que les limites de résection sont envahies.</p>
<p><b>Groupe III:</b> La tumeur ne peut pas être complètement réséquée, laissant un contingent tumoral in situ non visible macroscopiquement. Elle a diffusé dans les ganglions de voisinage, mais il n'y a pas de signe en faveur de métastase. Ce groupe rend compte de 50% des cas connus. Il se divise également en 2 sous-groupes:</p>	<p><b>Groupe IIIA:</b> Résection chirurgicale complète impossible. Seule une biopsie a pu être effectuée.</p> <p><b>Groupe IIIB:</b> Résection complète impossible mais le chirurgien a pu enlever au moins la moitié de la tumeur.</p>
<p><b>Groupe IV:</b> Il existe un envahissement métastatique certain au moment du diagnostic (poumons, foie, moelle osseuse, ganglions à distance...) Ce groupe représente environ 15% des cas.</p>	

### 1-3 Chimiothérapie

Les schémas de chimiothérapie utilisés chez les adultes atteints de RMS sont généralement dérivés des essais cliniques pédiatriques sur le RMS menés par des spécialistes des groupes coopératifs internationaux [108]

La vincristine, la dactinomycine et le cyclophosphamide (VAC) ont été la chimiothérapie standard pour la RMS non métastatique de l'enfant (risque intermédiaire ou élevé).[109]

Dans une étude randomisée (D9803) du Children's Oncology Group (COG), l'ajout de topotécan à un schéma thérapeutique à base de VAC chez les enfants présentant un RMS à risque intermédiaire ne présentait aucun bénéfice significatif pour la survie. Dans cette étude, le taux de survie sans échec à 4 ans était de 73% et 68%, respectivement, chez les patients traités avec VAC et VAC en alternance avec la vincristine, le topotécan et cyclophosphamide (P=0.30) [109]

Les résultats de l'étude intergroupe RMS (D9602) ont montré que les nouveaux patients diagnostiqués avec RMS à faible risque traités par la vincristine et La dactinomycine avait des taux de survie sans échec à 5 ans similaires à ceux des patients traités avec la vincristine, la dactinomycine et le cyclophosphamide (89% et 85%, respectivement), ce qui suggère que la vincristine et la dactinomycine pourraient constituer une option appropriée pour les patients présentant un RMS à faible risque nouvellement diagnostiqué.[110]

La vincristine, la doxorubicine et le cyclophosphamide en alternance avec l'ifosfamide et l'étoposide (VAC-IE) se sont révélés efficaces pour patients atteints de RMS à risque intermédiaire [111]

Une étude récente de COG a montré une activité de traitement multi-agents intensif par radiation concomitant à la chimiothérapie type de vincristine /

irinotécan, et compression par intervalle avec VAC-IE et de la vincristine / dactinomycine / cyclophosphamide chez les patients pédiatriques atteints de RMS métastatique ou à haut risque.[112]

De plus, une étude de phase II a récemment fourni des preuves préliminaires de l'efficacité et de la tolérabilité de la RT avec des régimes concomitants d'irinotécan et de carboplatine chez les patients présentant un RMS à risque intermédiaire ou élevé.[113]

Des études rétrospectives sur des adultes atteints de RMS ont utilisé une variété de polychimiothérapie, y compris le cyclophosphamide ou le l'ifosfamide, la doxorubicine et / ou la dactinomycine avec ou sans vincristine ou d'autres médicaments tels que le cisplatine, le carboplatine et étoposide [114, 115, 116, 117,118]

Dans l'étude du MD Anderson Cancer Center, sur une période de 10 ans, les taux de survie globaux sans maladie et sans métastases étaient de 47%, 45% et 59%, respectivement, chez les patients adultes traités par des schémas de chimiothérapie contenant de la vincristine et du cyclophosphamide avec dactinomycine ou doxorubicine<sup>448</sup>

Esnaola et ses collègues ont signalé un taux de réponse global de 82%, avec un taux de réponse complète de 45% chez les adultes atteints de RMS traités par la vincristine, la doxorubicine et le cyclophosphamide ou d'autres schémas de chimiothérapie à base de doxorubicine. [117]

Ogilvie et ses collègues ont récemment signalé que la chimiothérapie avec la vincristine, la doxorubicine et l'ifosfamide avait entraîné un taux de réponse global de 86% chez 11 patients adultes atteints de RMS pléomorphe. [118]

#### 1-4 Radiothérapie

La radiothérapie (RT) est une option de traitement importante pour beaucoup d'enfants diagnostiqués avec RMS, à la fois améliore le contrôle local et les résultats. Les candidats à la RT principalement inclure ceux du groupe II (résidu microscopique) ou du groupe III (maladie résiduelle brute) et dans les formes alvéolaires. L'impact de la radiothérapie dépend de la localisation de la tumeur primitive et l'envahissement locale au moment du début de la radiothérapie [101,102]

Les rhabdomyosarcomes, dans leurs formes embryonnaires<sup>1</sup> et complètement retirés, ne nécessitent pas de radiothérapie. La radiothérapie n'est utilisée que si l'effet de la chimiothérapie est incomplet. D'une manière générale, on tentera de prévenir toute récurrence locale, tout en limitant les séquelles fonctionnelles. [97]

Les patients du groupe II, candidats à une radiothérapie à faible dose (40 Gy à 1,5-1,8 Gy / fraction) est associé à des taux de contrôle de la tumeur local d'au moins 90%. [103] Chez les patients du groupe III, les doses de 50 Gy est couramment utilisé. [104]

Toutefois, dans le sous-groupe de patients atteints de RMS paraméningée et d'extension tumorale intracrânienne, une radiothérapie précoce et à marge élargie couvrant les zones adjacentes qui présentent un risque élevé d'extension méningée peuvent être à des doses importantes pour un contrôle adéquat de la maladie. [105]

La curiethérapie est une technique intéressante pour les tumeurs accessibles et de petit volume du fait du risque à long terme. La curiethérapie peut se faire par implantation de fils d'iridium dans le lit tumoral (curiethérapie interstitielle) ou par l'application de moules radioactifs endocavitaires. Elle est utilisées pour les tumeurs

de petit volume (<5cm), d'accès difficile et dans certaines localisations (vagin, vessie, prostate, membres, parois).elle requiert la collaboration étroite des chirurgiens, oncologues et curiethérapeute familiers de ce type de technique. Cette technique comporte moins de séquelles comparées à la radiothérapie externe. [106]

**Tableau 30:Doses de la radiothérapie du site primitif en fonction du type histologique et groupe IRS (enfants de plus de 03ans et plus) [107]**

le groupe IRS	Indication	RMS embryonnaire	RMS alvéolaire
le groupe I	I	Pas de radiothérapie	41.4 Gy; 23 F
le groupe II	II a, b et c	41.4 Gy; 23 F	41.4 Gy; 23 F
Le groupe III	— resection secondaire complete	36 Gy; 20 F (réponse partielle) 41.4 Gy; 23 F (réponse partielle mineure, maladie stable) Sous-groupe C: option A (pas de RT) ou B (36 Gy)	41.4 Gy; 23 F
	— Chirurgie de second look mais résection secondaire incomplète	50.4 Gy; 28 F	50.4 Gy; 28 F
	— Rémission clinique complète, pas de chirurgie de second look	41.4 Gy; 23 F	50.4 Gy; 28 F
	rémission partielle, MS, maladie progressive, pas de chirurgie secondaire	50.4 Gy; 28 F(+ Boost of 5.4 Gy; 3 F),Orbite et RP (>2/3) 45 Gy; 25 F	50.4 Gy; 28 F (+ Boost of 5.4 Gy; 3 F)

RT: radiothérapie

F: fractionnement

RP : rétropéritoine

**Tableau 31:Dose de la radiothérapie pour les ganglions lymphatiques régionaux[107]**

Situation	RMS embryonnaire ou alvéolaire
Aucune atteinte clinique ou pathologique des ganglions lymphatiques régionaux	Pas de radiothérapie
Ganglions lymphatiques cliniquement et pathologiquement positifs; Excisé ou en rémission complète avant RT	41.4 Gy; 23 F
Ganglions lymphatiques positifs, maladie résiduelle macroscopique avant RT	41.4 Gy; 23 F + 9 Gy boost; 5 F

RT: radiothérapie

F: fractionnement

## Résultat de notre série :

Dans notre étude, 28 patients ont eu une chirurgie, dont 14 étaient des résections complètes et 14 ont eu une résection partielle. 20 patients parmi les 28 opérés, ont eu une chirurgie initiale, c'étaient des patients essentiellement opérée sans passer par RCP ou c'étaient des orchidectomies à but diagnostique histologique et thérapeutique. Pour les autres patients opérés, c'était une chirurgie de seconde intention après chimiothérapie.

44 patients ont eu une chimiothérapie, le reste des patient ont subi une chirurgie locale puis perdu de vus et 3 patient ont étaient décidé avant de commencé la chimiothérapie expliquer par l'état métastatiques d'emblée . Il a été noté également que des modifications ont étaient faites dans le protocole de chimiothérapie en fonction de la disponibilité des drogues et surtout la disponibilité de place en hospitalisation

Le choix de la chimiothérapie en première intention dans notre stratégie thérapeutique est dû essentiellement au fait que la majorité de nos patients étaient diagnostiqués à un stade avancé (51% stade III et 24% stade IV chez les enfants ; 19% stade III et 57% stade IV chez les adultes), ceci sous-entend également que ce choix avait pour but de réduire la tumeur localement, pour limiter par la suite le geste chirurgical ou la radiothérapie locale, suivant ainsi globalement la stratégie thérapeutique décrite par les plus grandes études internationales.

12 patients ont reçu la radiothérapie en post-chimiothérapie ou après une chirurgie avec résection incomplète. La dose moyenne administrée a été de 47.05 Gray avec une dose de fractionnement de 1.8 Gray.

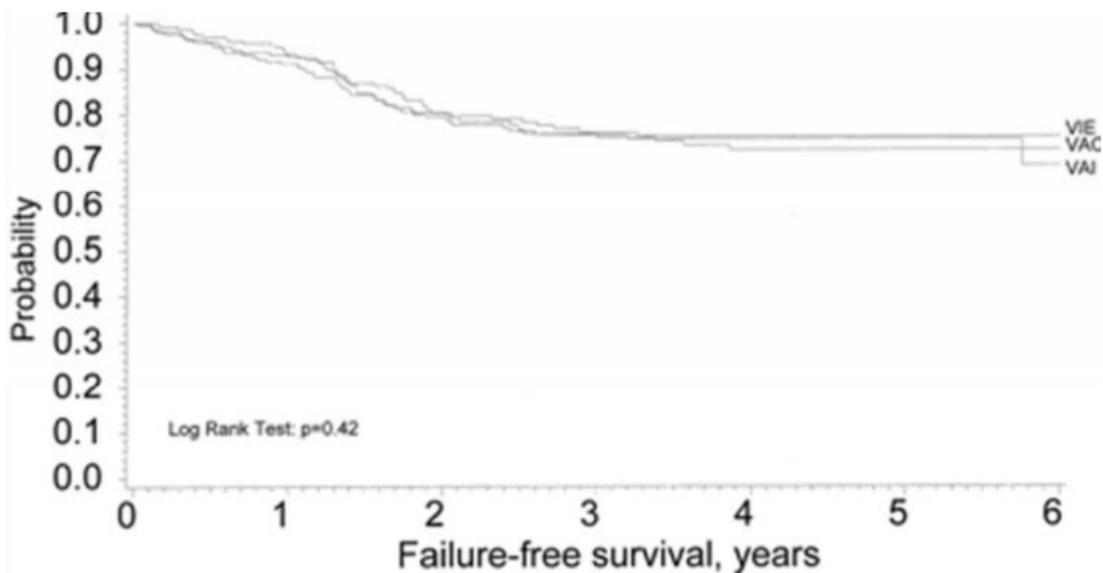
## 2- Stratégies thérapeutiques

### a- Fenêtre sur la littérature :

Jusqu'à maintenant, l'IRSG a conçu, conduit, et analysé quatre épreuves consécutives (IRS-I : de 1972 à 78 ; IRS-II : de 1978 à 84 ; IRS-III : de 1984 à 91 et IRS-IV : de 1991 à 97). la survie moyenne des enfants malades s'est spectaculairement améliorée en passant de 25% avant 1970 à 75% en 2001 (IRSG IV) [122]

Les objectifs thérapeutiques principaux de l'IRS IV étaient de comparer l'efficacité de trois régimes de drogue [vincristine, actinomycine, cyclophosphamide (VCA) ; vincristine, actinomycine, ifosfamide (VAI) ; vincristine, ifosfamide, etoposide (VIE)] aussi bien que deux types de radiothérapie (conventionnelle et hyperfractionnée).[123]

La SSR globale pour les patients inscrits sur IRS-IV n'a pas différé de celle vue dans l'IRS III. La SSR a été améliorée pour ceux avec les tumeurs embryonnaires ( $P = 0.02$ ), mais pas pour ceux avec des RMSA. L'amélioration a été limitée à certains sous-groupes de tumeurs embryonnaires, y compris ceux qui étaient resecables, les tumeurs de la tête et du cou du groupe III, les tumeurs génito-urinaires (excepter la localisation vessie prostate), et les tumeurs du groupe I ou II à sites défavorables. [124]



**Figure 30 : comparaison de survie en fonction des protocole VIE , VAC et VAI selon**

#### IRS IV

Les patients atteints de RMS métastatique ont reçu 54 semaines de traitement: vincristine / irinotecan (semaines 1 à 6, 20 à 25 et 47 à 52), compression par intervalle avec vincristine / doxorubicine / cyclophosphamide alternant avec l'etoposide / ifosfamide (semaines 7 à 19 et 26 à 34), et Vincristine / d actinomycine / cyclophosphamide (semaines 38 à 46). La radiothérapie s'est produite aux semaines 20 à 25 (primaire), mais a été autorisée aux semaines 1 à 6 (pour l'extension intracrânienne ou para-méningée) et aux semaines 47 à 52 (pour les sites métastatiques importants). [125]

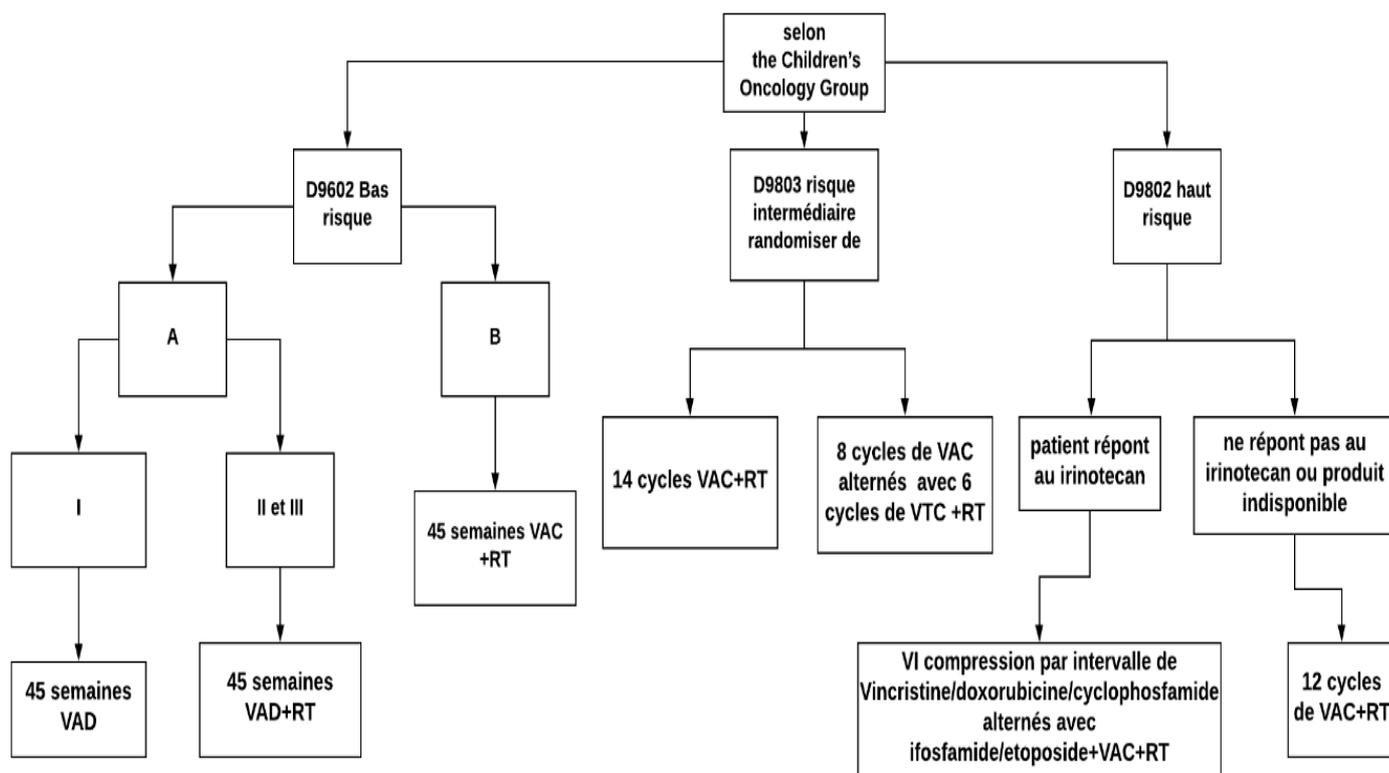
Le SIOP 75 a été effectué entre 1975 et 1984 a comparé le traitement avec un régime basé sur le protocole VAC administré avant ou après une thérapie locale définitive. Bien qu'il n'y ait pas de différence entre les 2 bras (survie globale = 52%), les patients qui ont reçu une chimiothérapie initiale suivie d'un traitement local ont atteint une survie similaire avec un traitement local moins agressif et des séquelles prévisibles moins importantes.[126]

Le MMT 84 a suivi ceci en utilisant la stratégie de la chimiothérapie initiale intensifiée (IVA, IFO 6g / m<sup>2</sup> / cours, VCR et ACT-D) pour tenter de réduire ou d'éviter la thérapie locale pour les patients atteints de rémission complète (CR) avec chimiothérapie avec ou sans Chirurgie conservatrice. [127,128,129]

Les objectifs généraux du MMT 89 étaient explorer la valeur de l'intensification de la dose d'IFO (9 g / m<sup>2</sup> / cours par rapport à 6 g / m<sup>2</sup> / cours dans le MMT 84) chez les patients standard et à risque élevé et d'améliorer les résultats en évaluant la réponse tumorale précoce et en modifiant la chimiothérapie chez les mauvais répondeurs au traitement.

Une rémission complète a été réalisée chez 93% des patients. La survie globale n'a pas été significativement supérieure à celle obtenue dans l'étude précédente du MMT 84, mais 49% des survivants (33% de tous les patients) ont été guéris avec un traitement local limité. [130]

L'objectif de protocole MMT 2005 (Annexe 6) est double : évaluer l'efficacité de l'adjonction d'un médicament (Adriamycine) à une chimiothérapie de 1ère ligne chez des patients souffrant de RMS, et évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien chez ces mêmes patients. L'étude comprend plusieurs phases de traitement pour comparer le protocole IVA versus IVADo en terme de survie globale: [131]



VI : Vincristine/Irinotécan

VAD : vincristine and actinomycin-D

VAC: vincristine/actinomycin-D/cyclophosphamide

RT: Radiothérapie

VTC : vincristine/topotecan/cyclophosphamide

Figure 31 : Stratégies thérapeutique selon COG [121]

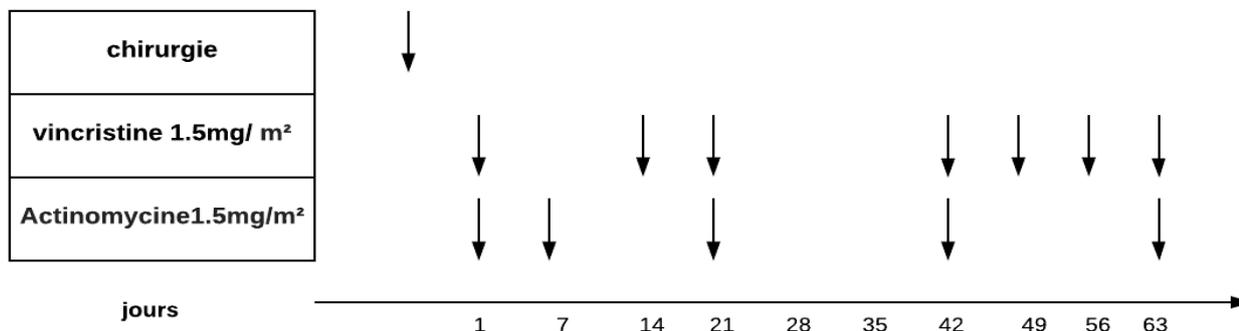
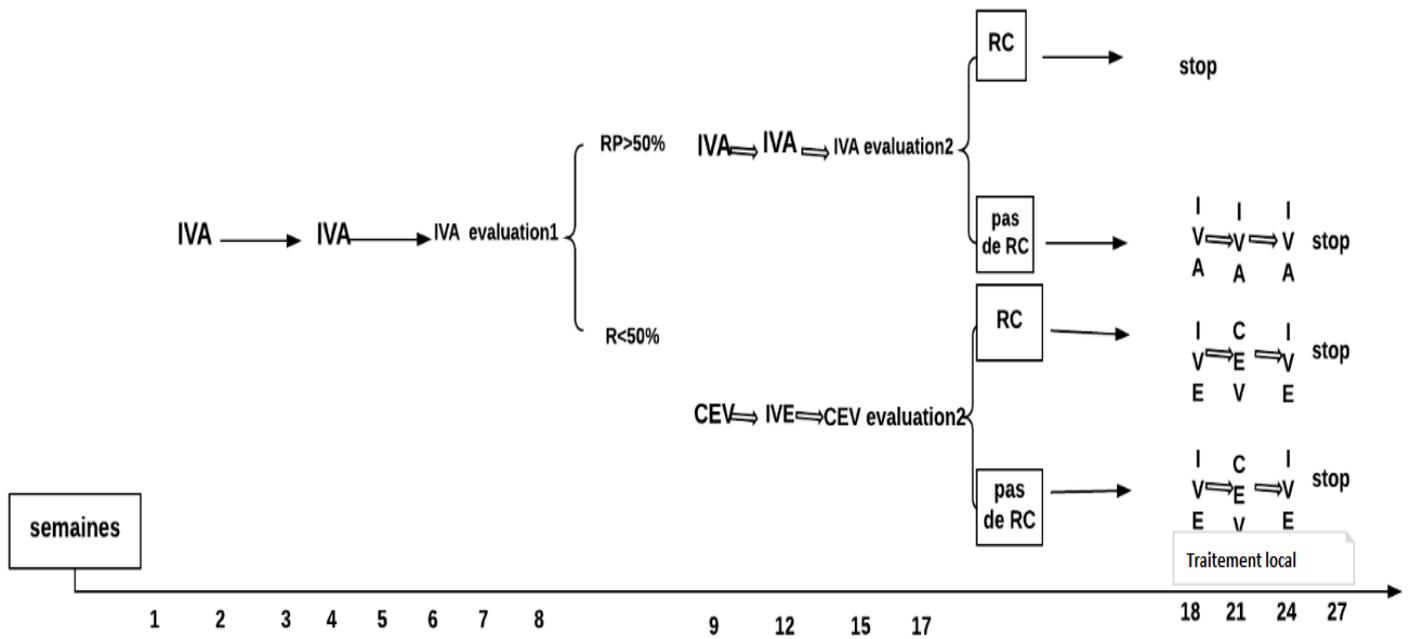


Figure 32 : stratégies de traitement du groupe I selon MMT95

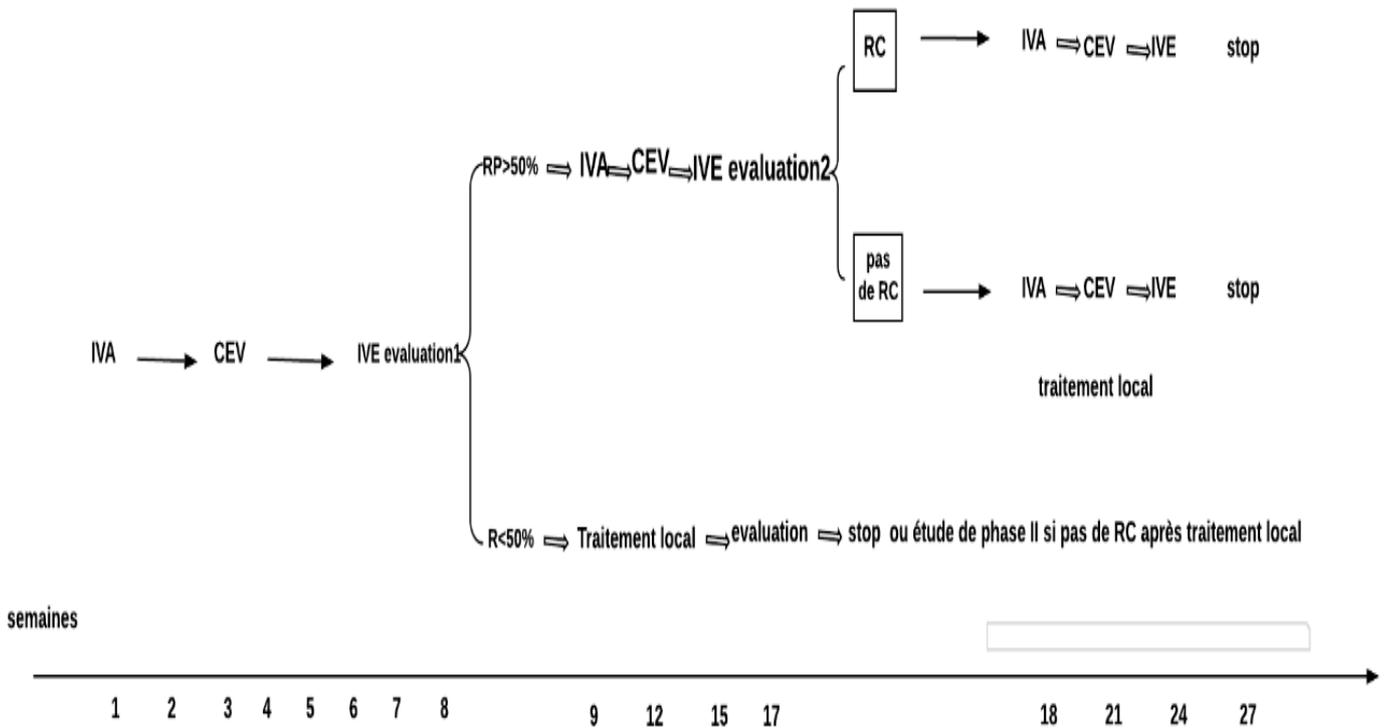


IVA : ifosfamide, vincristine, and dactinomycin

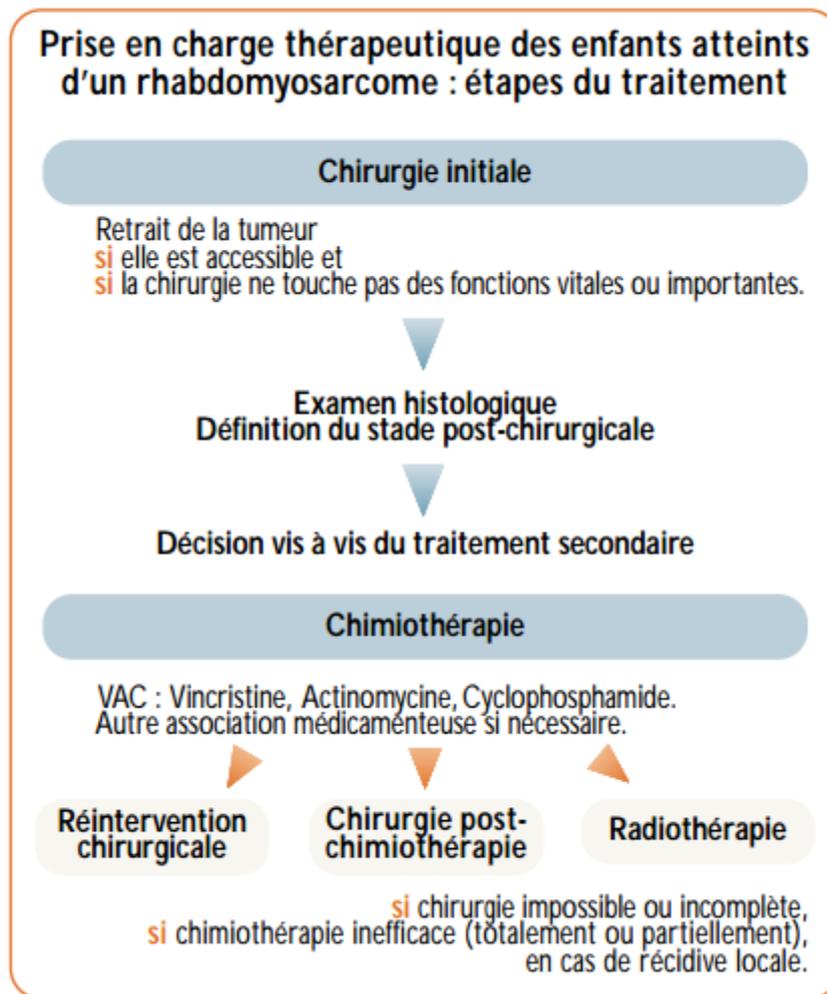
CEV : carboplatin, etoposide, and vincristine

RC : Réponse complète

**Figure 33 : stratégies de traitement du groupe II selon MMT95**



**Figure 34 : stratégies de traitement du groupe III selon MMT95**



**Figure 35 : étapes du traitement des RMS [97]**

## IX- La survie et les facteurs pronostiques

Le pronostic des patients atteints de RMS dépend de nombreux facteurs. Les facteurs pronostiques favorables incluent le types histologique embryonnaires / botryoïde, sites tumoraux primaires en orbite et région non paraméningée de la tête -cou et des organes génito-urinaires à l'exclusion des régions vessie / prostate, absence de métastases à distance et ablation complète de la tumeur au moment du diagnostic, taille de la tumeur inférieure ou égale à 5 cm, âge moins de 10 ans au moment du diagnostic ou de rechute.[104 ,120]

Une étude comparative de 2600 cas de RMS adulte et pédiatrique obtenus à partir des registres des bases de données de la surveillance épidémiologique et résultats finaux (SEER) des Etats-Unis dans la période 1973 et 2005 à montrer que les enfants atteints de RMS embryonnaire avaient un meilleur pronostic avec une survie estimée à 69% contre 47% pour la RMS alvéolaire et 47% pour la RMS pléomorphe. les enfants / adolescents présentant une maladie localisée avaient un meilleur pronostic avec taux de survie à 5 ans estimée à 82% comparée à ceux avec une atteinte régionale (68%) et les atteinte à distance (32%) ( $p < 0.0001$ ). Ceux avec les tumeurs primitives dans les sites favorables avaient une meilleure survie à 5 ans (74%) que ceux ayant des tumeurs dans des sites défavorables (53%). Sexe et la race n'a aucune influence sur la survie. Enfants (0 à 12 ans) avait nettement des résultats mieux que les adolescents (13 à 19 ans) avec une survie à 5 ans de 67% contre 45%, respectivement ( $P < 0.0001$ ) [14] dans la même étude Les caractéristiques cliniques connues significatifs pour le pronostiques des patients pédiatriques atteints de RMS ont été testés chez des adultes, les patients adultes en étaient divisé en quatre groupes d'âge, avec constatation d'une diminution progressive des courbes de survie avec le vieillissement. Les estimations de survie à 5 ans étaient de 36% chez les jeunes adultes, 29% pour l'âge moyen, 17% pour les personnes âgées et 11% pour patients gériatriques ( $P < 0.0001$ ). [14]

Les résultats chez les adultes atteints de RMS étaient nettement moins bons que chez les enfants, les tumeurs étaient plus susceptibles de se trouver à un site défavorable avec un Taux de survie à 5 ans 27% contre 61% respectivement [14]

Le statut des ganglions lymphatiques positifs est un facteur de mauvais pronostic sur la survie sans échec et la survie globale [119]

**b- Résultats de notre série :**

En comparant nos résultats à ceux des autres études, on remarque que les meilleurs taux de patients vivants s'affichent, aussi bien dans notre étude que dans les autres, pour la localisation orbitaire et génito-urinaire non vessie prostate. Cela revient au fait que ces deux localisations sont de bon pronostic d'après la littérature. Pour les autres localisations (tronc, voie biliaire, pelvis...), notre étude a marqué un plus grand nombre de vivant par rapport à celui décrit dans les autres études, on peut expliquer ces résultats par le nombre important des abandons de traitement et de rechutes.

Le taux de survie pour la localisation membres et celle au niveau vessie et prostate était faible aussi bien dans notre étude que dans les autres, ceci est expliqué par le fait que ces localisation est connue d'ailleurs pour son mauvais pronostic.

Aussi bien dans la littérature que dans notre étude l'âge et le stade étaient des facteurs pronostic affectant la survie globale des enfants ( $p= 0.004$ ,  $p=0.001$  respectivement), aussi bien que la réponse à la chimiothérapie et la Propagation lymphatique était des facteur pronostic affectant la survie globale de tous les patients ( $p= 0,001$ )

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative en terme de survie globale et le site tumoral ( $p=0.009$ ) et le type histologique ( $p=0.6$ ) contrairement aux données de la littérature. Ceci est expliqué par la faible taille de notre échantillon

# CONCLUSION

La survie des rhabdomyosarcomes chez les adultes était pire que celle des enfants atteints de tumeurs similaires. La standardisation des traitements pour la population adulte est nécessaire car peut-être de nouveaux traitements spécifique pour ce groupe.

la majorité des patients arrivent à un stade avancé de la maladie (38% stade III et 38% stade IV). Ce qui suggère un travail à faire au niveau des moyens diagnostiques.

- l'exérèse chirurgicale complète n'a pu être que chez 28% des cas souvent à cause du stade avancé de la tumeur ou de la non accessibilité tumorale pour le chirurgien, ce qui impose de travailler encore sur ce volet par l'amélioration de nos RCP et programmation à distance des actes chirurgicaux.

- La chimiothérapie est non codifiée sur le plan national pour pouvoir faire une comparaison avec les autres centres sur la base de l'utilisation su même schéma thérapeutique. Aussi, elle requiert de mettre tout en œuvre pour la disponibilité des drogues nécessaires.

- globalement les échecs thérapeutiques sont liés d'une part aux rechutes qui posent le problème du contrôle local pour lequel une collaboration multidisciplinaire est primordiale et d'autre part aux abandons de traitement, pour lesquels la stratégie actuelle préconisée est celle d'une prise en charge globale des patients incluant un soutien financier et moral, ainsi que le développement d'une stratégie de communication aussi bien avec le patient et sa famille qu'avec les membres de l'équipe médicale multidisciplinaire intervenant dans sa prise en charge.

De nouvelles options de traitement sont à l'étude principalement en pédiatrie et chez les jeunes adultes. L'immunothérapie est actuellement proposée en tant que

possibilité de traitement importante comprenant différentes techniques telles que la vaccination, la thérapie par les antigène et les points de contrôle immunitaires.

Même si nous comprenons mieux RMS, il reste encore des questions sans réponses. Les améliorations observées dans la population pédiatrique sont encourageantes, mais il reste nécessaire d'améliorer de meilleurs traitements pour adultes avec RMS.

# RESUME

## RESUME

Le RMS est le sarcome des tissus mous (STS) le plus courant chez les enfants, et moins fréquent chez l'adulte. Les résultats cliniques des adultes atteints de RMS sont moins bons que ceux des enfants. Dans cette étude, les caractéristiques cliniques et les résultats chez les patients adultes ont été évalués en comparaison par rapport aux cas pédiatriques. Patients et méthodes: Il s'agit d'une étude portant sur un seul établissement de l'hôpital universitaire Hassan II de Fès, au Maroc. Les données de 50 patients atteints de RMS traités dans notre établissement entre 2010 et 2017 ont été enregistrées et analysées rétrospectivement. Les caractéristiques de la tumeur des patients, le traitement et les résultats ont été évalués. Résultats: 29 enfants et 21 adultes ( $\geq 18$  ans) atteints de RMS ont été inscrits. RMS représente respectivement 3,18% et 0,2% de toutes les admissions en oncologie pédiatrique et adulte. L'âge médian est de 12,5 ans [1– 68]; 6 ans et 24 ans dans les cohortes pédiatrique et adulte respectivement. Le sex ratio est 2,84 avec une prédominance masculine dans les deux cohortes. Le site primaire le plus commun est la tête et le cou chez les enfants (41,38%) et les voies génito-urinaires chez les adultes (52,38%). La RMS embryonnaire est l'histologie la plus courante chez les enfants et les adultes (57,14% et 58,62%). La RMS pléomorphe survient généralement chez les adultes (28,57% contre 3,45%). 12 adultes avaient une maladie métastatique au moment de la présentation, contre 7 chez les enfants. La propagation lymphatique était présente chez 62% des patients (57,14% chez les adultes, 65% chez les enfants). La stadification pronostique selon l'IRSG définit 4 groupes de risque: risque élevé (57,1% contre 0%), risque moyen (19% contre 72,4%), risque faible (14,3% contre 13,7%) et très faible risque (9,5% contre 13,7%) chez les adultes et les enfants respectivement. Tous les patients ont été traités selon les protocoles pédiatriques.

Les adultes RMS pléomorphes ont été traités comme des STS. 88% des patients ont reçu une chimiothérapie, 54% une chirurgie et 24% une radiothérapie. Pour l'ensemble de la cohorte des patients, la médiane de la SG était de 16 mois (IC à 95%: 9,9–22,4). La survie était meilleure chez les patients pédiatriques présentant une survie sans maladie (SSM) à 4 ans (40% contre 20%,

$p = 0,001$ ) et une SG à 3 ans (53% contre 16%,  $p = 0,004$ ). L'âge, l'histologie, le site principal, le stade et le contrôle local avec la chirurgie et / ou la radiothérapie étaient des prédicteurs significatifs de la survie des enfants. Cependant, aucun facteur pronostique n'a été identifié dans le groupe des adultes.

Conclusions: Les adultes atteints de RMS ont un mauvais pronostic. Malgré un traitement multimodal comprenant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, de nouvelles approches sont nécessaires pour obtenir de meilleurs résultats chez les patients adultes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue sarcomas

(STS) of children, but less common in adults. Adults with RMS have a worse clinical outcome compared to children. In the present study, the clinical features and outcome of adult patients was assessed in comparison to pediatric cases. **Patients and methods:** This is a single-institution study from Hassan II university hospital from Fez, Morocco. Data from 50 patients with RMS treated at our Institution between 2010 and 2017 were retrospectively recorded and analyzed. Patient's and tumor characteristics, treatment and outcome were evaluated. **Results:** 29 children and 21 adults ( $\geq 18$  years) with RMS were enrolled. RMS represents 3.18% and 0.2% of all pediatric and adult oncology admissions respectively. The median age is 12.5 years [1– 68]; 6 years and 24 years in pediatric and adult cohort respectively. The sex ration= 2.84 with a male predominance in the two cohorts. The most common primary site is head and neck in children (41,38%) and genitourinary tract in adults (52,38%). Embryonal RMS is the most common histology in both pediatric and adult cases (57,14 % and 58,62%). Pleomorphic RMS typically occurs in adults (28,57% vs 3,45%). 12 adults had metastatic disease at presentation versus 7 in children.

Lymphatic spread was present in 62% of patients (57,14% in adults, 65% in children). Prognostic stadification according to IRSG defines 4 risk-groups: High risk (57,1% vs 0%), intermediate risk (19% vs 72,4%), low risk (14.3% vs 13,7%), and very low risk (9,5% vs 13,7%) in adults and children respectively. All patients were treated according to pediatric protocols. Adult pleomorphic RMS were treated like STS. 88% of patients received chemotherapy, 54% surgery and 24% radiotherapy.

For the whole patient cohort, the median OS is 16 months (95% CI: 9.9–22.4). Survival was better in pediatric patients with a 4-year DFS (40% vs 20%,  $p=0.001$ ) and 3-years OS (53% vs 16%,  $p=0.004$ ) . Age, histology, primary site, stage, and local control with surgery and/or radiation were significant predictors for survival in children. However, no prognostic factors have been identified in the adult group.

**Conclusions:** Adults with RMS have poor prognosis. Despite a multimodality treatment comprising surgery, radiation, and chemotherapy, new approaches are needed to achieve better outcomes in adult patients.

## ملخص

غرن العضل المخطط هو الأكثر شيوعاً عند الأطفال وأقل شيوعاً عند البالغين . النتائج السريرية للبالغين الذين يعانون من غرن العضل المخطط أسوأ من نتائج الأطفال . في هذه الدراسة تم تقييم الميزات والنتائج السريرية لدى المرضى البالغين بالمقارنة مع حالات الأطفال.

### المرضى وطرق التحليل:

عملنا هو وصف وتحليل ل 50 حالة من غرن العضل المخطط مأخوذة من قسمي أمراض السرطان للبالغين والأطفال بمستشفى الحسن الثاني بفاس ، عولجت بمنشآتنا بين عامي 2010 و 2017. تم تقييم خصائص الورم والعلاج ونتائجه لدى المرضى.

### النتائج :

تم تسجيل 29 حالة عند الأطفال أقل من 18 سنة و 21 حالة عند البالغين . يمثل غرن العضل المخطط 3,18% عند الأطفال و 0,2% عند البالغين من مجموع الأورام التي يتلقاها القسمان. معدل السن هو 12,5 سنة [1 – 68] ومعدل سن الأطفال والبالغين هو 6 و 24 سنة على التوالي ، نسبة الجنس هي 2,84 مع وجود أغلبية طفيفة للذكور في كلتا السلسلتين. الموضع الأساسي للورم الأكثر شيوعاً هو الرأس و الرقبة عند الأطفال (41.38 %) والجهاز التناسلي والبولي عند البالغين (52,38%). غرن العضل الجيني هو النسيج الأكثر شيوعاً عند الأطفال و البالغين (57.14 % و 58.62 %). أما النوع متعدد الشكل هو متواجد بنسبة أكثر عند البالغين (28.57 % مقابل 3.45 %). لوحظ انتشار المرض عند 12 مريض بالغ مقارنة ب7 أطفال . كان الانتشار اللمفاوي موجوداً في 62 % من المرضى (57.14 % عند البالغين ، و 65 % عند الأطفال). تصنيف المخاطر حسب IRSG عرف 4 مجموعات للمخاطر: مخاطر عالية (57.1 % مقابل 0 % ) ، مخاطر متوسطة (19 % مقابل 72.4 % ) ، مخاطر منخفضة (14.3 % مقابل 13.7 %) ومخاطر منخفضة جداً (9.5 % مقابل 13.7 %) عند البالغين والأطفال على التوالي. تم علاج جميع المرضى وفقاً لبروتوكولات الأطفال. المرضى أصحاب غرن العضل المخطط ذا النوع متعدد الشكل عولجوا كساركوما

الأنسجة الرخوة. تلقى 88 ٪ من المرضى العلاج الكيميائي ، وخضع 54 ٪ للعمليات الجراحية و 24 ٪ تلقوا العلاج الإشعاعي. كان معدل الحياة بالنسبة لكل المرضى 16 شهرا

(IC 95%: 9,9-22,4) . معدل الحياة كان أفضل عند مجموعة الأطفال حيث مثل معدل الحياة

بدون مرض لأربع سنوات 40% عند الأطفال مقابل 20 % عند البالغين (p =0,001) و معدل الحياة ل3 سنوات (53% مقابل 16% ، p = 0,004).

كان العمر ، والأنسجة ، والموقع الأساسي ، ، والسيطرة المحلية مع الجراحة و / أو العلاج

الإشعاعي تنبئ كبير من بقاء الطفل. ومع ذلك ، تم تحديد أي عوامل النذير في المجموعة الكبار.

سن المريض والنوعية النسيجية و موضع الورم والمرحلة المرضية ، والسيطرة المحلية مع الجراحة

و / أو العلاج الإشعاعي كانت من الأسباب التطويرية لبقاء الطفل على قيد الحياة ومع ذلك لم يتم تحديد أي أسباب تطويرية في مجموعة البالغين.

#### إستنتاج

البالغين الذين يعانون من غرن العضل المخطط لديهم تهديد أكثر لحياتهم. على الرغم من العلاج متعدد

الوسائط بما في ذلك الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي ، هناك حاجة إلى طرق جديدة لتحقيق نتائج أفضل عند المرضى البالغين.

# ANNEXE 1

---

**Fiche d'exploitation**

---

**IDENTITE:**

Nom et prénom :

Numéro de dossier :

Age :

Sexe : H

F

ville :

Tel :

Niveau scolaire : non encore scolarisé

Illettré

Primaire

Secondaire

Université

Niveau socio-économique : Bas

Moyen

Élevé

**ANTECEDENTS****Personnels :****Médicaux :**

La neurofibromatose type 1 : oui non

Le syndrome de Rubinstein-Taybi : oui non

Le syndrome de Wiedemann-Beckwith : oui non

Le syndrome de Costello : oui non

Le syndrome de Noonan : oui non

Le syndrome de nævus basique de Gorlin : oui non

Le syndrome de Li-Fraumeni : oui non

Rétinoblastome héréditaire : oui non

**Chirurgicaux :****Toxique :****Familiaux :****Mariage consanguin :** oui non



**Examen physique :****Examen général:**

GCS : ..... TA : ...../..... T°=..... FC : ..... FR : .....

Poids : .....Kg : .....DS

Taille : ..... cm : .....DS

PC : .....cm

Dysmorphie : oui non Non renseigné(NR)

Ictère : oui non NR

Conjonctif : normo colorée décolorée

**EXAMEN ORL : .....****Examen abdominal :**

Distension abdominal : oui non NR

CVC : oui non NR

Masse abdominal : oui non NR

Siège : .....

Dimensions : .....cm

Périmètre ombilical : .....cm

Hépatomégalie : oui non NR

Splénomégalie : oui non NR

Contact lombaire : oui non NR

Sensibilité abdominale : oui non NR

Ascite : oui non NR

Globe vésical : oui non NR

Dérivation urinaire : oui non

**TR : .....**Orifices herniaires : libres  hernie  siège : .....**Examen pleuro pulmonaire :**

Déformation thoracique : oui non NR

Masse : oui non NR

siège : ..... dimensions : .....

Détresse respiratoires : oui non NR

Syndrome d'épanchement liquidien : oui non NR

Syndrome d'épanchement aérien : oui non

**EXAMEN CARDIO VASCULAIRE :**

Pouls : régulier irrégulier NR

Souffle cardiaque : oui non NR

Turgescence spontané des veines jugulaires : oui non NR

OMI : oui non NR

**Examen neurologique :**

Déficit moteur : oui non NR

Déficit sensitif : oui non NR

Trouble sphinctérienne : oui non NR

ROT : présents et normaux vifs abolis NR

Paires crâniens : intacts atteinte d'un nerf crânien NR

**Examen ophtalmologique :**

Exophtalmie : oui non NR  
 Diplopie : oui non NR  
 Masse : oui non siége.....Taille.....

**Aires ganglionnaires :**

Libres ADP siége :.....

Examen cutané :.....

Examen articulaire :.....

Examen OGE :.....

**Reste de l'examen clinique :**.....

**RADIOLOGIE:**

1. radio thorax : oui non

Résultat :

2. Echographie : oui non

Résultat :

3 : TDM : oui non

Résultat :

4 : IRM : oui non

Résultats :

Taille :

Siège :

Retentissement sur l'appareil urinaire : oui non

Résultat :

Autres :

Biopsie : oui non

La date de biopsie :

Type de biopsie : Echoguidée oui non

Scannoguidée oui non

Chirurgical oui non

**Donnée histologique** : selon OMS 2002

Immunohistochimie :

Type histologique : rhabdomyosarcome

1- embryonnaire : classique

Botryoïde

A cellule fusiforme

Anaplasique

2-alvéolaire

3-Pleomorphe

4-Indéfferencie



**Evolution post opératoire**

-favorable

-Complications : oui non

Si oui laquelle :

**bilan post opératoire**

-TDM : oui non

La date :

Résultat :

- IRM :oui non

La date :

Résultat :

Résidu tumoral : oui non

Taille de résidu :.....cm

**3-Chimiothérapie adjuvante**

Date de début :

Protocole:

Nombre de cures :

**4-chimiothérapie palliative**

Date de début :

Protocole:

Nombre de cures :

**II-radiothérapie****1-radiothérapie adjuvante :**

Date de début :

Siège:

Dose :

Durée :

**2-radiothérapie exclusive :**

Date de début :

Siège :

Dose :

Durée :

**2-radiothérapie concomitante à :**

a- la chimiothérapie : oui non

Date de début :

Siège :

Dose : durée :

b- la chirurgie : oui non

**3-radiothérapie palliative :**

Date de début :

Siège :

Dose : durée :

**Evolution et suivi :**

Récidive :

Date de la récidive :

Siège de récidive :

CAT devant la récidive :

Abstention et surveillance : oui non

Chirurgie : oui non

Chimiothérapie : oui non

Radiothérapie : oui non

Associations : oui non

**Evolution :**

Rémission complète : oui non

Rémission partiel : oui non

Date de progression :

Date de dernière nouvelle :

Date de décès :

Patient perdue de vue : oui non

## Annexe 2 :

Tableau : Intergroup Rhabdomyosarcoma Group (IRSG) selon l'extension locale, l'atteinte ganglionnaire et l'opérabilité au diagnostic.

Groupe	Définition
I	Maladie localisée, résection microscopique, confinée au muscle ou à l'organe d'origine sans envahissement ganglionnaire.
II	Résection macroscopique totale mais résidu microscopique : Maladie régionale (dépassant le muscle ou l'organe d'origine) Complètement réséquée (a) ou avec atteinte ganglionnaire Complètement réséquée (b) Maladie régionale avec atteinte ganglionnaire, réséquée avec résidu microscopique(c).
III	Résection incomplète avec résidu macroscopique ou simple biopsie.
IV	Métastases à distance lors du diagnostic

## Annexe 3 :

**Tableau 2: Risque Stratifié pour les Nouveaux Patients adultes Atteints de RMS**

Risque	Stade	Groupe	Emplacement	Taille	Age	Histologie	Métastases	Ganglions
<b>Peu élevé A (D9602)</b>	1	I	favorable	a ou b	<21	EMB	M0	N0 ou N1 ou NX
	1	II	favorable	a ou b	<21	EMB	M0	N0 ou NX
	1	III	seulement l'orbite	a ou b	<21	EMB	M0	N0 ou NX
	2	I	défavorable	a	<21	EMB	M0	N0 ou NX
<b>Peu élevé B (D9602)</b>	1	II	favorable	a or b	<21	EMB	M0	N1
	1	III	seulement l'orbite	a or b	<21	EMB	M0	N1
	1	III	favorable (exclut l'orbite)	a or b	<21	EMB	M0	N0 ou N1 ou NX
	2	II	défavorable	a	<21	EMB	M0	N0 ou NX
	3	I or II	défavorable	a	<21	EMB	M0	N1
	3	I or II	défavorable	a	<21	EMB	M0	N0 ou N1 ou NX
<b>Intermédiaire (D9803)</b>	2	III	défavorable	a	<21	EMB	M0	N0 ou NX
	3	III	défavorable	a	<21	EMB	M0	N1
	3	III	défavorable	b	<21	EMB	M0	N0 ou N1 ou NX
	1 or 2 or 3	I or II or III	favorable ou défavorable	a ou b	<21	ALV	M0	N0 ou N1 ou NX
	4	IV	favorable ou défavorable	a ou b	<10	EMB	M1	N0 ou N1 ou NX
<b>Elevé (D9802)</b>	4	IV	favorable ou défavorable	a ou b	>=10	EMB	M1	N0 ou N1 ou NX
	4	IV	favorable ou défavorable	a ou b	<21	ALV	M1	N0 ou N1 ou NX

Définition des groupes de risque chez l'enfant						
Groupe de risque	Groupe de traitement	Histologie	stade post-chirurgical (IRSG)	Site	Ganglions régionaux	Taille et âge
Bas risque	A	RMS embryonnaire	I	Tous	N0	≤ 5 cm et <10 ans
Risque standard	B	RMS embryonnaire	I	Tous	N0	> 5 cm ou ≥ 10 ans
	C	RMS embryonnaire	II, III	orbite, tête –cou (non paraméningée) et non vésico-prostatique	N0	Tous
	D	RMS embryonnaire	II, III	tête –cou (paraméningée) ou vésicoprostatique, membre, autres	N0	≤ 5 cm et <10 ans
Haut risque	E	RMS embryonnaire	II, III	tête –cou (paraméningée) ou vésicoprostatique, membre, autres	N0	> 5 cm ou ≥ 10 ans
	F	RMS embryonnaire	II, III	Tous	N1	Tous
	G	RMS alvéolaire	I, II, III	Tous (sauf paratesticulaire)	N0	Tous
Très haut risque	H	RMS alvéolaire	I, II, III	tous	N1	Tous

## Annexe 4 :

Méthode RECIST	
Mesure	Plus long diamètre : somme des diamètres si plusieurs lésions
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes lésions
Réponse partielle (RP)	Diminution > ou = 30% avec absence de nouvelle lésion
Pas de changement ou maladie stable	Diminution < 30% ou augmentation < 20%
Maladie progressive (MP)	Augmentation $\geq$ 20% ou apparition de nouvelles lésions
Taux de réponses objectives	RC+RP (% avec intervalle de confiance)

**Annexe 5 :**

Stade	Emplacement	Statut T	Taille	Etat des ganglions	Métastases
<b>1</b>	Favorable: Orbite, tête et cou (non-Paraméningé), génito urinaire (non vesicoprostatique), voies biliaires	T1 ou T2	a ou b	NO, N1, ou NX	M0
<b>2</b>	Défavorable : vessie/prostate, extrémité, PM, autre (comprend le tronc, le rétropéritoine, etc.)	T1 ou T2	a	NO ou NX	M0
<b>3</b>	Défavorable: vessie/prostate, extrémité, PM, autre (comprend le tronc, le rétropéritoine, etc.)	T1 ou T2	a	N1	M0
			b	NO, N1, ou NX	M0
<b>4</b>	Favorable ou Défavorable	T1 ou T2	a ou b	NO , N1 ou NX	M1

# Annexe 6 : Le protocole MMT 2005

Low Risk Group	Localised non alveolar RMS, microscopically completely resected (IRS Group I), at all sites, and nodes negative and tumour size $\leq$ 5 cm and age < 10 years
----------------	--

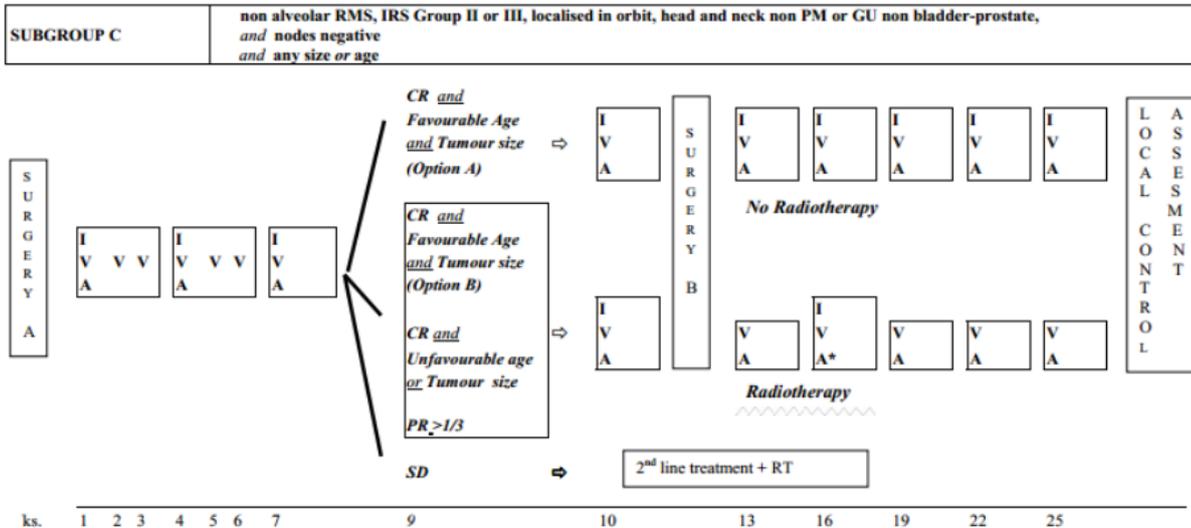
	V V V V	V V V V	V V V V	V V V V																		
Surgery	A	A	A	A	A	A	A	A	A													
Weeks	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Cycle no.	1	2	3	4	5	6	7	8														

V = Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection.  
 A = Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection.

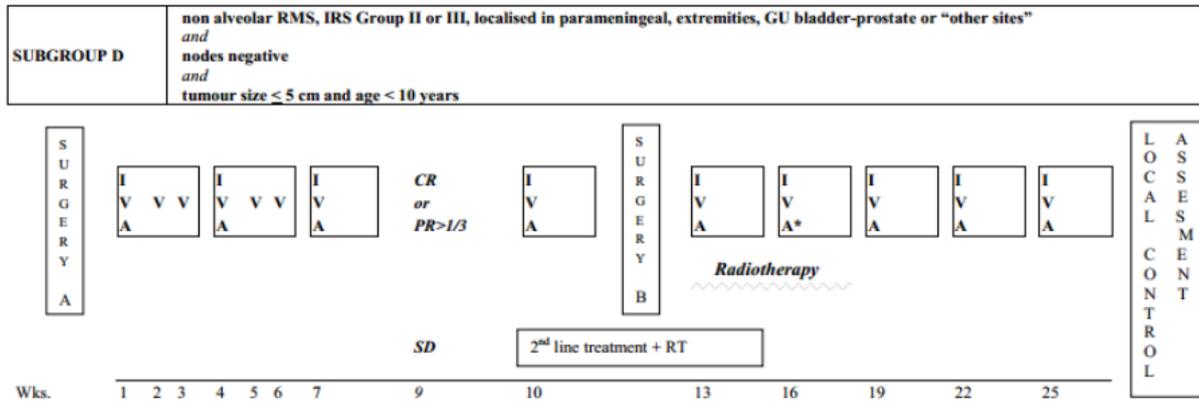
SUBGROUP B	Localised non alveolar RMS, microscopically completely resected (IRS Group I), at all sites, and nodes negative and tumour size > 5 cm or age $\geq$ 10 years
------------	---

Surgery	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>I</td></tr> <tr><td>V V V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>I</td></tr> <tr><td>V V V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>I</td></tr> <tr><td>V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>I</td></tr> <tr><td>V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; text-align: center; width: 40px; height: 40px;"> <tr><td>V</td></tr> <tr><td>A</td></tr> </table>	I	V V V	A	I	V V V	A	I	V	A	I	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A
I																							
V V V																							
A																							
I																							
V V V																							
A																							
I																							
V																							
A																							
I																							
V																							
A																							
V																							
A																							
V																							
A																							
V																							
A																							
V																							
A																							
V																							
A																							
Weeks.	1 2 3    4 5 6    7    10    13    16    19    22    25																						

- I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m<sup>2</sup>).
- V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for total of seven consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.

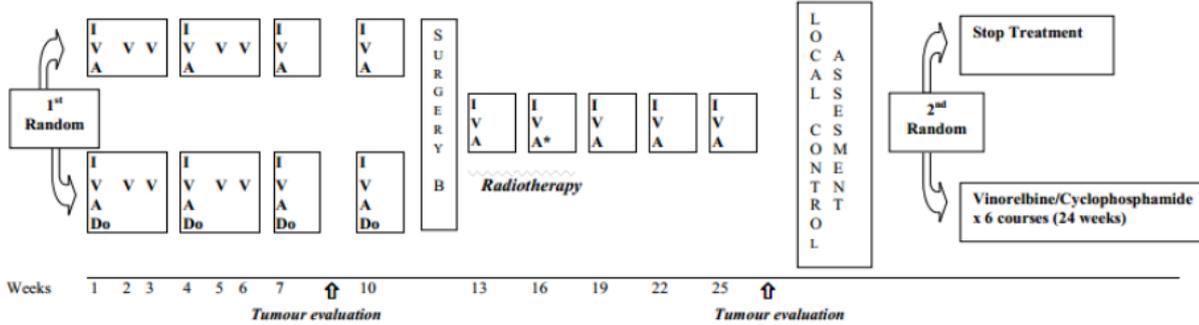


I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO/course = 6 g/m<sup>2</sup>).  
 V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (max. single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.  
 A Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.  
 \* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.



I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m<sup>2</sup>).  
 V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (max. single dose=2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.  
 A Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose = 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.  
 \* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.

<b>SUBGROUP E</b>	non alveolar RMS, IRS Group II or III, localised in parameningeal, extremities, GU bladder-prostate or "other sites" and nodes negative, and tumour size > 5 cm or unfavourable age ≥ 10 year
<b>SUBGROUP F</b>	non alveolar RMS, IRS Group I or II or III, any site and nodes positive, and any tumour size or age
<b>SUBGROUP G</b>	alveolar RMS, and any IRS Group I or II or III, and any site and nodes negative, and any tumour size or age



I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO/course = 6 g/m<sup>2</sup>).  
 V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (max. single dose=2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.  
 A Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose = 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course of treatment.  
 Do Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> given as a 4-hour i.v. infusion daily on days 1 & 2 for courses 1-4 of treatment (total dose per course = 60 mg/m<sup>2</sup>).  
 \* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 3<sup>rd</sup> ed. St Louis: Mosby-year Book; 1995
- [2] la situation du cancer en france en 2010 collection rapports et synthèses; 2010. P. 193–5 Boulogne–Billancourt
- [3] **Zafad S, M. Harif, S. Benchekroun et collaborateurs.**  
Les rhabdomyosarcome de l'enfant. Esp. Médicale. 2002 ; 9(80) : 96–98
- [4] **Sommelet D, Pinkerton R, Brunat–Mentigny M, Farsi F *et al.*** Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of rhabdomyosarcoma (RMS) and other soft tissue sarcoma in children. Federation of the French Cancer Centers. French Society of Pediatric Oncology. *Bull Cancer* 1998 ; 85 : 1015–42
- [5] Ferrari A ,Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adult . A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003;98:571–580
- [6] **Pizzo, Philip A., Poplack, David G.** Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. *Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th Edition* 2006 :971–996
- [7] **Daniela Egas–Bejar, Winston W Huh.** Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives
- [8] **Guido Pastore, Rafael Peris–Bonet, Modesto Carli et al.**  
Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978–1997):Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *E.J.C* 2006; 42:2136–2149
- [9] **Ferrari A ,Dileo P, Casanova M, et al.** Rhabdomyosarcoma in adult . A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003;98:571–580
- [10] **Thèse de Chagdali A.** les tumeurs mésoenchymateuses malignes de l'enfant. A propos de 34 cas : expérience du service d'Hémo–oncologie pédiatrique de l'Hôpital d'enfant de rabat.  
Soutenue le 28/1/1993
- [11] **Hessissen L, Kanouni L, Kili A, Nachef MN, El Khorassani M, Benjaafar N, Khattab M, El Gueddari Bel K.** Pediatric rhabdomyosarcoma in Morocco. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 25–28

- [12] **Thèse de Habibi L.** Etude du rhabdomyosarcome chez l'enfant dans le service d'oncologie et hématologie pédiatrique de marrakech Soutenue le 20/06/2017
- [13] **Simon JH, Paulino AC, Ritchie JM, et al.** Presentation, prognostic factors and patterns of failure in adult rhabdomyosarcoma. 2003; 1-7.
- [14] **Iyad Sultan, Ibrahim Qaddoumi, Sameer Yaser, Carlos Rodriguez-Galindo, and Andrea Ferrari.** Comparing Adult and Pediatric Rhabdomyosarcoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1973 to 2005: An Analysis of 2,600 Patients
- [15] **Stiller CA, McKinney PA, Bunch KJ, et al.** Childhood cancer and ethnic groups in Britain: a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. Br J Cancer 1991
- [16] **Sarah N Dumont, Dejka M Araujo, Mark F Munsell, et al.** Management and outcome of 239 adolescent and adult rhabdomyosarcoma patients from 1957 through 2003
- [17] **B. J. BROWN & A. O. OLUWASOLA.** Childhood rhabdomyosarcoma in Ibadan, Nigeria: 1984-2003. Annals of Tropical Paediatrics. 2006 ; 26 : 349-355
- [18] **Hajime Hosoi · Satoshi Teramukai, et al.** A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan
- [19] **Hessissen L, Kanouni L, Kili A, Nachef MN, El Khorassani M, Benjaafar N, Khattab M, El Gueddari Bel K.** Pediatric rhabdomyosarcoma in Morocco. Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 25-28
- [20] **Grufferman S et al.** Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(4):1271-6
- [21] **Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FM, et al.** Parents use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. Cancer Causes Control 1993; 4:217-224

- [22] **Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A, et al.** Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee (representing the Children's Cancer Study Group, the Pediatric Oncology Group, the United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Pediatric Intergroup Statistical Center). *Med Pediatr Oncol* 1988; 16:339.
- [23] **Hennekam RC.** Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet* 2003; 117C:42–8.
- [24] **Miller RW, Rubinstein JH.** Tumors in Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56:112–5.
- [25] **Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al.** Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Pediatr* 2004; 144:666–668.
- [26] **P. Philippe–Chomette D, Orbach Y, Aigrain et collaborateurs.** Rhabdomyosarcomes du sinus urogénital de l'enfant. *Annales d'urologie* 2006 ; 40 : 280–296
- [27] **Molennar et al 1985 ; Kumar et al 2000 ; Wexler et al 2006**
- [28] **M.karanian , JM.Coindre .** quatrième édition de la classification OMS des tumeurs des tissu mous 2013.
- [29] **M. Von Mehren , R.Lor Randell, et al.** soft tissue sarcoma 2017.
- [30] **Tsokos,M.G., Webber,B.L., Parham,D.M., Wesley,R.A., Miser,A.,Miser,J.S., Etcubanas,E., Kinsella,T., Grayson,J., Glatstein,E .**Rhabdomyosarcoma. A new classification scheme related to prognosis.*Arch. Pathol. Lab Med.* 116, 847–855. (1992).
- [31] **Furlong MA, Mentzel T, Fanburg–Smith JC.** "Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adult: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle specific markers" *Mod Pathol*; 2001; 14;
- [32].**Gaffney EF, PA Dervan, CD Fletcher.** rhabdomyosarcome Pléomorphes à l'âge adulte. Analyse de 11 cas avec définition de critères de diagnostic. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 601–609.
- [33].**Stock N, Chibon F, Binh MBN, et al.** rhabdomyosarcome Type adulte: analyse de 57 cas avec description clinicopathologique, identification de 3 schémas morphologiques et pronostic. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1850–1859

- [34]– **Pollock L, Rampling D, Greenwald E, Malon M.** " Desmin expression in rhabdomyosarcoma: influence of the desmin clone and immunohistochemical method" *J Clin Pathol*; 1995; 48; 6: 535–538.
- [35] **Dias P, Chen B, Dilday B, Palmer H, Hosoi H, Singh S, Li X, Thompson J et al.** " Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass". *Am J Pathol*; 2000; 156; 2: 399–408.
- [36]– **Kumar S, Perlman E, Harris CA, Raffeld M, Tsokos M.** " Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues" *Mod Pathol*; 2000; 13; 9: 988–993.
- [37]– **Pinto A, Tallini G, Novak RW, Bowen T, Parham DM.** "Undifferentiated rhabdomyosarcoma with lymphoid phenotype expression" *Med Pediatr Oncol*; 1997; 28; 3: 165–170.
- [38]– **Koyabashi M, Sjöberg G, Söderhäll S, Lendhal U, Sandstedt B, Seiersen I.** " Pediatric rhabdomyosarcomas express the intermediate filament nestin" *Pediatr Res*; 1998; 43; 3: 386– 392
- [39] **Chantal Kalifa, Odile Oberlin, François Pein, Olivier Hartmann, Jean Lemerle.** *Cancer de l'enfant* , 2008
- [40] **Scrabble,H., Witte,D., Shimada,H., Seemayer,T., Sheng,W.W., Soukup,S., Koufos,A., Houghton,P., Lampkin,B., and Cavenee,W.** Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes. Cancer* 1, 23–35. (1989).
- [41] **Winqvist,R., Mannermaa,A., Alavaikko,M., Blanco,G., Taskinen,P.J., Kiviniemi,H., Newsham,I., and Cavenee,W.** Refinement of regional loss of heterozygosity for chromosome 11p15.5 in human breast tumors. *Cancer Res.* 53, 4486–4488. (1993).
- [42] **Anderson,J., Gordon,A., McManus,A., Shipley,J., and Pritchard Jones,K.** Disruption of imprinted genes at chromosome region 11p15.5 in paediatric rhabdomyosarcoma. *Neoplasia.* 1, 340–348. (1999a).
- [43] **Werner,H. and Le Roith D.** The insulin like growth factor receptor signaling pathways are important for tumorigenesis and inhibition of apoptosis. *Crit Rev. Oncog.* 8, 7–92. (1997).

- [44] Zhan,S., Shapiro,D.N., and Helman,L.J. Activation of an imprinted allele of the insulin like growth factorII gene implicated in rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Invest* 94, 445–448. (1994).
- [45]Williamson,D., Missiaglia,E., de,R.A., Pierron,G., Thuille,B., Palenzuela,G., Thway,K., Orbach,D., Lae,M., Freneaux,P., Pritchard Jones,K., Oberlin,O., Shipley,J., and Delattre,O. Fusion gene negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 28,2151–2158.(2010).
- [46] Hayashi,Y., Inaba,T., Hanada,R., and Yamamoto,K. Translocation 2;8 in a congenital rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet.Cytogenet.* 30, 343–345. (1988).
- [47] Ho,R.H., Johnson,J., Dev,V.G., and Whitlock,J.A. A novel t(2;20)(q35;p12) in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet.Cytogenet.* 151, 73–77. (2004).
- [48] Hosoi,H., Kakazu,N et al, A novel PAX3 rearrangement in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet.Cytogenet.* 189, 98–104. (2009).
- [49] Davis,A.M., Bell,R.S., and Goodwin,P.J. TurcCarel,C., Lizard Nacol,S., Justrabo,E., Favrot,M., Philip,T., and Tabone,E. Consistent chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet.Cytogenet.*19,361–362. (1986)
- [50] Barr,F.G., Galili,N., Holick,J., Biegel,J.A., Rovera,G., and Emanuel,B.S. Rearrangement of the PAX3 paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nat. Genet.* 3, 113–117. (1993).
- [51] Biegel,J.A., Meek,R.S., Parmiter,A.H., Conard,K., and Emanuel,B.S. (1991). Chromosomal translocation t(1;13)(p36;q14) in a case of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes. Cancer* 3, 483–484.
- [52] Davis,A.M.,Bell,R.S.,andGoodwin,P.J. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J. Clin. Oncol.* 12, 423–431. (1994a).
- [53] Barr,F.G., Qualman,S.J., Macris,M.H., Melnyk,N., Lawlor,E.R., Strzelecki,D.M., Triche,T.J., Bridge,J.A., and Sorensen,P.H. Genetic heterogeneity in the alveolar rhabdomyosarcoma subset without typical gene fusions. *Cancer Res.* 62, 4704–4710. (2002).

- [54] **Wachtel,M., Dettling,M., Koscielniak,E., Stegmaier,S., Treuner,J., Simon Klingenstein,K., Buhlmann,P., Niggli,F.K., and Schafer,B.W.** Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2)(q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1. *Cancer Res.* 64, 5539–5545.(2004).
- [55] **Sumegi,J., Streblow,R., Frayer,R.W., Dal,C.P., Rosenberg,A., MeloniEhrig,A., and Bridge,J.A.** Recurrent t(2;2) and t(2;8) translocations in rhabdomyosarcoma without the canonical PAX FOXO1 fuse PAX3 to members of the nuclear receptor transcriptional coactivator family. *Genes Chromosomes. Cancer* 49, 224–236. (2010).
- [56] **Liu,J., Guzman,M.A., Pezanowski,D., Patel,D., Hauptman,J., Keisling,M., Hou,S.J., Papenhausen,P.R., Pascasio,J.M., Punnett,H.H., Halligan,G.E., and de Chadarevian,J.P.** FOXO1FGFR1 fusion and amplification in a solid variant of alveolar rhabdomyosarcoma. *Mod.Pathol.* 24, 1327–1335. (2011).
- [57] **Epstein,J.A., Lam,P., Jepeal,L., Maas,R.L., and Shapiro,D.N.** Pax3 inhibits myogenic differentiation of cultured myoblast cells. *J. Biol. Chem.* 270, 11719–11722. (1995)
- [58] **Scheidler,S., Fredericks,W.J., Rauscher,F.J., III, Barr,F.G., and Vogt,P.K.** The hybrid PAX3–FKHR fusion protein of alveolar rhabdomyosarcoma transforms fibroblasts in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 93, 9805–9809. (1996).
- [59] **Hollenbach,A.D., Sublett,J.E., McPherson,C.J., and Grosveld,G.** The Pax3–FKHR oncoprotein is unresponsive to the Pax3–associated repressor hDaxx. *EMBO J.* 18, 3702–3711. (1999).
- [60] **Margue,C.M., Bernasconi,M., Barr,F.G., and Schafer,B.W.** Transcriptional modulation of the anti–apoptotic protein BCLXL by the paired box transcription factors PAX3 and PAX3/FKHR. *Oncogene* 19, 2921–2929. (2000).
- [61] **Anderson,J., Ramsay,A., Gould,S., and Pritchard Jones,K.** PAX3–FKHR induces morphological change and enhances cellular proliferation and invasion in rhabdomyosarcoma. *Am. J. Pathol.* 159, 1089–1096. (2001).
- [62] **Wang,W., Slevin,M., Kumar,S., and Kumar,P.** The cooperative transforming effects of PAX3–FKHR and IGF–II on mouse myoblasts. *Int. J. Oncol.* 27, 1087–1096. (2005).

- [63] **Miller,P.J. and Hollenbach,A.D.** The oncogenic fusion protein Pax3–FKHR has a greater post– translational stability relative to Pax3 during early myogenesis. *Biochim.Biophys.Acta* 1770, 1450–1458. (2007).
- [64] **Roeb,W., Boyer,A., Cavenee,W.K., and Arden,K.C.** Guilt by association: PAX3–FOXO1 regulates gene expression through selective destabilization of the EGR1 transcription factor. *Cell Cycle* 7, 837–841. (2008)
- [65] **Keller,C., Arenkiel,B.R., Coffin,C.M., El–Bardeesy,N., DePinho,R.A., and Capecchi,M.R.** Alveolar rhabdomyosarcomas in conditional Pax3:Fkhr mice: cooperativity of Ink4a/ARF and Trp53 loss of function. *Genes Dev.* 18, 2614–2626. (2004).
- [66] **Lagutina,I., Conway,S.J., Sublett,J., and Grosveld,G.C.** Pax3–FKHR knock–in mice show developmental aberrations but do not develop tumors. *Mol. Cell Biol.* 22, 7204–7216. (2002).
- [67] **Sherr,C.J.** Principles of tumor suppression. *Cell* 116, 235–246. (2004).
- [68] **Kruse,J.P. and Gu,W.** Modes of p53 regulation. *Cell* 137, 609–622. (2009).
- [69] **Wade,M., Wang,Y.V., and Wahl,G.M.** The p53 orchestra: Mdm2 and Mdmx set the tone. *Trends Cell Biol.* 20, 299–309. (2010).
- [70] **Maki RG.** Pediatric sarcomas occurring in adults. *J Surg Oncol.*2008;97(4):360–368.
- [71] **Rubin BP, Nishijo K, Chen HI, et al.** Evidence for an unanticipated relationship between undifferentiated pleomorphic sarcoma and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell.* 2011;19(2):177–191.
- [72] **Tsumura H, Yoshida T, Saito H, Imanaka–Yoshida K, Suzuki N.** Cooperation of oncogenic K–ras and p53 deficiency in pleomorphic rhabdomyosarcoma development in adult mice. *Oncogene.* 2006;25(59): 7673–7679
- [73] **Sherr,C.J.**(2004).Principlesof tumor suppression. *Cell* 116, 235–246
- [74] **Kruse,J.P. and Gu,W.** (2009). Modes of p53 regulation. *Cell* 137, 609 622.
- [75] **Kusafuka,T., Fukuzawa,M., Oue,T.,Komoto,Y Yoneda,A and Okada,A.** (1997). Mutation analysis of p53 gene in childhood malignant solid tumors. *J. Pediatr. Surg.* 32, 1175 1180.

- [76] Keleti,J., Quezado,M.M., Abaza,M.M., Raffeld,M., and Tsokos,M. (1996). The MDM2 oncoprotein is overexpressed in rhabdomyosarcoma cell lines and stabilizes wild-type p53 protein. *Am. J. Pathol.* 149, 143-151
- [77] Sherr,C.J. Cancer cell cycles. *Science* 274, 1672–1677. (1996).
- [78] Sherr,C.J. and Weber,J.D. The ARF/p53 pathway.*Curr.Opin. Genet. Dev.* 10, 94–99. (2000).
- [79] Westermarck,U.K., Wilhelm,M., Frenzel,A., and Henriksson,M.A. The MYCN oncogene and differentiation in neuroblastoma.*Semin. Cancer Biol.* 21, 256–266. (2011).
- [80] Dias,P., Kumar,P., Marsden,H.B., Gattamaneni,H.R., Heighway,J., and Kumar,S. N-myc gene is amplified in alveolar rhabdomyosarcomas (RMS) but not in embryonal RMS. *Int. J. Cancer* 45, 593–596. (1990).
- [81] Driman,D., Thorner,P.S., Greenberg,M.L., Chilton–MacNeill,S., and Squire,J. MYCN gene amplification in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 73, 2231–2237. (1994).
- [82] Pandita,A., Zielenska,M., Thorner,P., Bayani,J., Godbout,R., Greenberg,M., and Squire,J.A. Application of comparative genomic hybridization, spectral karyotyping, and microarray analysis in the identification of subtype-specific patterns of genomic changes in rhabdomyosarcoma. *Neoplasia*. 1, 262–275. (1999)
- [83] Hachitanda,Y., Toyoshima,S., Akazawa,K., and Tsuneyoshi,M. N-myc gene amplification in rhabdomyosarcoma detected by fluorescence in situ hybridization: its correlation with histologic features. *Mod. Pathol.* 11, 1222–1227 (1998).
- [84] alessandra f nascimento . Rhabdomyosarcomas in adults: classification and differential diagnosis 544 (2008)
- [85] Diamond DA, Breitfeld PP., Bur M., gang D. melanotic neuroectodermal tumor of infancy: an important mimicker of paratesticular rhabdomyosarcoma. *J Urol*; 1992; 147; 3: 673–675.
- [86] Christophe Bergeron, Dominique Ranchere–Vince, Perrine Berard–Marec. Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant. *Bulletin de cancer*. 2002 Janvier; 89 (1): 108–112

- [87] Khadija Arjmandi, Parvaneh Vossough, Ali Bashardoust ,Mohammad Faranoush.Survival rate of children with rhabdomyosarcoma and prognostic factor. *World J Pediatr* 2007;3:36–40
- [88] Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, et al. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2123–39.
- [89]. Karcioğlu ZA, Hadjistilianou D, Rozans M, et al. Orbital rhabdomyosarcoma. *Cancer Contr* 2004;11:328–33.
- [90] Pappo AS, Meza JL, Donaldson SS, et al. Treatment of localized nonorbital, nonparameningeal head and neck rhabdomyosarcoma: Lessons learned from intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV. *J Clin Oncol* 2003;21:638–45.
- [91] Walterhouse DO, Pappo AS, Baker KS, et al. Rhabdomyosarcoma of the parotid region occurring in childhood and adolescence. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 2001; 92:3135–46.
- [92] Roshni Dasgupta, MD, MPH,a David A. Rodeberg, MD . Update on rhabdomyosarcoma 74 (2012)
- [93] D'Andon .A, Hartmann. O, Vassal. G. Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles. Institut Gustave Roussy. 2003 mai :1–14
- [94] Lanzkowsky.P, M.B.,Ch.B., Sc.D. and collaborators. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* third edition : 527–553
- [95] Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study–I. A final report. *Cancer* 1988;61:209–220.
- [96]. Lawrence W, Jr., Anderson JR, Gehan EA, et al. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's cancer study group. Pediatric oncology group. *Cancer* 1997;80:1165–1170.
- [97] Anne d'Andon ;Olivier Hartmann;Gilles Vassal;Odile Oberlin.Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles.2003
- [98]. P. Philippe–Chomette , D.O., H. Brisse , Y. Aigrain , D. Berrebic,A. El Ghoneimi Rhabdomyosarcomes du sinus urogénital de l'enfant. *Annales d'urologie*, 2006. 40: p. 280–296.

- [99] Giovanni Cecchetto, Gianni Bisogno, Federica De Corti, Patrizia Dall'Igna et al. Biopsy or Debulking Surgery as Initial Surgery for Locally Advanced Rhabdomyosarcomas in Children? The Experience of the Italian Cooperative Group Studies Cancer 2007; 110:2561-7.
- [100] American Cancer Society:  
"How is rhabdomyosarcoma staged?" in  
[http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_3X\\_How\\_is\\_rhabdomyosarcoma\\_staged\\_53.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_rhabdomyosarcoma_staged_53.asp)
- [101]. Tefft M, Lindberg RD, Gehan EA. Radiation therapy combined with systemic chemotherapy of rhabdomyosarcoma in children: Local control in patients enrolled in the Intergroup rhabdomyosarcoma Study. Natl Cancer Inst Monogr 1981;56:75-81.
- [102] Wharam MD, Hanfelt JJ, Tefft MC, et al. Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: Local failure risk for Clinical Group III patients on Intergroup rhabdomyosarcoma study II. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:797-804.
- [103] Mandell L, Ghavimi F, Peretz T, et al. Radiocurability of microscopic disease in childhood rhabdomyosarcoma with radiation doses less than 4,000 cGy. J Clin Oncol 1990;8:1536-42
- [104] Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup rhabdomyosarcoma study V. J Pediatr Hematol/Oncol 2001;23:215-20.
- [105] Eaton BR, McDonald MW, Kim S, et al. Radiation therapy target volume reduction in pediatric rhabdomyosarcoma: implications for patterns of disease recurrence and overall survival. Cancer. 2013;119(8): 1578-1585.
- [106] C. Haie-Medera,\*, R. Mazerona, H. Martellib, O. Oberlinc , Place de la curiethérapie dans les rhabdomyosarcomes pédiatriques (2013)
- [107] JoernTreuner et al, EpSSG RMS2005 Protocol(2008)
- [108] Sultan I, Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1285-1301.

- [109] Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol* 2009;27:5182–5188
- [110] Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1312–13
- [111] Arndt CAS, Hawkins DS, Meyer WH, et al. Comparison of results of a pilot study of alternating vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:33–36.
- [112] Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, et al. Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016;34:117–122
- [113] Dharmarajan KV, Wexler LH, Wolden SL. Concurrent radiation with irinotecan and carboplatin in intermediate- and high-risk rhabdomyosarcoma: a report on toxicity and efficacy from a prospective pilot phase II study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:242–247.
- [114] Ferrari A, Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003;98:571–580
- [115] Little DJ, Ballo MT, Zagars GK, et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer* 2002;95:377–388
- [116] Simon JH, Paulino AC, Ritchie JM, et al. Presentation, prognostic factors and patterns of failure in adult rhabdomyosarcoma. *Sarcoma* 2003;7:1–7

- [117] Esnaola NF, Rubin BP, Baldini EH, et al. Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma. *Ann Surg* 2001;234:215–223.
- [118] Ogilvie CM, Crawford EA, Slotcavage RL, et al. Treatment of adult rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:128–131.
- [119] Meza JL, Anderson J, Pappo AS, et al. Children's Oncology Group. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: The children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3844–51
- [120] Mattke AC, Bailey EJ, Schuck A, et al. Does the time–point of relapse influence outcome in pediatric rhabdomyosarcomas *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:772–6.
- [121] Suman Malempati, and Douglas S. Hawkins, Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft–Tissue Sarcoma Committee Experience and Rationale for Current COG Studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012
- [122] Xiaoli Ma, Don sheng Huang, Weighing Zhao, Liming Sun, Hao Xiong, Yi Zhang, Mei Jin, Dawei Zhang, Cheng Huang, Huanmin Wang, Weiping Zhang, Ning Sun, Lejian He, Jingyan Tang. Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a ten–year retrospective multicenter study *Int J ClinExp Med* 2015;8(10):17196–17205
- [123] William M. Crist, James R. Anderson, Jane L. Meza et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study–IV: Results for Patients With Nonmetastatic Disease. *J Clin Oncol* 2001 ; 19:3091–3102.
- [124] Baker KS, Anderson JR, Link MP, et al., Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000; 18:2427–2434.

- [125] Brenda J. Weigel, Elizabeth Lyden, James R. Anderson, William H. Meyer, David M. Parham, David A. Rodeberg, Jeff M. Michalski, Douglas S. Hawkins, and Carola A.S. Arndt, Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group, *Journal of clinical oncology*, page 105, Janvier 2016
- [126] Flamant F, Rodary C, Voute PA, Otten J. Primary treatment of rhabdomyosarcoma in children : trial of the international society of pediatric oncology (SIOP) preliminary results. *Radiotherapy and oncology* 1985 ; 3 :227-36.
- [127] Oberlin O, Rodry C, Torbey PH, Voute P et al. Effectiveness of the SIOP conservative approach for the treatment of localized rhabdomyosarcomas. [Abstract] *Med Pediatr Oncol* 1994 ; 23 :171 (0-7)
- [128] Otten J, Flamant F, Rodry C, Brunat-Mentigny M et al. Treatment of rhabdomyosarcoma and other malignant mesenchymal tumors of childhood with ifosfamide+vincristine+dactinomycin (IVA) as front-line therapy (a SIOP study). *Cancer Chemother Pharmacol* 1989 ; 24 (suppl.1) : S30.
- [129] Rousseau P, Flamant F, Quintana E et al. Primary chemotherapy in rhabdomyosarcomas and other malignant mesenchymal tumors of the orbit : results of the international society of pediatric oncology MMT 84 study. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 516-21
- [130] Michael C.G. Stevens, Annie Rey, Nathalie Bouvet et al., Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89 *J Clin Oncol* 2005 ; 23:2618-2628.
- [131] INC Essais Cliniques: "Registre des essais cliniques en cancérologie"  
[http://www.ecancer.fr/v1/index.php?option=com\\_etudecliniquev2&Itemid=738&task=detailec1&idec=170&lang=1&vers=1](http://www.ecancer.fr/v1/index.php?option=com_etudecliniquev2&Itemid=738&task=detailec1&idec=170&lang=1&vers=1)
- [132] William G. Hawkins et al. Clinicopathologic Analysis of Patients with Adult Rhabdomyosarcoma. *cancer* February 15, 2001

