

 ISSN NO. 2320-5407	Journal Homepage: -www.journalijar.com INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR) Article DOI:10.21474/IJAR01/13797 DOI URL: http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/13797	 INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR) ISSN 2320-5407 Journal Homepage: http://www.journalijar.com Journal DOI:10.21474/IJAR01
---	--	---

RESEARCH ARTICLE

LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEURO ENDOCRINES DU COL UTÉRIN : À PROPOS D'UN CAS ET UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

ZenabAlami^{1,2}, Sara Amrani Joutei^{1,2}, Samiya Mhirech^{1,2}, Amina Bouziane^{1,2}, M. Yessoufou^{1,2}, Wissal Hassani^{1,2}, FatimaZahrae Farhane^{1,2} and Touria Bouhafa^{1,2}

1. Faculté De Médecine Et De Pharmacie De FES, Université Sidi Mohammed Ben-Abdellah, Maroc.
2. Service de Radiothérapie Hôpital d'oncologie CHU Hassan II FES Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 28 September 2021

Final Accepted: 30 October 2021

Published: November 2021

Key words:-

Tumeurs Neuroendocrine, Col Utérin, Radiothérapie

Abstract

Les tumeurs neuroendocrines sont une entité rare des tumeurs du tractus génital féminin, elles représentent 1,4% de tous les cancers invasifs du col de l'utérus. Ce sont des tumeurs rares, de mauvais pronostic. Les options thérapeutiques sont souvent extrapolées à partir du cancer du poumon à petites cellules et d'études rétrospectives limitées. Le traitement préféré est une approche multimodale associant chirurgie, radiothérapie et traitement systémique. Nous rapportons le cas d'une patiente traitée pour une tumeur neuroendocrine du col utérin au service de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de FES.

Copy Right, IJAR, 2021, All rights reserved.

Introduction:-

Les tumeurs neuro endocrines est une variante histologique agressive des cancers du col de l'utérus. Elles représentent 0,5 à 1% de toutes les tumeurs du col utérin. Ce sont des tumeurs rares, de mauvais pronostic. Il existe des données limitées en matière de leur prise en charge. Nous rapportons le cas d'une patiente traitée pour une tumeur neuroendocrine du col utérin au service de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de FES.

Patient Et Observation:-

Madame D.S. âgée de 47 ans, nullipart et nulligeste, sans antécédent pathologique notable, Admise pour prise en charge de ménorragies associées à une hydrométrite purulente et douleur pelvienne, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement et d'altération de l'état général. L'examen Gynécologique a retrouvé une masse en chou fleur expulsée du col utérin, friable et saignante au contact. Les parois vaginales semblaient non envahies mais les paramètres étaient infiltrés.

L'échographie pelvienne a retrouvée une masse hétérogène de 10cm au dépend du col utérin expulsée dans le vagin avec effacement des culs-de-sac vaginaux, non dopplérisée.

L'étude Anatomopathologique a objectivé la présence d'un processus tumoral malin, indifférencié. L'étude immunohistochimique est revenu en faveur d'un carcinome neuro-endocrine à petites cellules du col utérin. En effet, les anticorps anti EMA, anti pancyto-kératine et anti synaptophysine étaient positifs. Quant aux anticorps anti P40 et anti chromogranine, ils étaient négatifs.

Corresponding Author:- ZenabAlami

Address:- Faculté De Médecine Et De Pharmacie De FES, Université Sidi Mohammed Ben-Abdellah. Maroc.

L'imagerie par résonance magnétique pelvienne (Image 1) a retrouvé une masse tumorale du col utérin de 9.5cm. Elle envahit le corps utérin, les culs-de-sac vaginaux et le tiers supérieur du vagin. Le scanner Thoraco Abdomino-pelvien a montré un processus tumoral du col utérin localement avancé avec des adénopathies iliaques externes droites et des adénopathies lombo-aortiques. Aucune localisation secondaire à distance n'a été objectivée. La maladie a été classée stade III selon la classification 2018 de la FIGO. La décision thérapeutique, retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire, était une radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale.

La radiothérapie était délivrée selon une technique tridimensionnelle à la dose de 46Gy sur le pelvis (Utérus en totalité, le col utérin, les deux tiers supérieurs du vagin, les paramètres, toutes les aires ganglionnaires pelviennes et Lombo Aortiques. À noter qu'un complément de dose a été délivré sur les adénopathies pelviennes, les adénopathies Lombo-Aortique et les paramètres à la dose de 66Gy, 54Gy et 56Gy respectivement, en tenant compte de la dose reçue par curiethérapie.

La curiethérapie à haut débit de dose utéro-vaginale était délivrée en 4 séances de 7Gy selon un protocole hebdomadaire.

La chimiothérapie concomitante associée du cisplatine 80mg/m² à J1 et de l'étoposide 100mg/m² de J1 à J3, à raison d'une cure chaque 3 semaines, en concomitant avec la radiothérapie puis après la radiothérapie avec un total de 6 cycles de chimiothérapie.

L'évolution a été marquée par la progression de la maladie localement et à distance 3 mois après la fin de la RCC.

Discussion:-

Les tumeurs neuroendocrines sont une entité rare des tumeurs du tractus génital féminin, le col de l'utérus étant le site primaire le plus courant. Décrites pour la première fois par Albores-Saavedra en 1972, ces tumeurs représentent 1,4% de tous les cancers invasifs du col de l'utérus[1]. La classification 2014 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les tumeurs neuroendocrines du col de l'utérus comme étant de bas grade (précédemment appelées tumeur carcinoïde et tumeur carcinoïde atypique) ou carcinomes neuroendocriniens de haut grade (anciennement appelés carcinome à petites cellules ou carcinome neuroendocrinien à grandes cellules)[2].

Les carcinomes neuroendocriniens du col utérin sont classés en utilisant le même système de classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) utilisé pour d'autres histologies cervicales [3]. Le système de stadification FIGO 2018 permet à l'imagerie et aux résultats pathologiques à modifier le stade de la tumeur. Il s'agit d'un changement crucial pour les carcinomes neuroendocriniens du col de l'utérus étant donné le taux plus élevé de métastases ganglionnaires et distantes au moment du diagnostic. Les directives des sociétés savantes recommandent qu'étant donné le taux élevé de métastases à distance dans les tumeurs neuroendocriniennes, l'évaluation par imagerie devrait inclure une tomodensitométrie (TDM) ou une tomographie par émission de positons (TEP) / TDM [4]. Pour une maladie confinée au col de l'utérus à la fois cliniquement et radiologiquement, l'imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM) est considérée comme la meilleure méthode d'imagerie pour les tumeurs de plus de 10 mm pour évaluer la taille de la tumeur et l'extension locale de la maladie[5].

Traitement de la maladie au stade précoce :

Dans une revue systématique portant sur 3538 patients porteurs de tumeurs neuroendocrines, le traitement primaire le plus courant était la chirurgie radicale associée à une chimiothérapie, soit en néoadjuvant soit en adjuvant. Il n'y avait pas de schéma de chimiothérapie standard mais les sels de platine et l'étoposide étaient le traitement le plus couramment utilisé. Les schémas de traitement basés sur la radiothérapie ont également été couramment utilisés dans le cadre du traitement initial de la maladie à un stade précoce[6].

Le SGO et le Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) recommandent une thérapie multimodale pour tous les stades des tumeurs neuroendocrines du col de l'utérus, associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Pour la maladie à un stade précoce (tumeurs ≤ 4 cm) et N0 à l'imagerie, l'hystérectomie radicale et la lymphadénectomie pelvienne suivies d'une chimiothérapie avec du platine et de l'étoposide est la prise en charge principale recommandée en prenant en considération une radiothérapie supplémentaire [4].

Il n'y a pas d'études prospectives comparant la chirurgie à la chimiothérapie pour les tumeurs résécables de stade précoce. Une étude d'Ishikawa et al [7] portant sur 93 patients atteints d'un carcinome neuroendocrinien de haut grade de stade I-II du col de l'utérus a montré une survie globale médiane de 111 mois et une survie sans maladie de 47 mois. Il y avait une variabilité significative quant à la façon dont les patients étaient traités, mais la majorité des patients (95%) ont subi une chirurgie radicale. Les auteurs ont conclu que même au stade précoce de la maladie, la récurrence locale et les métastases à distance se produisaient fréquemment et qu'une stratégie de traitement plus efficace était donc nécessaire.

Wang et al. [8] ont comparé une chirurgie à une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie chez 146 patients atteints d'une maladie de stade I-II. Les auteurs ont constaté qu'il y avait une tendance à une moins bonne survie sans échec et survie spécifique au cancer pour les femmes ayant subi une chirurgie radicale par rapport à celles qui n'ont pas subi de chirurgie qui sont respectivement de (41% vs 61%, $p = 0,086$) et (48% vs 62%, $p = 0,122$).

Sur la base des résultats contradictoires de multiples études rétrospectives, le rôle de la chirurgie pour les tumeurs neuroendocrines de stade précoce ne semble pas être clair, mais il est certain que la chirurgie seule sans chimiothérapie adjuvante et / ou radiothérapie n'est pas appropriée pour toute patiente présentant des carcinomes neuroendocriniens de haut grade du col de l'utérus [9].

Contrairement au rôle de la chirurgie pour les patients atteints de tumeurs neuroendocrines, le rôle de la chimiothérapie est bien établi. Il n'y a pas de schéma de chimiothérapie standard, mais en raison de ses apparences pathologiques et de ses comportements cliniques similaires au cancer du poumon à petites cellules, presque toutes les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à petites cellules reçoivent du platine et de l'étoposide dans le cadre de leur traitement primaire [6].

Pour ce qui est de la place de la radiothérapie dans la maladie localisée, une étude rétrospective portant sur 68 patients atteints de la maladie de stade IB1-IIA rapportée par Lee et al [10], a suggéré qu'une hystérectomie radicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante pourrait être suffisante, car les patients qui ont reçu une radiochimiothérapie ne semblaient pas avoir de meilleurs résultats. Dans une étude multicentrique japonaise, le risque de récurrences pelviennes après la chirurgie était plus faible si les patients recevaient une radiothérapie postopératoire (16%) par rapport aux patients n'ayant pas subi de radiothérapie (25%) mais la différence n'atteignait pas la significativité (OR 0,61, 95% CI 0,16 à 2,01) [7]. Les données du MD Anderson Cancer Center [9] ont montré que les sites les plus courants de première récurrence se trouvent à l'extérieur du bassin : 38% dans les poumons, 34% dans le foie et 25% se présentant comme une carcinomatose. Une récurrence cérébrale a été observée chez 25% des patients, et toujours dans le cadre de métastases pulmonaires ou hépatiques concomitantes. Si les patients recevaient une radiothérapie, seulement 21% avaient des récurrences dans le champ d'irradiation.

Pour la maladie à un stade précoce, il semble y avoir accord que la chimiothérapie est un élément clé du traitement, mais il existe des données contradictoires sur le rôle de l'association chirurgie radiochimiothérapie.

Traitement de la maladie au stade localement avancé :

Les recommandations des sociétés savantes [4] pour la maladie localement avancée ou les candidats non chirurgicaux est une combinaison de chimiothérapie (platine et étoposide) et de radiothérapie. Le schéma le plus couramment utilisé de cisplatine et d'étoposide est généralement administré avec du cisplatine à raison de 60 à 80 mg / m² le jour 1 et de l'étoposide à raison de 80 à 120 mg / m² les jours 1 à 3 tous les 21 à 28 jours [11, 12]. Le carboplatine peut être remplacé par le cisplatine. D'autres schémas thérapeutiques tels que le paclitaxel et le cisplatine, le paclitaxel et le carboplatine, et l'association de vincristine, cisplatine et bléomycine ont également été rapportés.

Hoskins et al [13] ont d'abord rapporté que l'association cisplatineétoposide pouvaient être administré en toute sécurité en même temps que la radiothérapie, avec un supplément de cisplatine et d'étoposide administrés après la radiothérapie (radio-chimiothérapie concomitante (RCC) suivie d'une chimiothérapie). Une approche associant RCC suivie d'une chimiothérapie a montré que pour le stade IB-IVB, une RCC avec ≥ 5 cycles de cisplatine-étoposide était associée à une amélioration de la survie sans maladie à 5 ans (63% vs 13%, $p = 0,025$) et survie globale (75% vs 17%, $p = 0,016$) [8]. La récurrence de la maladie à distance était le type de récurrence le plus courant (28%) et le résultat clinique était corrélé à l'étendue initiale de la maladie. Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 55% et les récurrences étaient peu probables après 3 ans [12].

Bajaj et al [14] ont rapporté les résultats de 73 patients atteints de carcinome cervical à petites cellules de stade IB2-IV1 traités par radio-chimiothérapie. La survie globale de tous les patients était de 48%, en faveur d'une radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante uniquement (HR 0,49, $p = 0,10$). Le nombre de cycles (cisplatine-étoposide) était associé à une amélioration de la survie globale (HR 0,45, $p = 0,01$) et à une diminution de la récurrence (HR 0,67, $p = 0,07$). Les patients recevant du cisplatine-étoposide avaient une meilleure survie globale (59% vs 44%) et un taux de récurrence plus faible (65% vs 74%) par rapport à ceux recevant du cisplatine uniquement.

Dans l'étude de Robin et al [15] portant sur 100 patientes atteintes d'un cancer du col neuroendocrinien localement avancé non métastatique, il a été démontré que l'ajout de la curiethérapie, par rapport à la radiothérapie externe seule, était associé à une amélioration de la survie médiane de 49 contre 22 mois (HR 0,48, IC à 95% 0,25 à 0,88). Il n'y avait aucune différence de survie globale pour les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante par rapport aux patients ayant reçu une chimiothérapie débutée en même temps que la radiothérapie (HR 0,85, IC à 95% 0,48 à 1,50).

Conclusion:-

Le carcinome neuro endocrine est une variante rare des cancers du col de l'utérus. Il est de mauvais pronostic avec une survie globale moyenne de 40 mois et un taux de survie globale à 5 ans de 34%. Le traitement multimodal associant chirurgie radicale et chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante avec étoposide et cisplatine est le pilier du traitement de la maladie à un stade précoce, tandis que la l'association radio-chimiothérapie conviennent aux femmes atteintes de carcinome neuro endocrine du col utérin localement avancé.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Bibliographie:-

1. Tavassoli PD FA. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs, WHO, IARC Press. *VerhDtschGesPathol* 2002 ;86 : 116–9.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS YR. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. Lyon IARC Press, 2014.
3. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl.3) : 22–36.
4. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 190–8.
5. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the Intergroup Study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *JCO* 2005 ; 23 : 9329–37.
6. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2018 ; 18 ; 1–16.
7. Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, et al. Prognostic factors and optimal therapy for stages I-II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix : a multi-center retrospective study. *Gynecol Oncol* 2018 ; 148 : 139–46.
8. Wang K-L, Chang T-C, Jung S-M, et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix : a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 1484–94.
9. Chan JK, Loizzi V, Burger RA, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma : a multivariate analysis. *Cancer* 2003 ; 97 : 568–74.
10. Pei X, Xiang L, Ye S, et al. Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I-II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017 ; 147 : 589–96.
11. Hanna N, Bunn PA, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *JCO* 2006 ; 24 : 2038–43.
12. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 85–91.

13. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix :fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. JCO 2003 ; 21 : 3495–501.
14. Bajaj A, Frumovitz M, Martin B, et al. Abstracts Selected for 2018 Best of ASTRO (November 30-December 1, 2018) from ASTRO' s 60th Annual Meeting (October 21-24, 2018) Small Cell Carcinoma Cervix Defin. Chemoradiation Local Adv Dis 2018 : 43–4.
15. Robin TP, Amini A, Schefter TE, et al. Brachytherapy should not be omitted when treating locally advanced neuroendocrine cervical cancer with definitive chemoradiation therapy. Brachytherapy 2016 ; 15:845–50.