

ESTHESIONEUROBLASTOME : DILEMME DIAGNOSTIC ET CHALLENGE THERAPEUTIQUE

ESTHESIONEUROBLASTOMA : DIAGNOSTIC DILEMMA AND THERAPEUTIC CHALLENGES

H.Chahed, S.Kedous, R. Zainine, A.Daouadi, A.Mediouni, A.Charfi, R.Bachraoui,
N. Beltaief, S. Sahtout, G.Besbes

Service ORL et chirurgie maxillofaciale. RABTA. TUNIS
Faculté de médecine de Tunis - Université De Tunis El Manar

RESUME

Introduction : L'esthésioneuroblastome est une tumeur maligne rare des fosses nasales. Il s'agit d'une tumeur agressive et récidivante dont le traitement est controversé. Notre objectif est de décrire les particularités diagnostiques et les actualités thérapeutiques de cette tumeur.

Matériels et méthode : Etude rétrospective sur une période de 10 ans (2001-2010), ayant intéressé trois cas d'esthésioneuroblastome colligés dans notre service.

Résultats : Il s'agit de 3 patients âgés respectivement de 23, 30, 85 ans. Les signes fonctionnels sont l'obstruction nasale, l'épistaxis et les céphalées. L'endoscopie nasale a trouvé un processus tumoral endonasal dans tous les cas. Des adénopathies cervicales ont été retrouvées dans un cas. Le scanner du massif facial et la biopsie tumorale, réalisés dans les trois cas, ont permis de classer la tumeur respectivement aux stades B, C, A, selon la classification de KADISH. L'association chirurgie- radiothérapie a été préconisée dans deux cas et chimio-radiothérapie dans un cas. L'évolution a été favorable dans 2 cas. Le troisième patient a été perdu de vue.

Discussion : le diagnostic d'esthésioneuroblastome est souvent tardif. L'imagerie est indispensable pour l'orientation de la stratégie thérapeutique. L'association chirurgie radiothérapie constitue le traitement de référence. La chimiothérapie gagne de plus en plus d'intérêt.

Mots Clés: Esthésioneuroblastome; traitement; chirurgie; radiothérapie; chimiothérapie; pronostic

SUMMARY

Introduction : Esthesioneuroblastoma is a rare malignant tumor of the nasal cavity. It is an aggressive tumor, associated with a high level of recurrence. Treatment is still controversial. The object of our report is to describe the clinical presentations and new therapeutic approaches of this tumor.

Material and methods : We retrospectively reviewed three patients with nasosinusal esthesioneuroblastoma who were managed during a period of 10 years (2001- 2010).

Results : the three patients were aged respectively of 23, 30 and 85 years. Functional signs were mainly nasal obstruction, epistaxis and headache. Nasal endoscopy found an endonasal tumor process in all cases. Cervical lymph nodes were noted in one case. The CT scan and the tumor biopsy were performed in all three cases. Esthesioneuroblastoma was classified, respectively in stage B, C and A, according to KADISH classification. The association surgery-radiotherapy has been advocated in both cases and chemo-radiotherapy in one case. The outcome was favorable in two cases. The third patient was lost to view.

Discussion : The ENB is a rare neuroepithelial cancer of the nasal cavity. Its diagnosis is often delayed due to its nonspecific clinical presentation. Radiography is of a great contribution for the diagnosis and for guiding the therapeutic strategy. Surgery and radiotherapy are currently the recommended treatment modality. Chemiotherapy is a new therapeutic approach.

Key Words : Esthesioneuroblastoma; treatment; surgery; radiotherapy; chiotherapy prognosis.

INTRODUCTION

L'esthésioneuroblastome (ENB) ou neuroblastome olfactif est une tumeur maligne rare des fosses nasales qui représente moins de 5% des tumeurs malignes des fosses nasales (1). Son incidence est estimée à 0,4 par millions d'habitants (2). Le diagnostic est souvent tardif devant une présentation clinique peu spécifique. Le diagnostic histologique n'est pas toujours évident et a largement bénéficié du développement de l'immunohistochimie, et de la microscopie électronique (3). Le traitement est encore controversé associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie dont la place est en cours d'évaluation. Le choix d'un traitement optimal est la principale préoccupation, afin de prévenir des complications redoutables et une récurrence dont le taux est non négligeable. L'objectif de notre travail est de décrire, à travers une revue de la littérature, les particularités diagnostiques et les actualités thérapeutiques de cette tumeur.

MATERIELS ET METHODES

Etude descriptive rétrospective sur une période de 10 ans (2001-2010), ayant intéressé trois cas d'esthésioneuroblastome colligés dans notre service.

RESULTATS

Observation 1

Patiente âgée de 85 ans, sans antécédents pathologiques, admise pour une obstruction nasale droite associée à une épistaxis homolatérale récidivante évoluant depuis 5 mois. L'endoscopie nasale a trouvé une formation tumorale charnue qui comblait la fosse nasale droite. La fosse nasale gauche était libre. Il n'y avait pas des adénopathies cervicales. Discrètement hyperintense en T2, se réhaussant de façon hétérogène après injection de PDC envahissant l'orbite, les sinus frontal, sphénoïdal et maxillaire homolatéraux



Le reste de l'examen ORL était sans particularité. Un scanner du massif facial a montré un processus tumoral hypo vasculaire discrètement rehaussé par l'injection du produit de contraste comblant la fosse nasale droite et le carrefour ostéo-méatique droit.

A l'IRM, il s'agissait d'une masse tissulaire limitée à la fosse nasale droite, centrée sur le cornet inférieur droit de signal intermédiaire en T1, en hypersignal hétérogène en T2 se rehaussant après injection de produit de contraste.

La biopsie tumorale a conclu à un esthésioneuroblastome, il s'agit d'un ENB classé stade A de kadish. Le patient a eu une exérèse tumorale par voie endonasale suivie d'une radiothérapie cervico-faciale à la dose de 64Gy.

Les suites opératoires étaient simples sans signes de récives cliniques ou radiologiques avec un recul de 6 mois.

Observation 2

Patient âgé de 23 ans, sans antécédents pathologiques, admis pour des céphalées rebelles aux traitements associées à une obstruction nasale et une épistaxis bilatérales prédominantes à gauche évoluant depuis 1an. L'endoscopie nasale a trouvé une formation tumorale charnue qui comblait les deux fosses nasales. Il n'y avait pas d'adénopathies cervicales ni de signes neurologiques de localisation. Le reste de l'examen ORL était sans particularités. La tomodensitométrie du massif facial avait objectivé un processus tumoral occupant les deux fosses nasales étendu aux sinus maxillaires avec lyse des maxillaires.

A l'IRM il s'agissait d'un processus tumoral prenant la presque totalité des fosses nasales ne dépassant pas en haut les petits cornets.

Il envahissait les cornets inférieurs et moyens, les deux sinus maxillaires surtout gauche avec une lyse osseuse étendue de la partie centrale du maxillaire supérieure en regard des incisives. Son extension postérieure ne dépassait pas la choane droite et affleurait la choane gauche.

A la biopsie, il s'agissait un esthésioneuroblastome. il s'agissait d'un ENB stade B selon la classification de Kadish. Le patient a eu exérèse tumorale par la voie de Degloving suivie d'une radiothérapie cervicofaciale à la dose de 65Gy. Les suites opératoires étaient simples sans signes de récives cliniques ou radiologies avec un recul de quatre ans.

Observation3

Patiente âgée de 30 ans, sans antécédents pathologiques, admise pour des céphalées tenaces, une obstruction nasale gauche, une épistaxis homolatérale, une exophtalmie et une baisse de l'acuité visuelle homolatérale évoluant depuis 1mois.

L'endoscopie nasale a objectivé une formation tumorale charnue qui comblait la fosse nasale gauche. Il y avait des adénopathies sous digastriques et spinales bilatérales fermes, fixes et indolores mesurant en moyenne 3 cm de grand axe.

L'examen ophtalmologique avait trouvé une exophtalmie gauche non réductible associée à une augmentation du tonus oculaire gauche.

L'imagerie a conclu à un volumineux processus tumoral ethmoïdo-nasal gauche mesurant 45 x 34mm envahissant l'orbite, les sinus maxillaire, frontal et sphénoïdal homolatéraux avec lyse de la lame criblée, du toit de l'ethmoïde et une extension endocrânienne et à la fosse infra temporale gauche (Figure : 1, 2, 3, 4, 5).

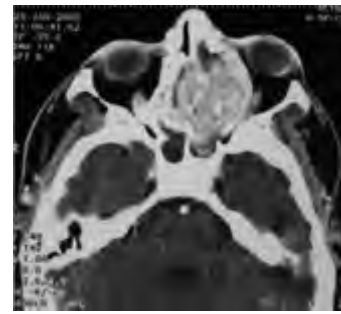


Figure 1



Figure 2

Figure 1 et Figure 2 : TDM du massif facial en coupe coronale et en coupe axiale avec injection de PDC : processus tumoral ethmoïdo-nasal gauche qui envahie l'orbite, les sinus maxillaire, frontal et sphénoïdal homolatéraux et la fosse nasale controlatérale avec lyse de la lame criblée.

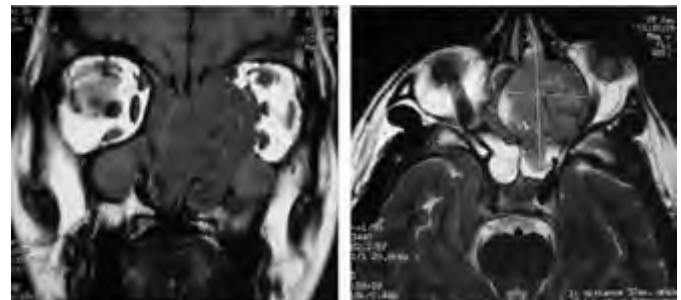


Figure3 - Figure 4



Figure 5

Figure 3, Figure 4, Figure 5: IRM du massif facial en coupe coronale T1, axiale T2, et coronale T1 injecté: Processus tumoral ethmoïdo-nasal gauche en isosignal T1, discrètement hyperintense en T2, se rehaussant de façon hétérogène après injection de PDC envahissant l'orbite, les sinus frontal, sphénoïdal et maxillaire homolatéraux avec extension endocrânienne



La biopsie a conclu à un esthésioneuroblastome. Le bilan d'extension (radiographie du thorax, l'échographie abdominale) était normal.

Le diagnostic retenu était celui d'un esthésioneuroblastome stade C de Kadish. La patiente a eu 4 cures de chimiothérapie. La cinquième cure a été suspendue devant l'apparition des signes d'intolérance clinique et d'une aplasie médullaire. La radiothérapie n'a pu être terminée. La patiente a été perdue de vue.

DISCUSSION

L'ENB est une tumeur neuroépithéliale rare dont l'origine exacte est encore inconnue (3). La majorité des études suggèrent qu'elles prennent naissance aux dépens de cellules basales du neuro-épithélium olfactif du tiers supérieur des fosses nasales (4,5). Elles peuvent se développer aux dépens de la lame criblée, du septum nasal, des cornets supérieurs et moyens (2,4). Exceptionnellement, elles peuvent surgir au niveau du cornet inférieur, du sinus maxillaire, de l'organe de Jacobson voméronasal, du ganglion sphéno-palatin ou des placodes olfactives (3). Le diagnostic de l'ENB est souvent tardif devant une présentation clinique non spécifique (5, 6). L'obstruction nasale (70%), l'épistaxis récurrentes (46%) sont les motifs de consultation les plus fréquents (1, 5, 6). L'extension orbitaire peut se révéler par une exophtalmie, une baisse de l'acuité visuelle, une diplopie, un larmoiement ou un ptosis (5, 6). L'extension endosinusienne pourrait mimer un tableau de sinusite aiguë récurrente (5). Les signes neurologiques sont rares. A l'examen endoscopique, la tumeur se présente sous forme d'une masse polypoïde de couleur variant du gris au rouge foncé. L'atteinte ganglionnaire n'est pas exceptionnelle, retrouvée dans 20 à 25% des cas (3). L'imagerie est indispensable pour le diagnostic et la surveillance post opératoire des ENB. Elle permet d'apprécier le volume tumoral, sa structure et ses extensions (6,7). A la TDM, il s'agit d'une lésion iso ou hypo dense, qui se rehausse d'une façon homogène après injection de produit de contraste. La présence des calcifications intra lésionnelles, quoique rare, est spécifique (6). A l'IRM, la lésion tumorale est habituellement en hyposignal T1, en iso ou en hypersignal T2 avec rehaussement variable après injection de PDC (6). Plusieurs classifications pronostiques ont été proposées selon l'extension tumorale. Celle communément admise est celle de Kadish proposée en 1976 (8). On en distingue trois stades qui tenaient compte de l'extension tumorale au niveau des sinus, des orbites et en intracrânien. Morita et al ont ajouté le stade D qui inclut les tumeurs associées à des métastases ganglionnaires et à distance (9). Dulguerov et al ont proposé une classification TNM mais qui ne semble pas avoir une valeur pronostique prouvée (10). Le diagnostic définitif d'ENB reste anatomo-pathologique. Il est loin d'être facile moyennant l'examen histologique standard. Le développement de l'immunohistochimie a constitué un tournant dans le diagnostic des ENB. Il s'agit des proliférations en nappe ou en pseudo rosette de petites cellules, peu différenciées, à noyaux nucléolés avec une chromatine dense (7). En immunohistochimie, les cellules tumorales sont marquées avec des marqueurs neuroendocriniens et épithéliaux essentiellement la synaptophysine et neuron specific enolase (6). Parfois le recours à la microscopie électronique et le dosage du taux sérique de

la dopamine beta-hydroxylase est indispensable pour le diagnostic différentiel particulièrement avec les carcinomes à petites cellules, le méningiosarcome ou le mélanome achromique (3). D'autres diagnostics différentiels ont été décrits telle que le lymphome, le rhabdomyosarcome, le mélanome le carcinome indifférencié nasosinusal ainsi que d'autres tumeurs telles que l'hémangiome, le papillome inversé, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome nasosinusal (7). Le traitement optimal de l'ENB est encore controversé. L'établissement d'un protocole thérapeutique optimal est limité par la rareté de cette pathologie et la diversité des attitudes thérapeutiques (11). La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ont été utilisées dans de différentes combinaisons (3). L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de référence. Le choix de la voie d'abord chirurgical est controversé. La voie transfaciale est souvent recommandée pour les lésions stade A et B de Kadish et qui siègent à distance de la lame criblée (7). Certains auteurs recommandent, d'emblée, un abord crânio-facial pour mieux contrôler une éventuelle extension endocrânienne (3). Biller et al ont trouvé que les taux de récurrence après exérèse tumorale par voie transfaciale et par voie crâniocfaciale étaient respectivement de 60% et de 12% (11). Ward PD et al ont suggéré la voie sous frontale (Transglabellar-Subcranial Approach) comme une nouvelle voie d'abord chirurgical qui permettrait une exérèse tumorale large avec un minimum de préjudice esthétique et de complication neurologique (12).

Actuellement, la chirurgie endoscopique gagne de plus en plus d'intérêt dans le traitement d'ENB. En effet les études n'ont pas montré une différence significative entre l'exérèse tumorale en monobloc ou par morcellement pourvue que les limites d'exérèses soient saines surtout au niveau de sa base d'implantation (4). Elle est indiquée pour les tumeurs localisées au niveau des cavités naso sinusiennes sans extension massive au niveau de la fosse ptérygopalatine ou de l'orbite, en endocrânien ou de la paroi postérieure du sinus frontal (4,13). La voie endoscopique est associée à une durée d'hospitalisation plus courte et une morbidité plus faible (3,4). L'association d'une radiothérapie post opératoire est actuellement de mise (2). Elle permet de réduire significativement le risque de récurrence tumorale et d'améliorer la survie à long terme (11). Elle est, en outre, indiquée en mode exclusif ou combinée à la chimiothérapie pour les tumeurs inopérables ou localement extensive (3). Pour certains auteurs, l'irradiation des aires ganglionnaires locorégionales pourrait être indiquée d'emblée en cas cervicales métastatiques associées ou à titre prophylactique en cas de tumeur localement très avancée (14). Pour d'autres, en absence d'adénopathies cervicales, l'irradiation cervicale ne semble pas modifier le pronostic et peut même entraver un éventuel curage ganglionnaire en cas de métastase ganglionnaire tardive (15). Peu d'études se sont intéressées à évaluer la place de la chimiothérapie dans le traitement des esthésioneuroblastomes. Elle est réservée, seule ou en association à la radiothérapie, pour les tumeurs inopérables, d'emblée métastatiques et pour les récurrences tumorales chirurgicalement inextirpables (2, 11).

Pour certains auteurs la chimiothérapie néoadjuvante serait indiquée en cas d'ENB étendus particulièrement en endocrânien ou en intra-orbitaire (3).



La chimio-radiothérapie concomitante post opératoire a été plutôt réservée pour les tumeurs à risque élevé de récurrence locorégionale (3). Selon Noh et al, contrairement à la radiothérapie, la chimiothérapie adjuvante semble diminuer le risque de récurrence ganglionnaire (15). La chimio-radiothérapie concomitante préopératoire est une autre approche thérapeutique en cours d'évaluation (16). Une réponse durable au Sunitinib a été également publiée, offrant une autre alternative intéressante dans le cadre des thérapies ciblées palliatives (17).

Malgré le traitement, l'ENB reste une tumeur maligne à pronostic péjoratif. La survie moyenne à 5 ans variait entre 33% à 87% (11). Les facteurs pronostiques rapportés dans la littérature sont l'âge, le stade selon la classification de Kadish, le grade de différenciation selon Hyams, la présence de métastases ganglionnaires ou à distance, les limites d'exérèse tumorale, l'indice de prolifération tumorale, la surexpression de la P53 et plus récemment la présence d'une délétion au niveau du chromosome 11 (18, 19). L'ENB est une tumeur

récurrente et métastatique. Le taux de récurrence a été estimé à 60% (5). Les métastases à distance sont rapportées dans plus de 50% des cas (2). Une surveillance post opératoire clinique et radiologique étroite et à long terme, ainsi se justifie.

CONCLUSION

L'ENB est une tumeur neuroépithéliale maligne rare des fosses nasales. Son diagnostic est souvent tardif devant un tableau clinique non spécifique. L'imagerie est d'un grand apport pour le diagnostic et pour l'orientation de la stratégie thérapeutique qui reste encore sujette de débat. La combinaison chirurgie radiothérapie constitue actuellement la modalité thérapeutique souvent recommandée. La chimiothérapie et les thérapies ciblées sont de nouvelles alternatives dont la place est en cours d'évaluation. La surveillance post opératoire étroite est impérative vu le caractère récurrent et hautement métastatique de ces tumeurs.

REFERENCES

- 1- Tramacere F, Bambace S, De Luca MC, et al. Esthesioneuroblastoma treated with external radiotherapy. Case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008 ;28: 215-7.
- 2- Brown SR. Esthesioneuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137:835-6.
- 3- Ow TJ, Bell D, Kupferman ME, Demonte F, Hanna EY. Esthesioneuroblastoma *Neurosurg Clin N Am* 24 (2013) 51–65.
- 4- Suriano M, De Vincentiis M, Colli A, Benfari G, Mascelli A, Gallo A. Endoscopic treatment of esthesioneuroblastoma: a minimally invasive approach combined with radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:104-7.
- 5- Arnold PM, Habib A, Newell K, Anderson KK. Esthesioneuroblastoma metastatic to the thoracic intradural and extradural space. *Spine J.* 2009; 9:e1-5.
- 6- Taneja AK, Reis F, Queiroz LS, Zanardi Vde A. Esthesioneuroblastoma. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67:704-6.
- 7- Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001; 2: 683–90.
- 8- Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37: 1571–76.
- 9- Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. Esthesioneuroblastoma prognosis and management. *Neurosurgery.* 1993 ;32:706-14.
- 10- Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope* 1992;102 : 843-51.
- 11- Biller HF, Lawson W, Sachdev VP, Som P. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope.* 1990; 100:1199-201.
- 12- Ward PD, Heth JA, Thompson BG, Marentette LJ. Esthesioneuroblastoma: Results and Outcomes of a Single Institution's Experience. *Skull Base.* 2009;19:133-40.
- 13- Walch C, Stammberger H, Anderhuber W, Unger F, Köle W, Feichtinger K. The minimally invasive approach to olfactory neuroblastoma: combined endoscopic and stereotactic treatment, *Laryngoscope.* 2000;110:635-40.
- 14- Monroe AT, Hinerman RW, Amdur RJ, et al. Radiation therapy for esthesioneuroblastoma: Rationale for elective neck irradiation. *Head Neck* 2003;25:529–34
- 15- Noh OK, Lee SW, Yoon SM, et al. Radiotherapy for esthesioneuroblastoma: is elective nodal irradiation warranted in the multimodality treatment approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):443-9.
- 16- Sohrabi S, Drabick JJ, Crist H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesioneuroblastoma: a case series and review of the literature. *J Clin Oncol* 2011;29(13):e358–61.
- 17- Preusser M, Hutterer M, Sohm M, et al. Disease stabilization of progressive olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) under treatment with sunitinib mesylate. *J Neurooncol* 2010;97(2):305–8.
- 18- Benfari G, Fusconi M, Ciofalo A, Gallo A, Altissimi G, Celani T, et al. Radiotherapy alone for local tumour control in esthesioneuroblastoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28:292-7.
- 19- Sharma S, Sharma MC, Johnson MH, Lou M, Thakar A, Sarkar C. Esthesioneuroblastoma - a clinicopathologic study and role of DNA topoisomerase alpha. *Pathol Oncol Res.* 2007;13:123-9.