

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Esthésioneuroblastome : à propos d'un cas et revue de la littérature

L. KALALA (1), C. FOCAN (1), F. SCHILS (2), R. GILLES (3), F. ABRAHAM (4), P. REGINSTER (5), D. VAN DEN BERGE (6)

**RÉSUMÉ :** L'esthésioneuroblastome ou neuroblastome olfactif (ENB) est une tumeur maligne des fosses nasales ou des sinus paranasaux développée à partir de l'épithélium olfactif. Cette tumeur rare peut s'accompagner d'extension vers les sinus, les orbites ou vers le système nerveux central.

Son diagnostic repose sur l'histologie standard aidée le plus souvent par des tests immuno-histochimiques, éventuellement par la microscopie électronique et divers tests génétiques. L'imagerie par scanner et IRM est essentielle à la stadification. Le traitement associera la chirurgie (avec une préférence pour l'abord mixte rhino-neurochirurgical) à la radiothérapie conformationnelle stéréotaxique. La chimiothérapie, d'abord réservée aux cas avancés et à titre palliatif, semble trouver sa place en néoadjuvant, éventuellement associée à la radiothérapie. La récurrence de la maladie est fréquente et un suivi à vie s'impose.

**MOTS-CLÉS :** Esthésioneuroblastome - Report d'un cas - Revue

**ESTHESIONEUROBLASTOMA : A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**  
**SUMMARY :** Esthesioneuroblastoma (ENB) or olfactory neuroblastoma is a rare cancer arising from the neuroepithelium of the olfactory epithelium of the nasal cavity. Sinusal, orbital and intracranial expansions are common.

The anatomopathological diagnosis will frequently require immuno-histochemical tests and sometimes electron-microscopy as well as genetic testing. Medical imaging with CT scan and MRI is essential for the stadification.

Treatment will generally associate debulking or curative surgery (with combined rhino-neurosurgical accesses) and conformal stereo-tactic radiotherapy. Chemotherapy was generally reserved for palliative cases; it can be now proposed as neo-adjuvant treatment. Most patients will relapse; thus the follow-up will remain ad vitam.

**KEYWORDS :** Esthesioneuroblastoma - Case-report - Review

### OBSERVATION CLINIQUE

Une institutrice âgée de 31 ans, sans antécédent particulier est hospitalisée au CHC-Liège le 3.07.2006 en raison de la survenue depuis 3-4 jours de céphalées périorbitaires, accompagnées de nausées, de photophobie, de diplopie intermittente et de sensations d'engourdissement et de paresthésies de l'hémicorps droit; elle signale également une sensation d'obstruction nasale récente et d'anosmie partielle.

Le CT-scanner démontre un processus tumoral occupant l'étage antérieur de la base du crâne avec un syndrome de masse s'étendant vers les orbites. La tumeur est mal limitée et ne prend que peu le produit de contraste. Elle présente des calcifications amorphes disposées au-dessus de la lame criblée de l'ethmoïde. Il existe une ostéolyse du toit des cellules ethmoïdales et du sphénoïde, traduisant le caractère expansif intracrânien de la lésion (Fig.1). En IRM, l'aspect évoque une lésion tumorale à composante

calcique, à croissance lente et à point de départ ethmoïdal (Fig. 2).

La mise au point générale étant négative, le 21.08.2006, la patiente subit l'exérèse partielle de la lésion via un abord neurochirurgical par voie haute intra-durale.

L'analyse anatomopathologique révélera la présence d'une tumeur d'allure peu agressive, composée de petites cellules d'aspect très monomorphe disposées en nappe, esquissant très focalement des rosettes; on note aussi du matériel fibrillaire, une dilatation des capillaires et des calcifications dystrophiques (Fig.3). Le diagnostic différentiel se pose d'emblée entre un carcinome naso-pharyngien indifférencié, un carcinome neuroendocrine à petites cellules et un neuroblastome olfactif. Les tests immuno-histochimiques complémentaires, en particulier, la positivité de la protéine S 100 et de CD 56 (NCAM) au niveau de la membrane de nombreuses cellules tumorales feront, *in fine* retenir, le diagnostic d'ENB. Il s'agissait d'un stade C de Kadisch (1) ou d'un stade T3 N0 M0 (2) (Tableau I).

Après cryopréservation de franges ovariennes (Service du Professeur Donnez, UCL), la patiente bénéficiera de 3 cures de chimiothérapie à base d'etoposide, ifosfamide et cisplatine administrées entre le 14.10.2006 et le 27.11.2006. La chimiothérapie sera suivie d'une radiothérapie stéréotaxique ciblée réalisée à l'AZ VUB (Service du Professeur Van Den Berg). Le traitement fractionné administrera 66 grays sur le résidu

(1) Service d'Oncologie Médicale, CHC, Clinique Saint Joseph, Liège.

(2) Service de Neurochirurgie, CHC, Clinique Saint Joseph, Liège.

(3) Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, CHC, Clinique Saint Joseph, Liège.

(4) Service d'Anatomo-Pathologique, CHC, Clinique Saint Joseph, Liège.

(5) Service de Radiologie, CHC, Clinique Saint Joseph, Liège.

(6) Service de Radiothérapie, AZ VUB- Jette.

TABLEAU I. CLASSIFICATIONS CLINIQUES

Classification de Kadish (1976)
Stade A : tumeur localisée au niveau de la cavité nasale
Stade B : tumeur étendue aux sinus
Stade C : tumeur s'étendant au-delà des sinus paranasaux
Classification TNM selon Dulguerov et Calcaterra (1992)
T1 : tumeur développée dans la cavité nasale et dans les sinus paranasaux laissant un espace entre la tumeur et la lame criblée
T2 : tumeur développée dans la cavité nasale ou dans les sinus et venant au contact de la lame criblée et/ou avec extension au sphénoïde
T3 : tumeur intracrânienne extradurale et/ou atteinte orbitaire
T4 : tumeur intracrânienne intradurale
N0 : pas de ganglions métastatiques cervicaux
N1 : présence de ganglions métastatiques cervicaux
M0 : pas de métastases à distance
M1 : métastases à distance

tumoral et 54 grays sur le lit tumoral répartis en 33 séances du 3.01 au 16.02.2007.

Six semaines après la fin de l'irradiation, le contrôle d'IRM montre une disparition quasi complète des reliquats au niveau du site opératoire, et une zone de gliose cicatricielle supra-ethmoïdale droite. Plusieurs IRM contrôles seront réalisées, dont la dernière en date du 27.11.2007 : l'absence de signe de récurrence et la rémission clinique complète apparente restent confirmées (Fig. 4).

**DÉFINITION**

L'ENB est une tumeur nerveuse maligne développée aux dépens de l'épithélium olfactif présent dans la cavité nasale et dans les sinus para-nasaux. L'épithélium olfactif est un véritable organe neurosensible. Sa principale localisation est la lame criblée de l'ethmoïde mais des îlots d'épithélium olfactif sont parfois retrouvés au niveau des cornets, au niveau du septum nasal, rarement au niveau des cornets inférieurs ou dans les sinus maxillaires. Ces deux dernières localisations expliquent probablement le

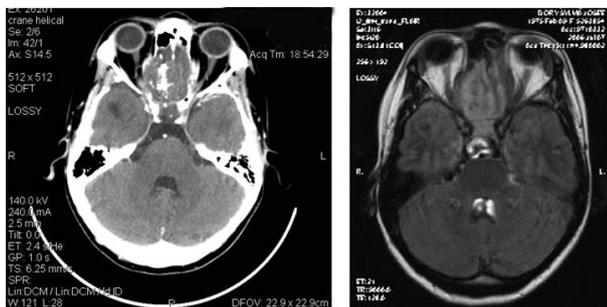


Figure 1. La lésion tumorale et son extension bien visibles au CT scan (7.07.2006; à gauche) où l'on notera l'absence de rehaussement après contraste et les calcifications intra-tumorales et à l'IRM (7.07.2006; à droite) en séquence flair-axiale.

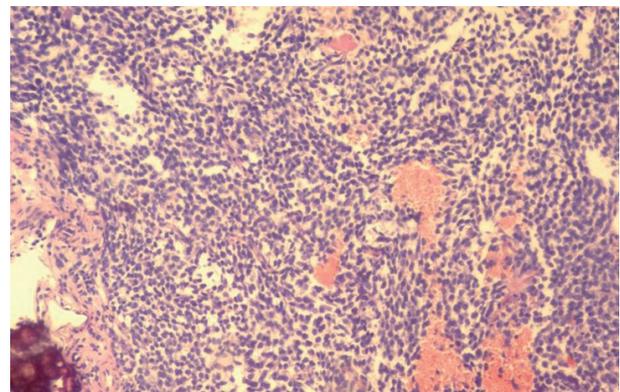


Figure 3. Microphotographie de la tumeur de notre patiente (gros. 200 x). Noter le caractère monomorphe des cellules tumorales, la présence de quelques rosettes, le matériel fibrillaire, la dilatation des capillaires et les calcifications dystrophiques.

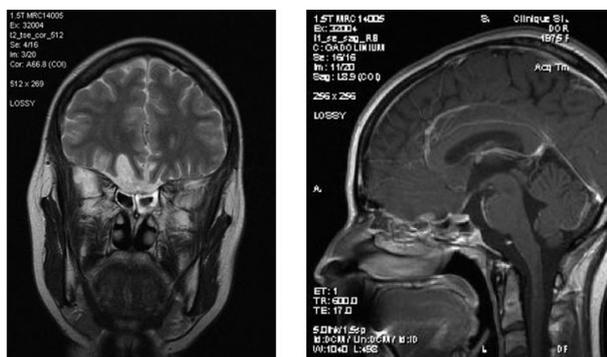


Figure 2. Images d'IRM (7.07.2006) en séquence T2-coronale (à droite) et sagittale (avec contraste; à gauche). Noter la lésion à composante kystique avec rehaussement après contraste de la région inférieure et de son extension intracrânienne.

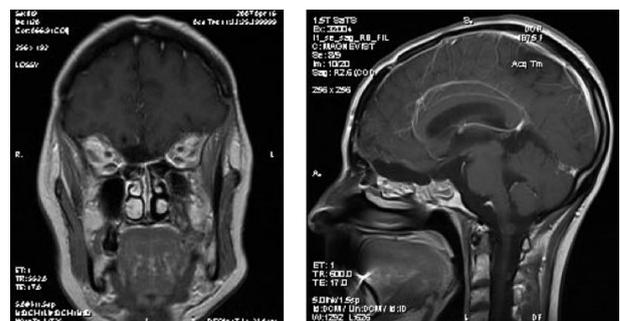


Figure 4. IRM après traitement avec contraste (27.11.2007) : T1 coronale à droite; T1 sagittale à gauche. Noter la disparition des prises de contraste, la présence d'une cavité liquidienne résiduelle en lieu et place de la tumeur et l'absence de repousse tumorale (rémission complète radiologique).

faible pourcentage de tumeur apparaissant indépendamment de la lame criblée de l'ethmoïde (1-4).

## EPIDÉMIOLOGIE

L'ENB est une tumeur rare : environ 1.500 cas rapportés à ce jour (3,4). L'incidence de la tumeur est estimée à un cas par million d'habitants par an (3). Elle représente 3 à 5 % des tumeurs nasales malignes. L'âge moyen de survenue est de 40 à 50 ans, mais la maladie peut être décelée dès la fin de l'adolescence. Il n'y a pas d'agent étiopathogénique connu. Cependant, la nitrosamine utilisée comme solvant industriel a été incriminée par Herrold qui, en 1963, a reproduit des tumeurs de type ENB chez des hamsters syriens en leur administrant de la diéthylnitrosamine (5).

## PHYSIOPATHOLOGIE

La cellule d'origine de l'ENB a été longuement controversée. La présence de neurofilaments dans l'ENB plaide pour l'origine de la tumeur au niveau de la crête neurale (6). Cependant, ce n'est que très récemment que des arguments décisifs reliant l'ENB à l'épithélium olfactif ont été avancés (6).

Les cellules basales constituent une population de précurseurs et expriment la molécule d'adhésion cellulaire neurale (NCAM) ainsi que de protéines codées par l'analogue mammifère du gène de la *Drosophile* achaete-scute (gène hASH), située au locus 12 q22-q23. Ces cellules progénitrices vont se différencier en cellules neuro-sensorielles olfactives par une maturation progressive de la membrane basale vers l'épithélium de surface. Chaque couche de cellules peut être caractérisée par des marqueurs spécifiques olfactifs ou neuronaux. C'est ainsi que les cellules olfactives immatures expriment la protéine GAP 43, une protéine de 24-kD de type protéine-kinase C membranaire impliquée dans le turn-over du polyphosphoinositide. Tandis que ces cellules migrent vers la surface et deviennent matures, elles vont envoyer des axones vers le bulbe olfactif tout en exprimant alors l'OMP (Olfactory Marker Protein) et la NCAM, mais plus le GAP43 (7).

## SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Il peut s'écouler 6 à 12 mois entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic (1, 3, 4). Le symptôme le plus fréquent est l'obstruction nasale, présente dans la majorité des

cas, ensuite on observera l'épistaxis, l'hypo- ou anosmie, les céphalées et la rhinorrhée.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic se posera essentiellement par l'endoscopie et l'imagerie médicale.

La présence de microcalcifications au sein de la tumeur et les cavités kystiques à l'interface tumeur-cerveau bien visibles en imagerie médicale sont caractéristiques, voire pathognomoniques des ENBs (Fig. 1) (8, 9).

Sur le plan histologique, le diagnostic de certitude de l'ENB différencié sera posé lorsqu'on mettra en évidence un fond de matériel fibrillaire inter-cellulaire et la présence de vraies rosettes (Flexner-Wintersteiner; FW) ou de pseudo-rosettes (Homer-Wright; HW) (6, 7). On distinguera cet ENB bien différencié de l'ENB moyennement différencié (qui présentera un fond fibrillaire abondant et une absence de rosettes; ici la différenciation nerveuse sera prédominante) et de l'ENB peu différencié. Ce dernier sera caractérisé par un fond fibrillaire peu abondant ou absent et une absence de rosettes. Dans ce cas, on trouve de petites cellules anaplasiques hyperchromiques, avec de nombreuses mitoses (6, 7). C'est dans ces formes que le recours à l'immunohistochimie (10, 11) voire à la microscopie électronique (12) pourra s'avérer indispensable au diagnostic. La procédure diagnostique de choix se fera sans doute dans un avenir proche par la recherche de l'expression du gène hASH1 via des essais par PCR avec dosage du taux de hASH1 mRNA (13).

## CLASSIFICATION

On distinguera 3 types de classification : une classification histopathologique selon Hyams (1988) (Tableau II) (6) et 2 classifications de type cliniques, respectivement selon Kadish (1976) (1) et Dulguerov et Calcaterra (1992) (Tableau I) (2).

## TRAITEMENT

Le traitement classique est basé sur la chirurgie et la radiothérapie.

Par ailleurs, la chimiothérapie semble prendre progressivement sa place dans la prise en charge pluridisciplinaire.

La chirurgie fait d'habitude appel à une technique combinée transfaciale et neurochirurgicale, du fait de l'extension endocrânienne de la tumeur et de son contact étroit avec l'ethmoïde et sa lame criblée. La crâniotomie n'est pas indi-

TABLEAU II. CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE (HYAMS 1988)

Grade	Préservation de l'architecture lobulaire	Index mitotique	Polymorphisme nucléaire	Matrice fibrillaire	Rosettes	Nécrose
I	+	Nul	Aucun	Prédominante	Rosettes HW(1)	Aucune
II	+	Bas	Bas	Présente	Rosettes HW(1)	Aucune
III	+/-	Modéré	Modéré	Faible	Rosettes FW(2)	Rare
IV	+/-	Elevé	Elevé	Absente	Aucune	Fréquente

quée pour les tumeurs de stade T1. Dans tous les autres cas, l'approche combinée sera indiquée (14).

Dans les différentes séries, la résection crânio-faciale donne le meilleur contrôle local.

On remarquera que chez notre patiente, compte tenu du risque d'un abord par voie basse, la voie haute fut préconisée (crâniotomie bifrontale).

Les ENB sont des tumeurs radio-sensibles (2, 3, 15). La radiothérapie complémentaire est devenue systématique pour la plupart des auteurs (2, 3, 15). Associée à la chirurgie, elle améliore la survie par rapport à un traitement de chirurgie ou de radiothérapie exclusive (2, 3, 15). La radiothérapie ganglionnaire cervicale se pratique en cas d'atteinte ganglionnaire cervicale initiale. La technique d'irradiation doit se baser sur une répartition homogène de la distribution selon les principes de la radiothérapie de conformation; le ciblage de l'irradiation doit intégrer les données de l'imagerie médicale. De nouvelles techniques sont à l'étude telle que la radiothérapie par photons, la radiothérapie à intensité modulée ou l'irradiation stéréotaxique. Les doses habituelles varient entre 50 et 65 grays. Ces doses peuvent altérer les structures sensibles comme le nerf optique, le chiasma optique, les cellules cérébrales ou la rétine. Notre patiente a bénéficié d'une dose de 50 à 66 grays sur le résidu tumoral, et de 54 grays sur le lit tumoral original; ces doses ont pu être administrées à l'aide d'un équipement sophistiqué de radiothérapie stéréotaxique fractionnée (Service de Radiothérapie - AZ VUB).

La chimiothérapie est surtout réservée aux cas avancés et souvent donnée à titre palliatif (16). Les protocoles pour le choix des drogues se sont inspirés des protocoles délivrés dans le neuroblastome de l'enfant (16). L'indication de la chimiothérapie néo-adjuvante est rare mais peut être utilisée, comme chez notre patiente dans le but de réduire le volume tumoral avant chirurgie ou radiothérapie (17, 18).

## PRONOSTIC

Dans la plupart des séries, la survie à long terme varie entre 50 et 80 % (2-4, 13). Le pronostic est le plus souvent fonction du stade initial. Les facteurs de mauvais pronostic restent l'extension ganglionnaire, orbitaire, intra-crânienne et métastatique mais aussi, l'absence de possibilité de résection en bloc de la lésion.

Les récurrences locales sont fréquentes et sont surtout intra-crâniennes. Les récurrences ganglionnaires sont un peu moins fréquentes et souvent tardives. Par contre, la récurrence à distance (métastases possibles aux niveaux pulmonaire, osseux, hépatique ou cérébro-méningé) est rare (10-25 %) mais le plus souvent fatale.

Un suivi *ad vitam* s'impose donc pour ces patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kadish S, Goodman M, Wang CC.— Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer*, 1976, **37**, 1571-1576.
2. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC.— Esthesioneuroblastoma : a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*, 2001, **2**, 683-690.
3. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F.— Esthesioneuroblastoma : a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Res*, 1997, **17**, 2683-2706.
4. Diaz EM Jr, Johnigan RH 3rd, Pero C, et al.— Olfactory neuroblastoma : the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head & Neck*, 2005, **27**, 138-149.
5. Herrold K.— Induction des tumeurs neuroépithéliales olfactives chez les hamsters syriens par la diethylnitrosamine. *Cancer*, 1964, **17**, 114-121.
6. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L.— Olfactory neuroblastoma. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Washington DC. *Armed Forces Institute of Pathology*, 1988, **25**, 240-248.
7. Gerard-Marchant R, Micheau C.— Microscopical diagnosis of olfactory esthesioneuroblastomas : general review and report of 5 cases. *J Natl Cancer Inst*, 1965, **35**, 75-82.

8. Hurst RW, Erickson S., Cail WS, and coll.— Computed tomographic features of esthesioneuroblastoma. *Neuroradiology*, 1989, **31**, 253-257.
9. Castillo M, Mukherji Sk.— Magnetic resonance imaging of the olfactory apparatus. *Topic in Magnetic Resonance Imaging*, 1996, **8**, 80-86.
10. Frierson HF, Ross GW, Mills SE, and coll.— Olfactory Neuroblastoma : additional immunohistological characterization. *Am J Clin Path*, 1990, **94**, 547-553.
11. Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB and coll.— Olfactory neuroblastoma. An immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. *Cancer*, 1995, **76**, 4-19.
12. Choi HSH, Anderson PJ.— Olfactory neuroblastoma : an immuno electron microscopic study of S-100 protein-positive cells. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1986, **45**, 576-587.
13. Zhao LJ, Gao L, Xu GZ et al.— Prognostic factors and outcome of esthesioneuroblastoma (chinois). Zhenghrehn Zhong Liu. *Za Zhi*, 2005, **27**, 561-564.
14. Ganly I, Patel SG, Singh B.— Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. *Head Neck*, 2005, **27**, 575-584.
15. Slevin NJ, Irwin CJ, Banerjee SS, Gupta NK, Farrington WT.— Olfactory neural tumors : the role of external beam radiotherapy. *J Laryngol Otol*, 1996, **11**, 1012-1016.
16. Mishima Y, Nagasaki E, Terui Y, et al.— Combination chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide) and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma. *Cancer*, 2004, **101**, 1437-1477.
17. Kim DW, Jo YH, Wu HG, et al.— Neoadjuvant etoposide, ifosfamide and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer*, 2004, **15**, 2257-2260.
18. Eich HT, Hero B, Staar S, et al.— Multipodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol*, 2003, **79**, 233-240.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Focan, Service d'Oncologie, CHC St-Joseph, rue de Hesbaye 75, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail : christian.focan@chc.be