

Rhabdomyosarcomes chez l'enfant

Florent GUERIN

Hôpital Bicêtre, HUPS, Paris XI



Tumeurs mésenchymateuses malignes pédiatriques

- **Rhabdomyosarcomes 60%**
- **TMM non RMS 40 %**
 - Histologie commune à celles de l'adulte
 - mais évolutions particulières
 - Tumeurs spécifiques à l'enfant jeune de malignité intermédiaire



TMM non RMS

Histologies communes à celles de l'adulte

Synovialosarcome 10-30 %

Schwannome malin 5-30 %

Peripheral nerve sheath tumour (MPNST)

Fibrosarcome 4-13 %

Leiomyosarcome 3-10 %

Fibrohistiocyte malin < 5 %

Sarcomes vasculaires < 2 %

Sarcoma à cellules claires < 2 %

Sarcome épithélioïde < 2 %

Sarcoma alvéolaire des parties molles < 2 %

Chondrosarcome extra squelettique < 2 %

Tumeur desmoplastique à petites cellules < 2 %

Liposarcome < 2 %



Présentation clinique en France

	RMS	Non RMS
Fréquence	80/an	40/an
Age médian	5 ans	9 ans
Prédominance	garçons	non



Localisations

Membres

Tronc

Tête et cou

Enfants

- RMS

15 %

40-45 %

40 %

- non RMS

40-50 %

20-30 %

24 %



Etiologie

- Association fréquente avec malformations (urinaire, SNC) → **TED**
- Survenue au cours de certains syndromes :
 - Prédisposition Génétique/syndromique
 - **DICER1**
 - **TP53: Li Fraumeni**
 - **NF1: Von Recklinghausen**
 - **HRAS: Costello**



NF1

- Von Recklinghausen
- Chr17
- Tâches café au lait (> 3)
- Nodules de Lisch (Iris)
- Anomalies orthopédiques
- Anomalies nerfs : neurofibromes



Li-Fraumeni

- **Mutation TP53 (chr17)**
- **Cancers multiples
(sein/colon/corticosurrénales..)**



Dicer

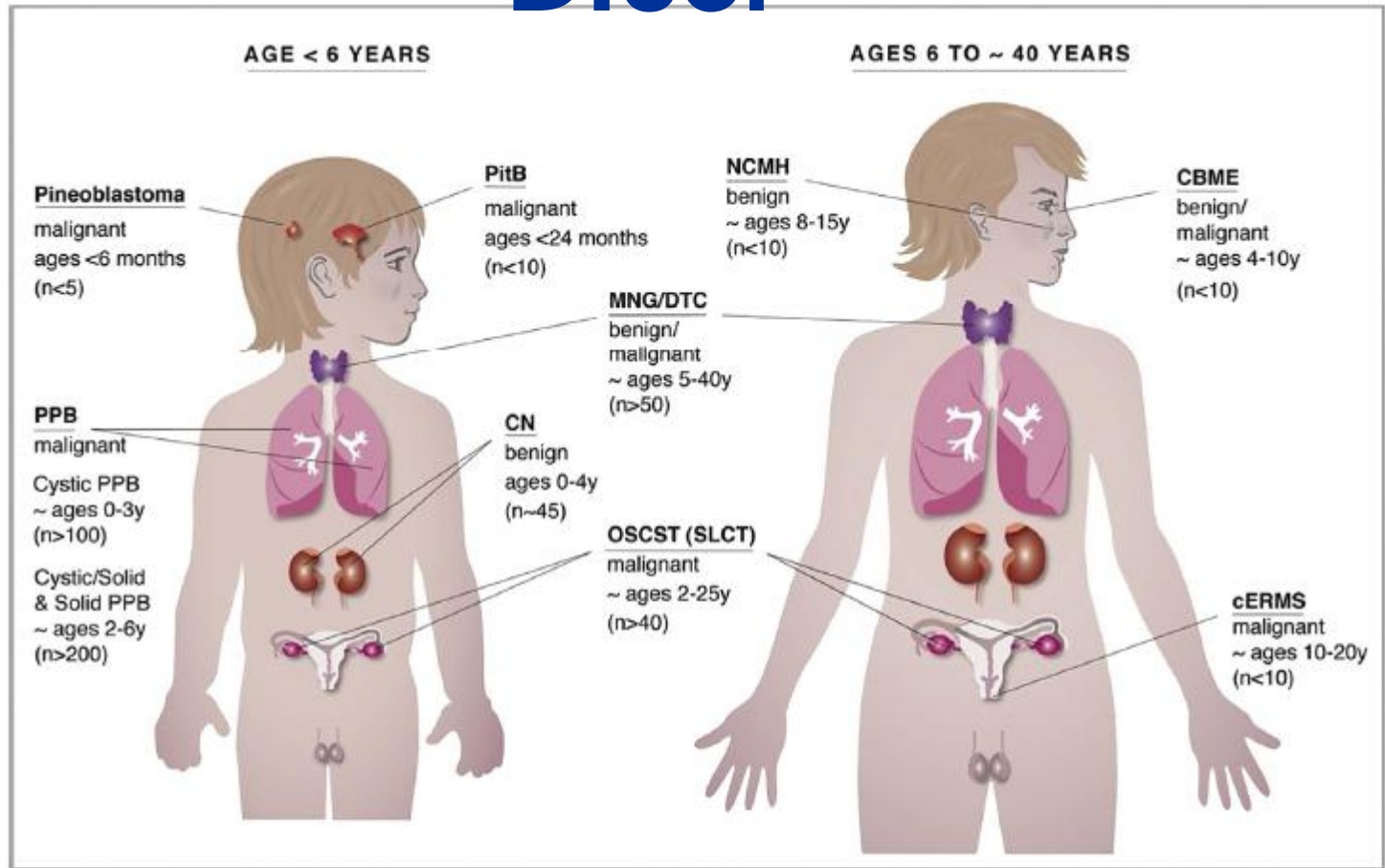


Figure 1 *DICER1*-related phenotypes according to age. Case numbers (*n*) indicate the approximate number of cases of each condition clinically recognized in kindred exhibiting the syndrome. cERMS = cervical embryonal rhabdomyosarcoma; CMBE = ciliary body medulloepithelioma; CN = cystic nephroma; DTC = differentiated thyroid carcinoma; MNG = multinodular goitre; NCMH = nasal chondromesenchymal hamartoma; OSCST = ovarian sex cord-stromal tumour; PitB = pituitary blastoma; PPB = pleuropulmonary blastoma; SLCT = Sertoli–Leydig cell tumour. *Note.* Reprinted with permission (License number 3651080226567).



Costello



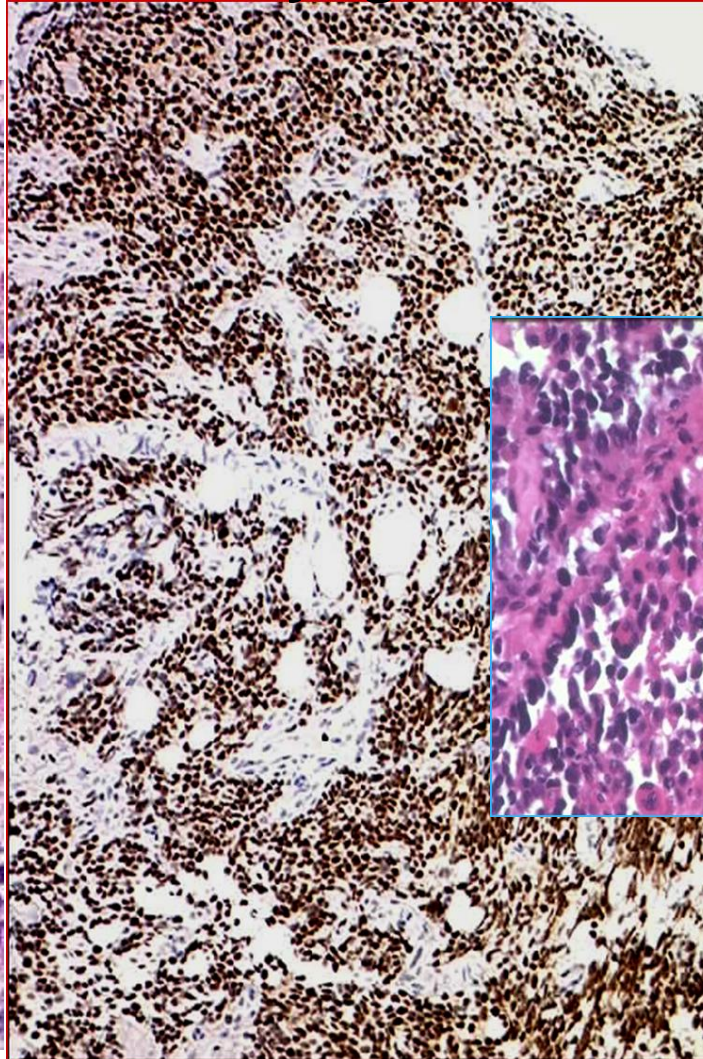
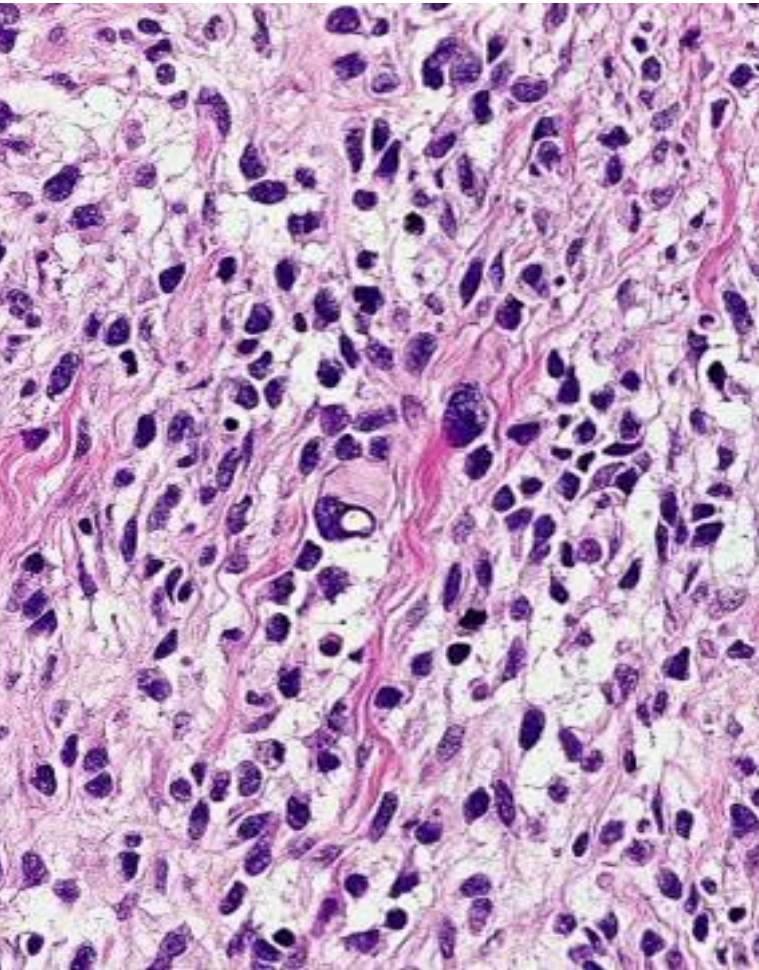
- **Anténatal:**
 - macrosomie-cephalie-hydramnios
- **Post natal:**
 - Hypotonie
 - Denutrition/RGO
 - Déficit en GH
 - Myocardiopathie hypertrophique asymetrique (tr du rythme)
 - Tr intellectuels-anomalies orthop-cutanées
- **Tumeurs : RMS**



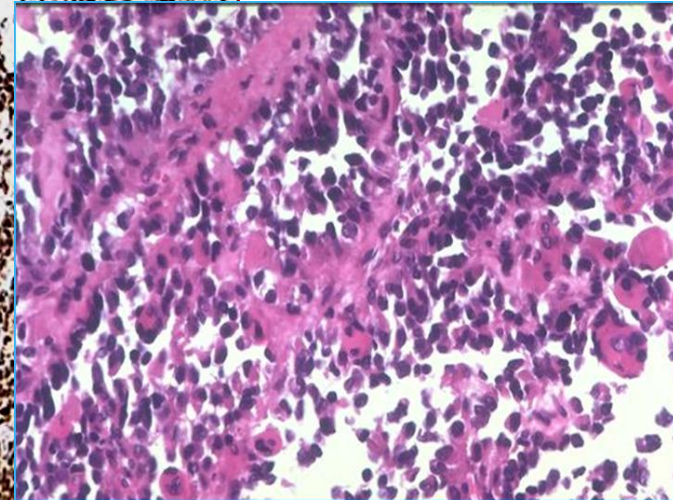
Rhabdomyosarcome

- Desmine+/myogénine+
embryonnaire

Myogénine



Alvéolaire



Histologie

- **Favorable**

- RMS botryoïde
- RMS à cellules fusiformes (néonats)
 - VGLL
- RMS embryonnaire

- **Défavorable**

- RMS alvéolaire
- RMS cellules fusiformes
 - MYOD1



RMS alvéolaire : Gène de fusion FOXP1

- **Translocations du RMS alvéolaire**

t(2:13)(q35 q14) - PAX3 - FKHR

t(1:13)(p36 q14) - PAX7 – FKHR

- **Signification pronostique**

Bon Pc \longrightarrow Mauvais Pc
RMSE \longrightarrow translocation \longrightarrow PAX7-FKHR \longrightarrow PAX3-FKHR

negative

RMSA



RMS : localisations

- **Tête et cou** **40 %**
- **Génito-urinaire** **30 %**
 - Vessie-prostate **12 %**
 - Paratesticulaire, vagin/uterus **18 %**
- **Membres** **15 %**
- **Autres (thorax, abdomen ,paroi)** **15 %**



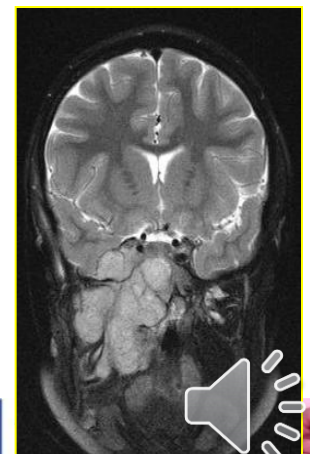
Localisation Tête et cou: 40%

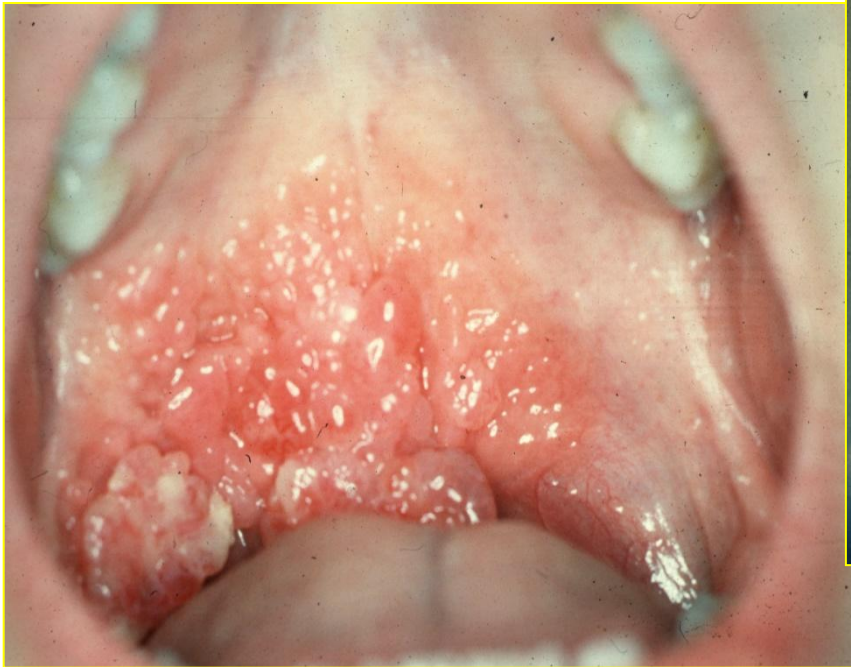
- **Orbite** **10 %**
- **Tête et cou :** **30%**

T. non paraméningées **10 %**

T. paraméningées **20 %**

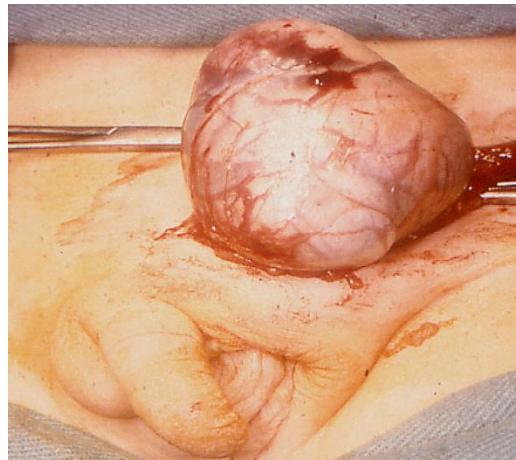
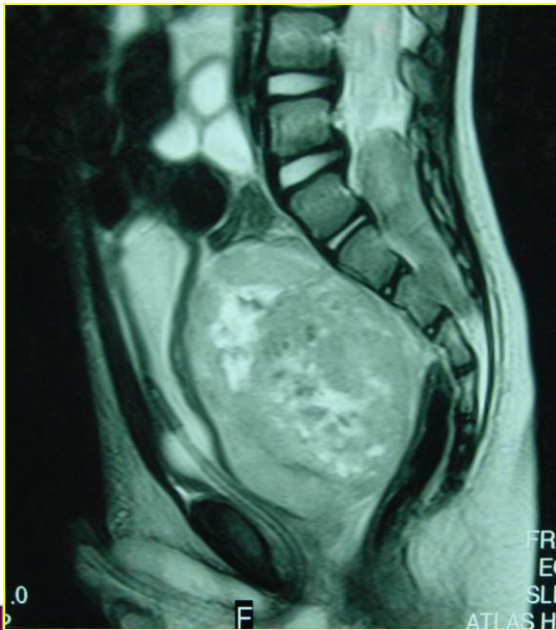
(sinus, nasopharynx, oreille moyenne, fosse ptérygoïde...)





Localisations génito-urinaires 30 %

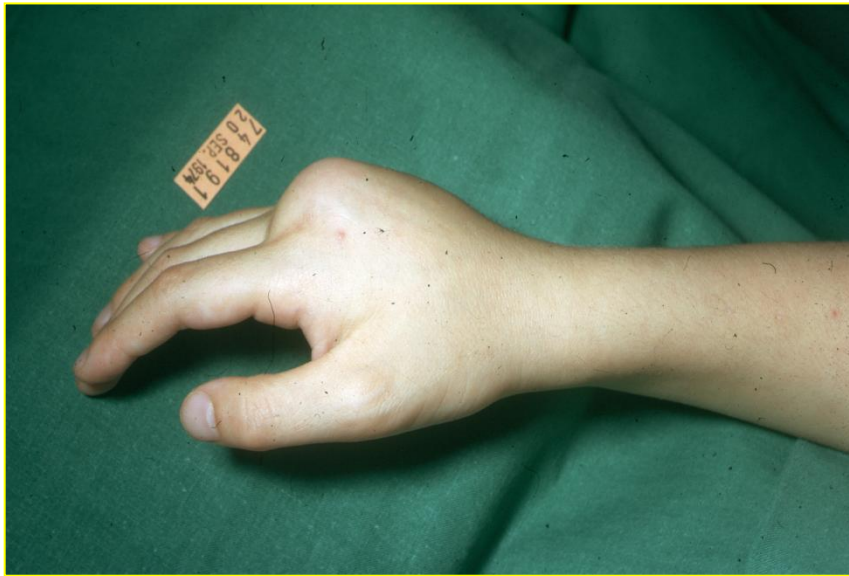
- **Vessie-prostate 12 %**
- **Paratesticulaire or vagin/uterus 18 %**



RMS botryoïde vésical

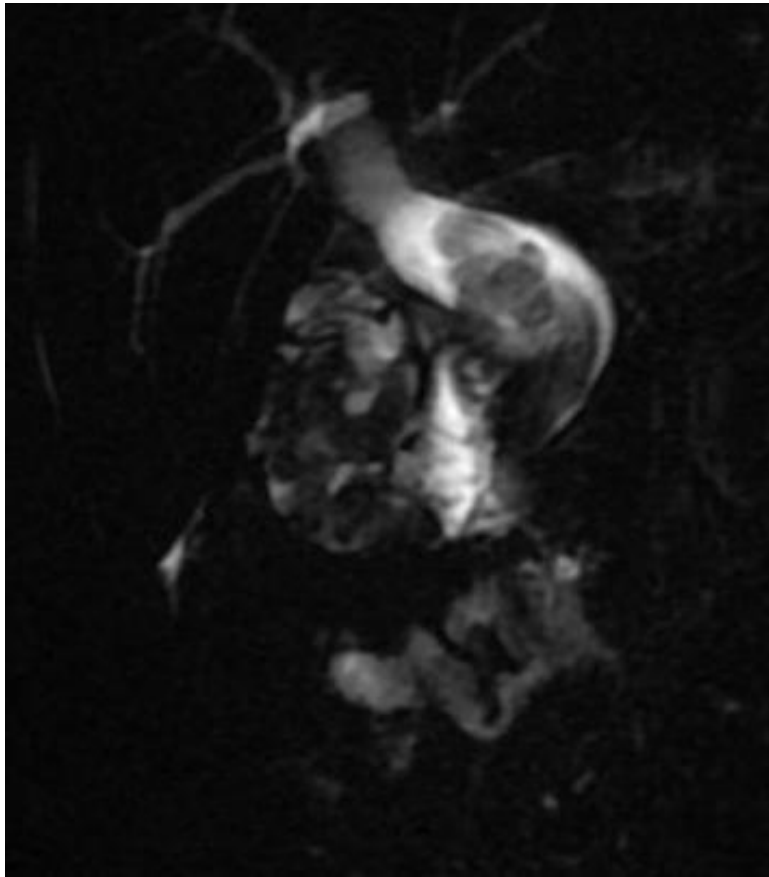


Localisation: membres 15%

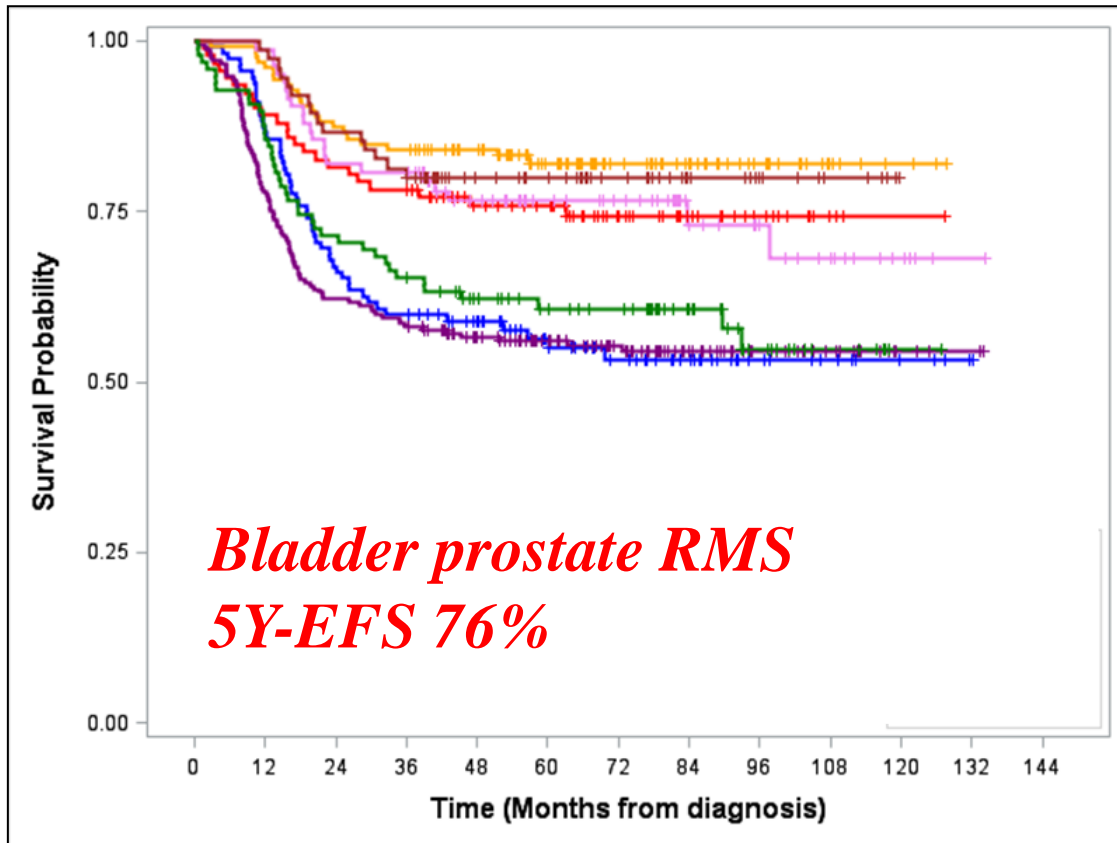


Autres : 15%

Thorax, abdomen, parois du tronc



EFS by primary tumour site



— *GU non BP*

— *Orbit*

— *GU BP*

— *HN non PM*

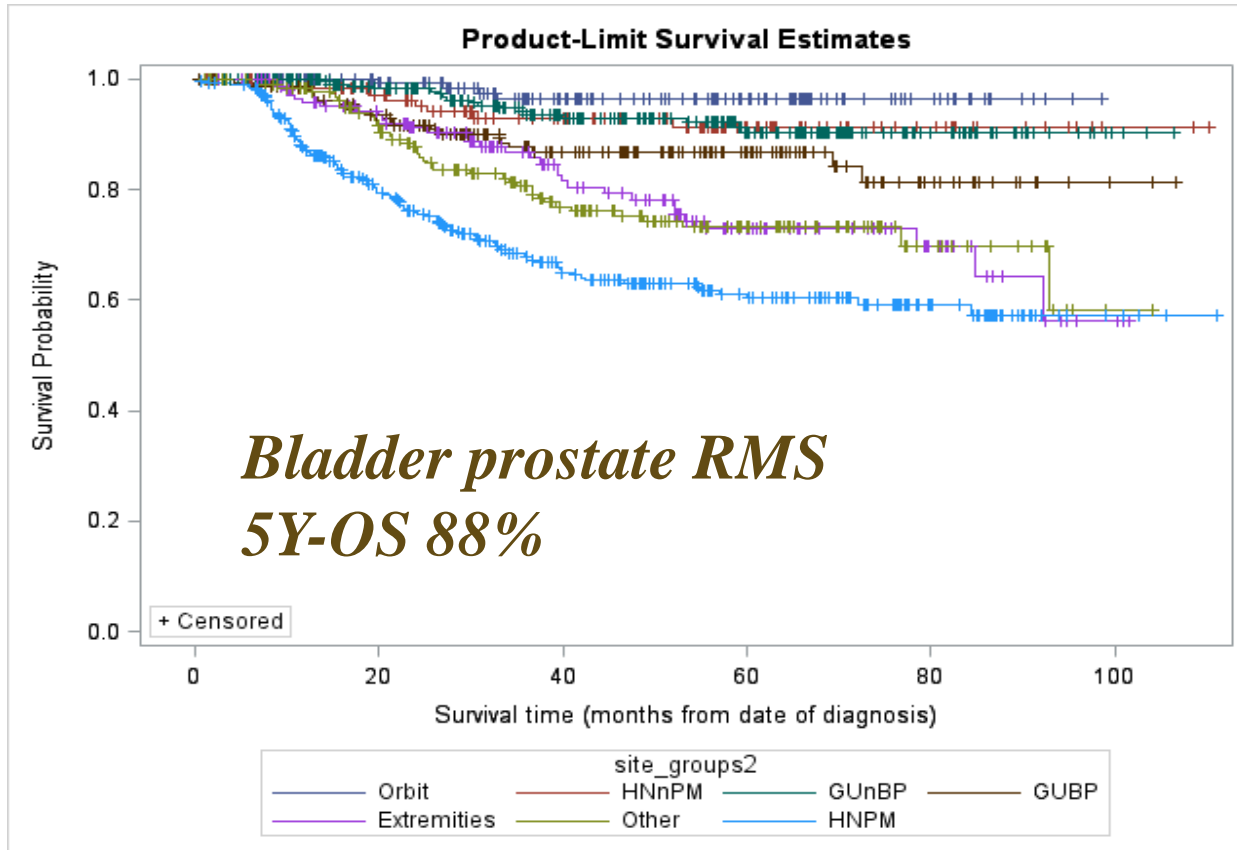
— *Other sites*

— *HNPM*

— *Extremities*



OS by primary tumour site

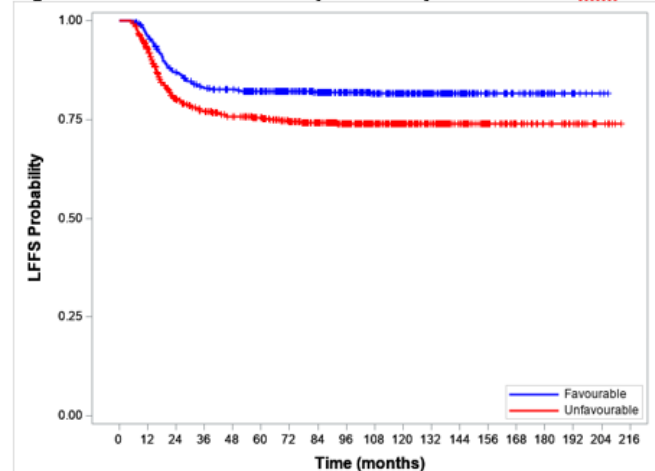


- Orbit*
- GU non BP*
- HN non PM*
- GU BP*
- Other sites*
- Extremities*
- HNPM*



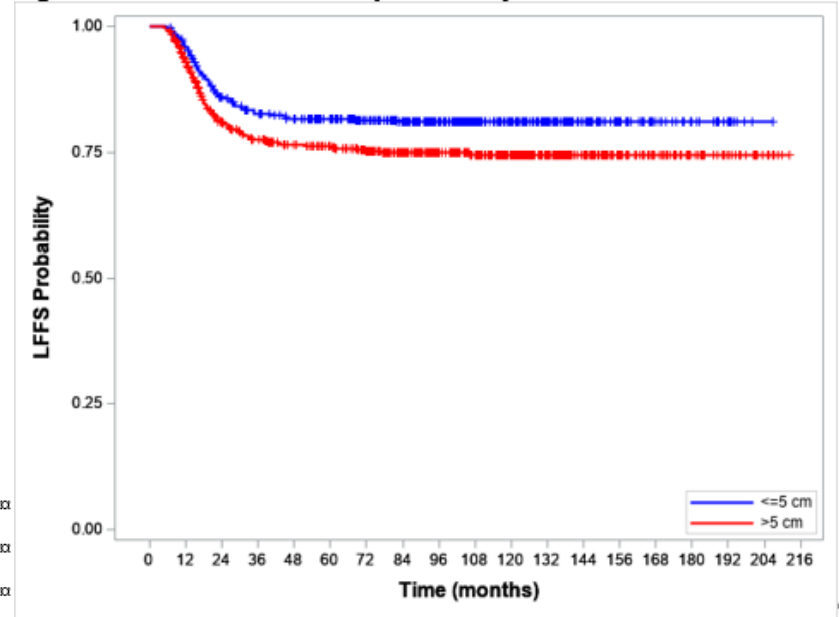
Rechutes LOCALES

Figure 2B -- LFFS for IRS-III patients by tumour site: FaR-RMS risk stratification



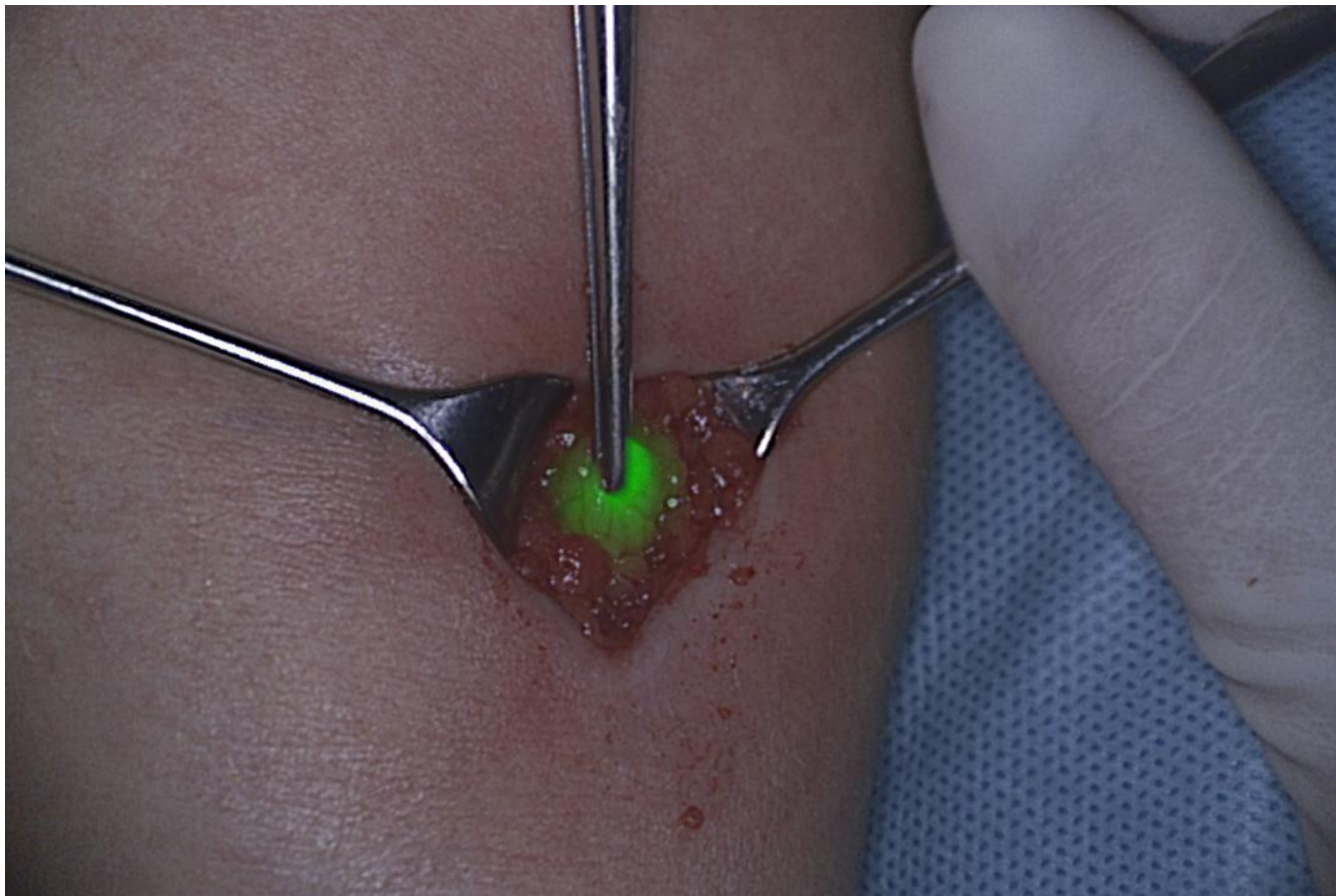
	N	Events	5-yr DFS (%)	(95%CI)	p-value	Events of interest	5-yr LFFS (%)	(95%CI)	p-value	Deaths	5-yr OS (%)	(95%CI)	p-value
Favourable	558	117	79.3	(75.7-82.5)	<0.0001	100	82.2	(78.7-85.1)	0.0011	62	90.2	(87.4-92.4)	<0.0001
Unfavourable	700	268	62.8	(59.0-66.2)		170	75.5	(72.0-78.6)		244	68.5	(64.9-71.9)	

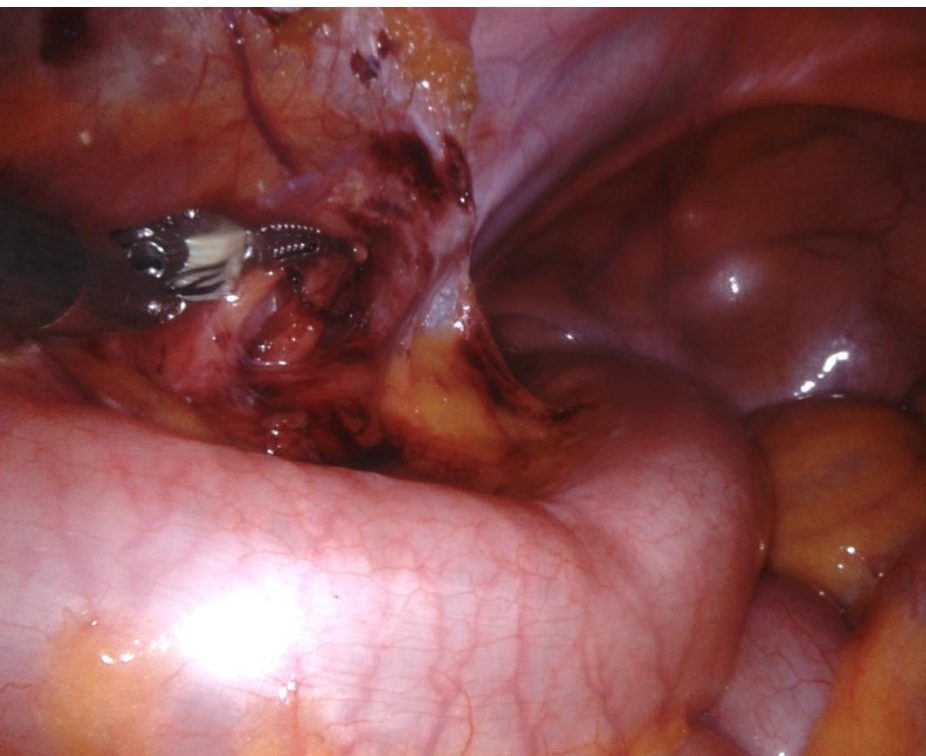
Figure 2C -- LFFS for IRS-III patients by tumour size (size excluded)



Bilan initial

- **Biopsie initiale** : HES/Immuno/Transcrit de fusion
- **Extension loco-régionale**
 - Echographie, TDM, IRM
 - Taille/Origine/extension
- **Extension ganglionnaire**
 - Cytologie ou biopsie de tout ganglion clinique,
 - TDM /IRM
 - RMS des membres: biopsie systématique des gg axillaires ou inguinaux= ganglion sentinelle
 - RMS paratesticulaire : biopsie systématique des gg aortiques si âge > 10 ans
- **Recherche de métastases**
 - **Thorax** : Radio + TDM,
 - biopsie de **moelle osseuse**
 - TEP





Définitions

- **Chirurgie première (primary surgery)**
 - **Chirurgie d'exérèse au diagnostic**
 - Mauvaise connaissance
 - Prévion de R0 et biopsie exérèse
 - **Chirurgie de ré-excision primaire (Primary reexcision)**
 - Avant toute chimiothérapie
 - Prévion de R0 suite à la précédente
 - **Chirurgie secondaire (Delayed primary excision)**
 - Chirurgie après biopsie et chimiothérapie néoadjuvante



Définitions

- **R0** : exérèse micro complète
- **R1** : exérèse micro incomplète (résidu micro)
- **R2** : exérèse macro incomplète (résidu macro ou simple biopsie)



Groupes basés sur IRS

Groupe	Définition
I	Resection première microscopiquement complète
IA	Tumeur T1: confinée à l'organe d'origine
IB	Tumeur T2: Tumeur au delà de l'organe d'origine
II	Résection première macro complète & microscopiquement incomplète
IIA	Ganglions non envahis
IIB:	<u>Resection micro complète</u> & Ganglions envahis enlevés
IIC	Résection micro incomplète & ou dernier Ganglion positif
III	Résidu macroscopique
IIIA	Résidu macro après biopsie
IIIB	Résidu macroscopique après tentative de chirurgie première
IV	Métastases (inclu LCR/Liq péritonéal/ Ganglions à distance)



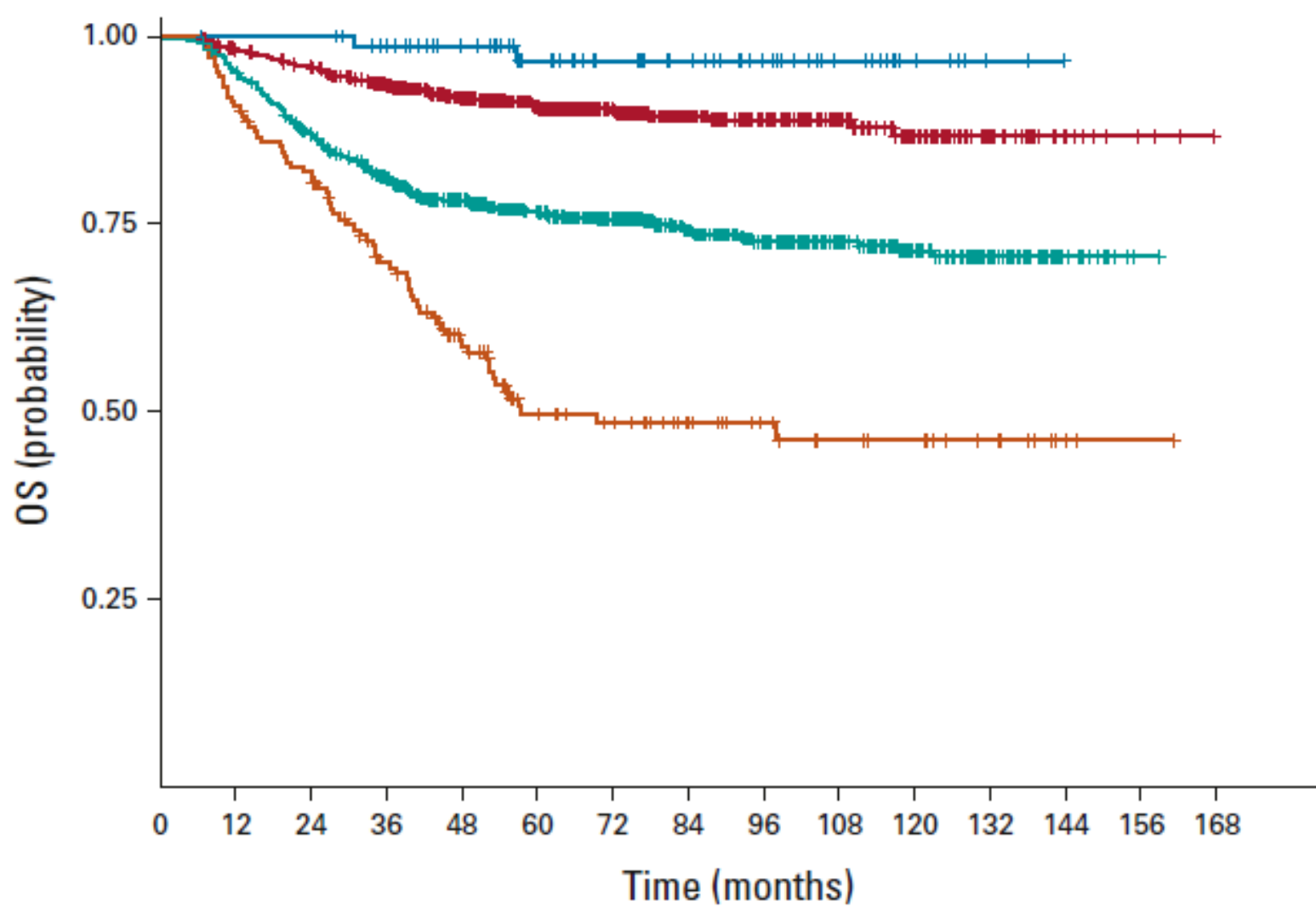
Critères Pronostiques

- Âge : <1 an; >10 ans
- Histol/biomol: Alvéolaire Transcrit+
- Taille >5 cm
- Site : défavorable:
 - Paraméningé, extrémités; *Vessie prostate*
- Groupe IRS : II & III



Risk Group	Subgroup	Pathology	IRS Group	Site	Node Stage	Size & Age
Low	A	Favorable	I	Any	N0	Favorable
Standard	B	Favorable	I	Any	N0	Unfavorable
	C	Favorable	II, III	Favorable	N0	Any
	D	Favorable	II, III	Unfavorable	N0	Favorable
High	E	Favorable	II, III	Unfavorable	N0	Unfavorable
	F	Favorable	II, III	Any	N1	Any
	G	Unfavorable	I, II, III	Any	N0	Any
Very High	H	Unfavorable	II, III	Any	N1	Any





No. at risk:

Low risk	80	79	79	74	62	46	37	31	23	14	7	2	0		
Standard risk	652	630	606	559	466	378	281	209	151	101	61	31	10	3	0
High risk	851	808	727	653	560	475	371	277	213	147	97	53	19	1	0
Very high risk	150	136	121	96	74	50	43	30	22	17	15	10	3	1	0

UI
PA

FIG 2. OS by risk group. OS, overall survival.



La chimiothérapie

- Vincristine, Actinomycine : 8 cures/bas risques
 - Epargne fertilité
- VAC (Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide)
 - Protocole USA
 - Intéressant pour diminuer tox rénale Ifosfamide
- IVA (Ifosfamide, Vincristine, Actinomycine)
 - Protocole européen
 - Intéressant pour diminuer Cystites
- VAC/IVA+ Doxorubicine : métastatique
- VIT (Vincristine, Irinotecan, Temosolomide)
 - 2^e ligne



Le traitement local

- **Chirurgie**
- **Radiothérapie**
 - Externe (photons, protons...)
 - Curiethérapie

Le traitement local est indispensable sauf en cas de rémission complète par la chimiothérapie dans les RMS du vagin



Chirurgie mutilante : source de séquelles à long terme

- Exentération orbitaire
- Cystectomie totale
- Prostatectomie totale
- Hystérectomie
- Amputation d'un membre



La chirurgie au diagnostic

- **Jamais de chirurgie mutilante**
- **L'exérèse complète initiale (R0) est exceptionnellement possible**
- **Mieux vaut une biopsie (R2) qu'une exérèse micro incomplète (R1)**
- **« Primary reexcision » : reprise chirurgicale avant CT (paratestis-tronc-membres)**



Exérèse initiale possible

- **RMS paratesticulaire**
- **Petite tumeur du dôme vésical**
- **Petite tumeur des membres ou des parois du tronc**



Le plus souvent : Biopsie

- Tru cut >> Chirurgicale
- (14-16 gauge, 4 à 6 carottes)
- Endoscopique (vagin, vessie-prostate)

But

Obtenir suffisamment de matériel pour diagnostic, cytogénétique, revue centrale, études biologiques, congélation



Chirurgie secondaire

- Chirurgie **conservatrice** le plus souvent
- Précédée ou suivie de radiothérapie
- Curiethérapie : mise en place per-opératoire des tubes
- Chirurgie mutilante parfois
- Chirurgie reconstructrice (lambeaux libres, pédiculés...)



Chirurgie des ganglions

- **But** : confirmer un envahissement ganglionnaire
- Eviter les curages extensifs
- Cytologie à l'aiguille suffisante si le diagnostic de la TP est déjà fait
- **Biopsie ganglionnaire systématique dans les RMS des membres et paratesticulaires (>10 ans, T > 5 cm)**
- **Technique du ganglion sentinelle**



Chirurgie des métastases

- **Rarement indiquée**
- **Résection des métastases hépatiques ou pulmonaires si**
 - Résection complète possible
 - T primitive en rémission

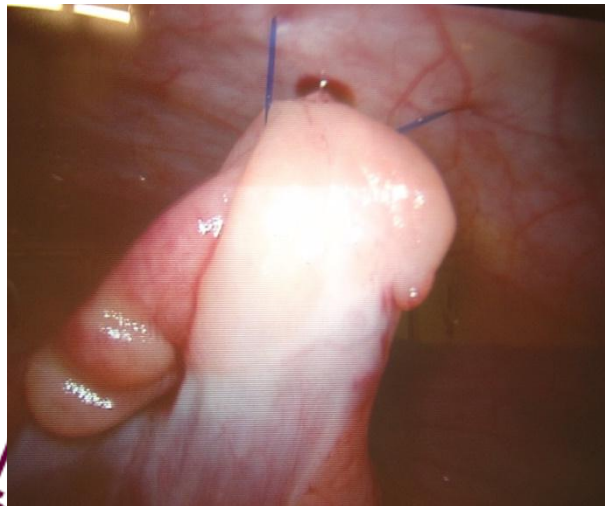
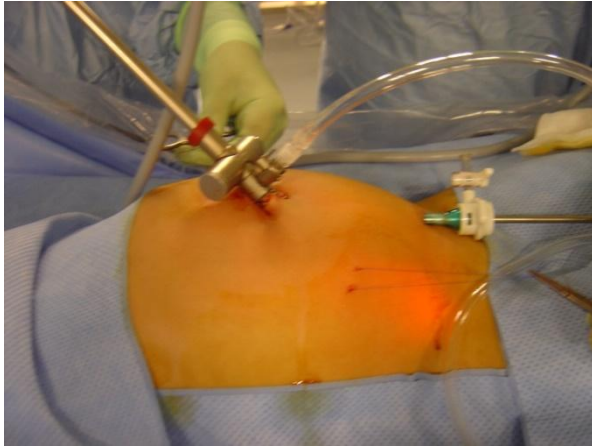


Chirurgie préventive des complications

- **De la radiothérapie :**
 - Transposition d'ovaire (laparoscopie)
 - Transposition de testicule
 - Expandeurs ou filets pour protéger la vessie, le grêle...
- **De la chimiothérapie**
 - Prélèvement d'ovaire ou de testicule pour congélation



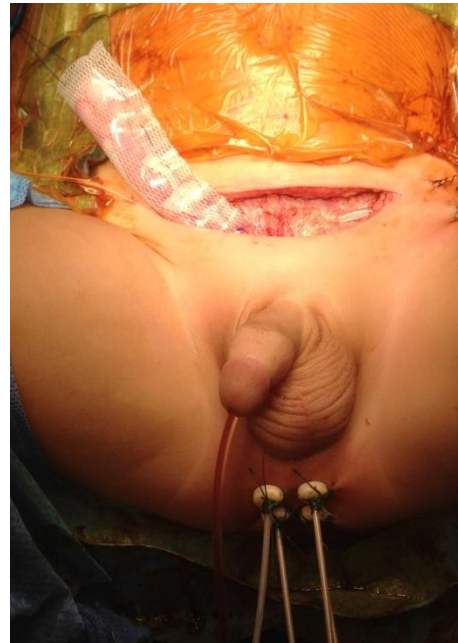
Transposition ovarienne avant curiethérapie vaginale ou urétro- vésicale



Temporaire

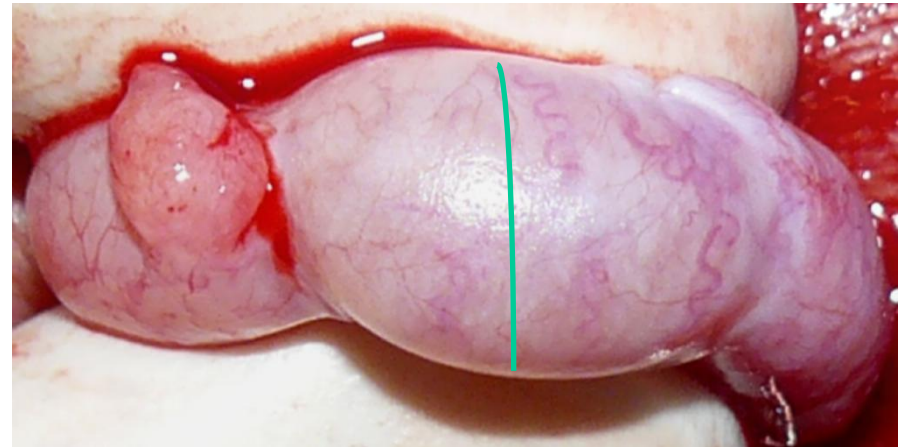


RMS Vésico-prostatique : Transposition d'un testicule avant curiethérapie



Dose délivrée au testicule divisée par 5

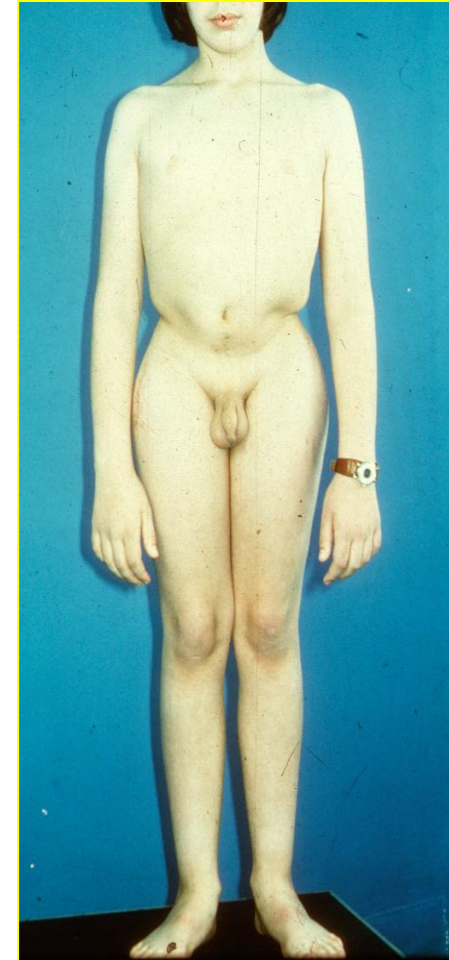
Prélèvement testiculaire pour cryopréservation



*Merci à
Agnès
Liard*

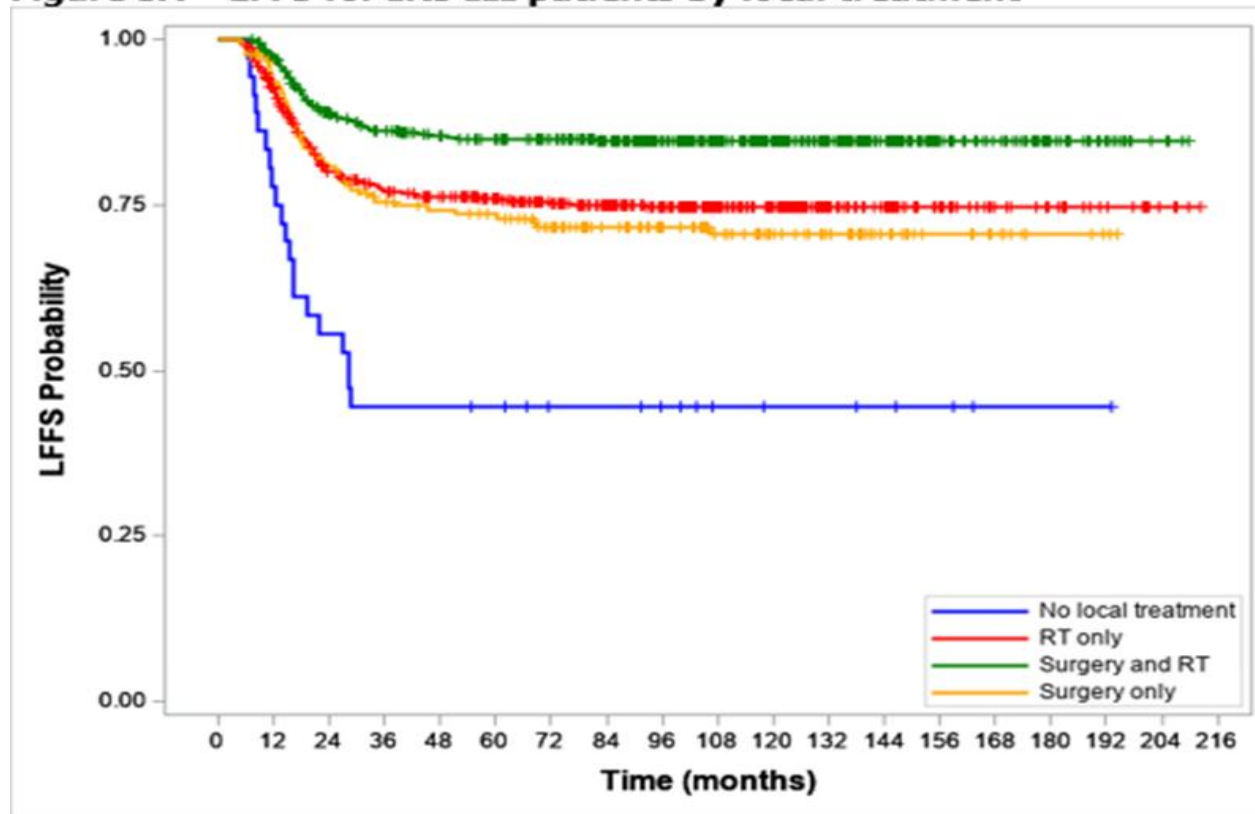


Séquelles de la radiothérapie externe



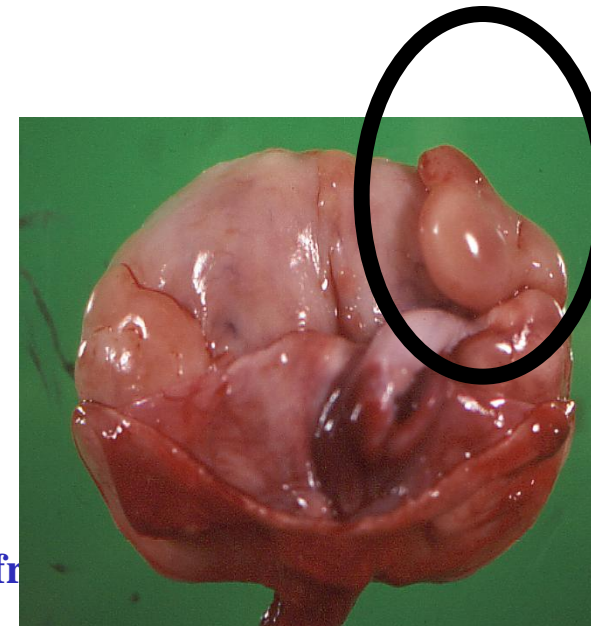
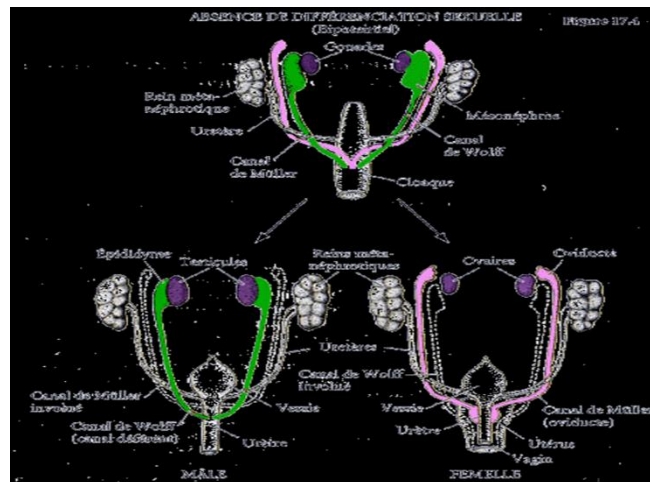
Mais radiothérapie joue un rôle dans le contrôle local

Figure 3A—LFFS for IRS-III patients by local treatment



Le rhabdomyosarcome Para testiculaire (RMSPT)

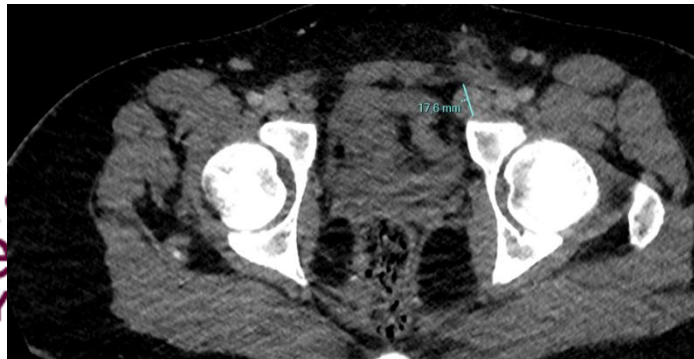
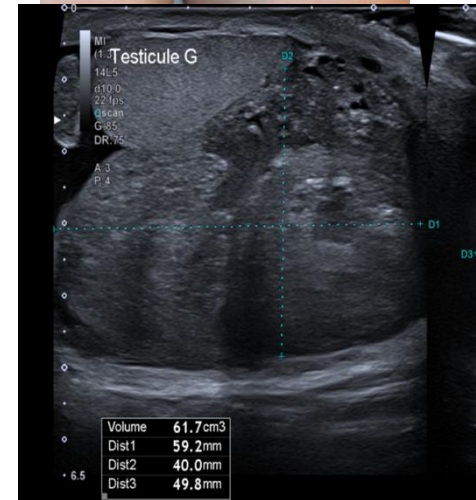
- Enveloppes + Canaux de Wolff > Testicule
- Ce n'est pas une tumeur du testicule (raisonnement différent)



RMSPT-Bilan initial

- Marqueurs (AFP, HCG): négatifs
- Echographie
- Et scanner

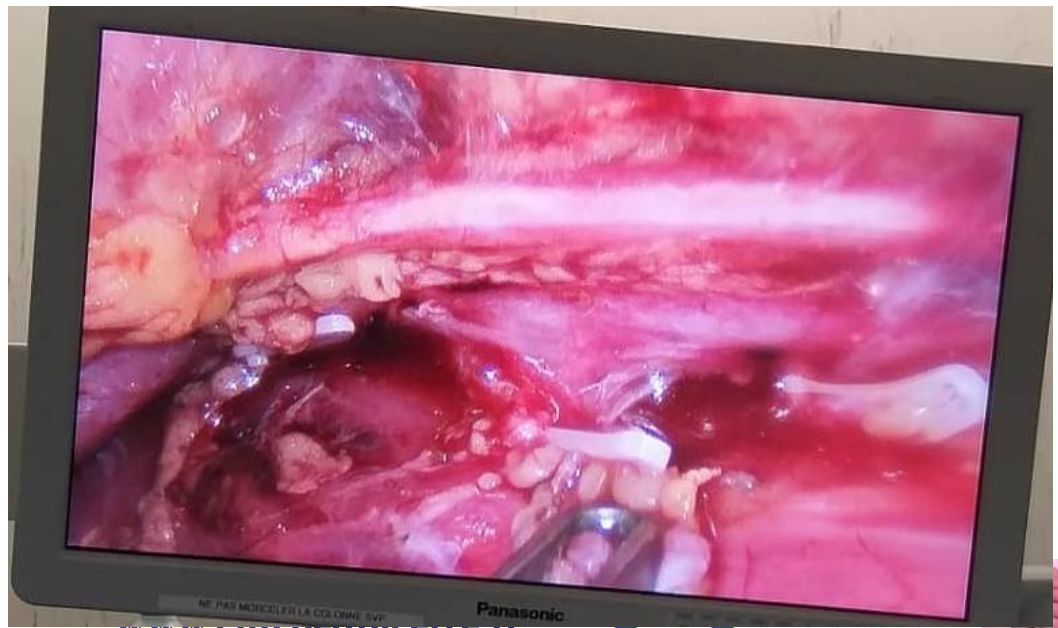
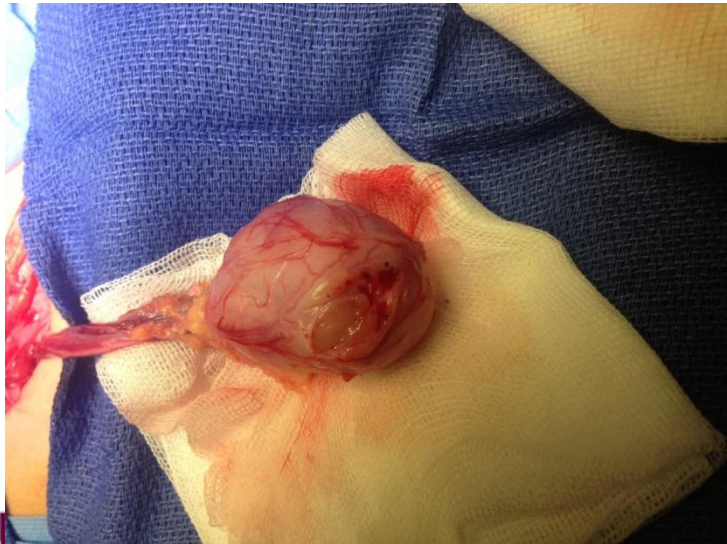
Bilan d'extension ganglionnaire avant!



Chirurgie RMS-PT

- Chirurgie première si R0 possible
- **Orchidectomie voie inguinale+ ligature haute cordon**
- **Voie scrotale pour accoucher grosse tumeur (voie inguinale puis voie scrotale)= objectif R0**
- Possibilité de PRE
- Toute adénopathie lombo aortique suspecte doit être biopsiée **au diagnostic**
- **Echantillonnage (#curage) lombo aortiques pour patients >10 ans**



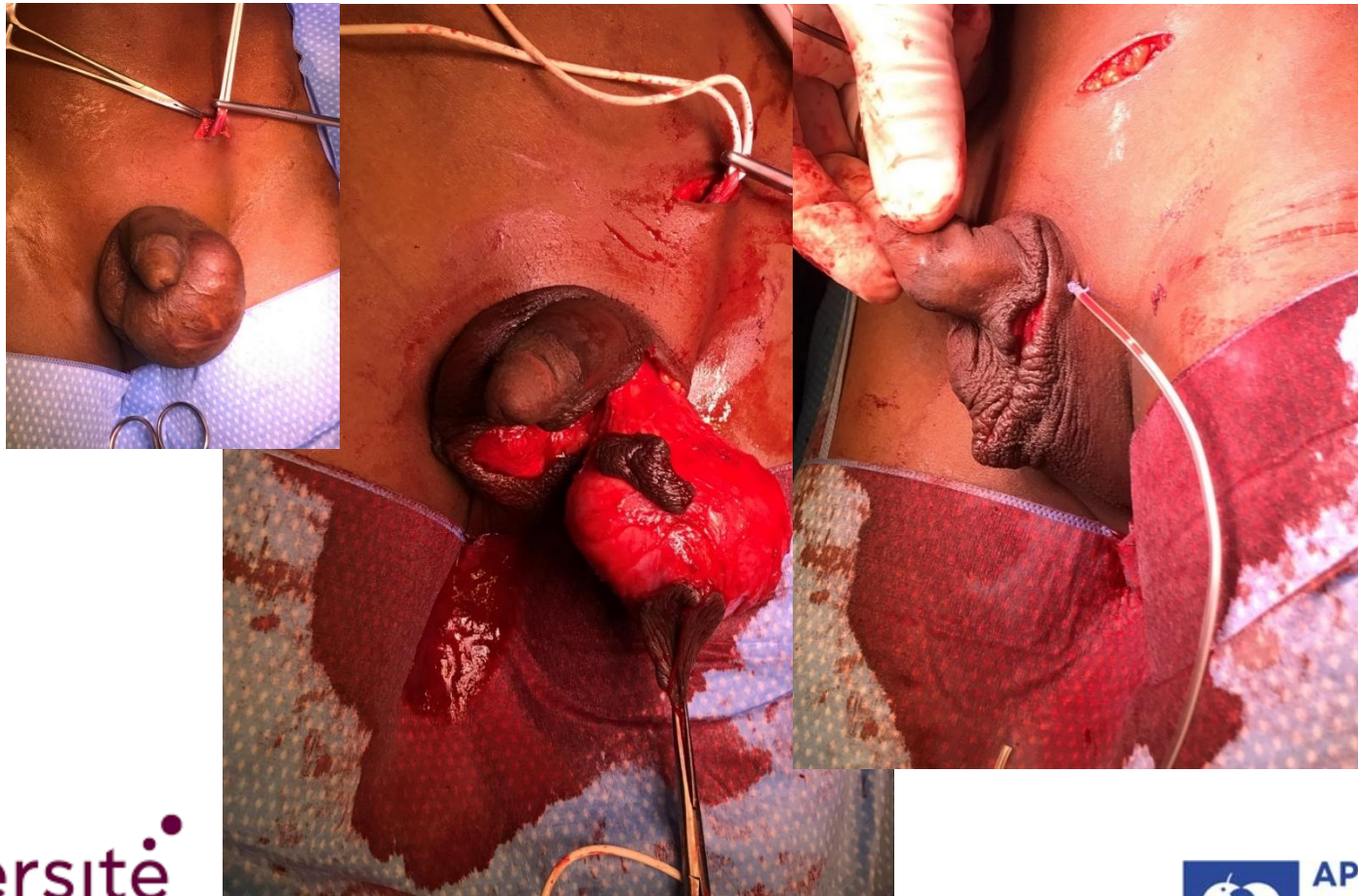


Les violations du protocole

- Pas d'évidence sauf IRSIII
- Mais **résultent en actes chirurgicaux et radiothérapie supplémentaires >30%!!!**
- Hémiscrotectomie pas nécessaire si le patient recoit IVA au lieu de VA



Reexcision primaire

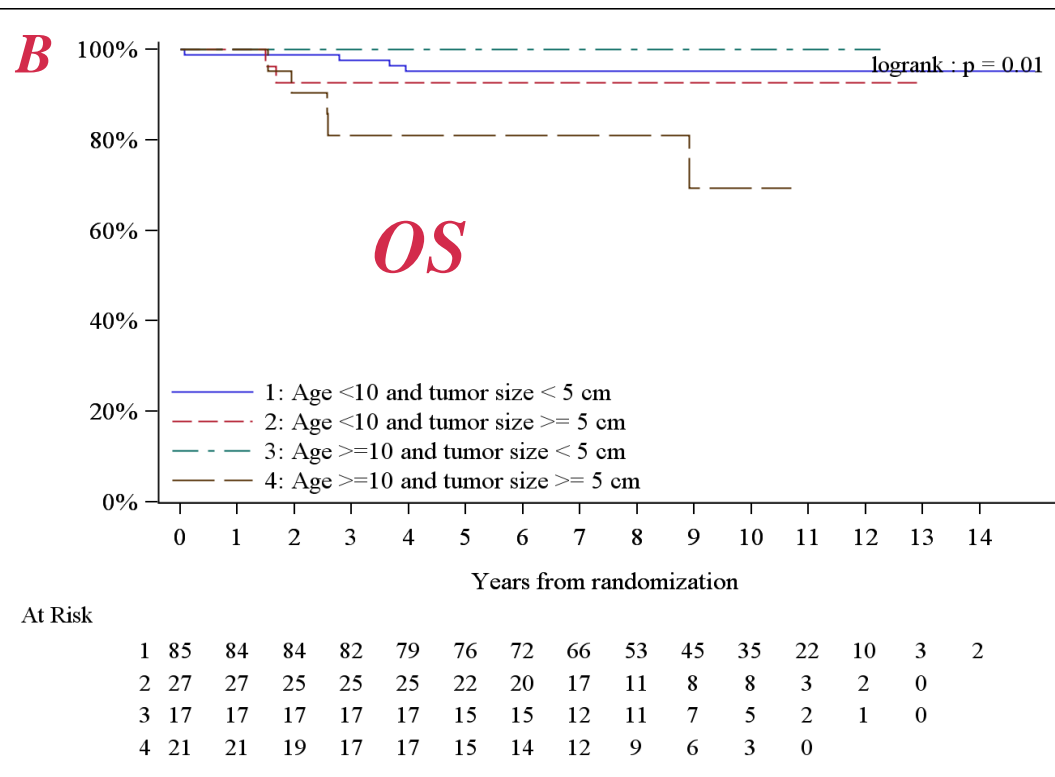
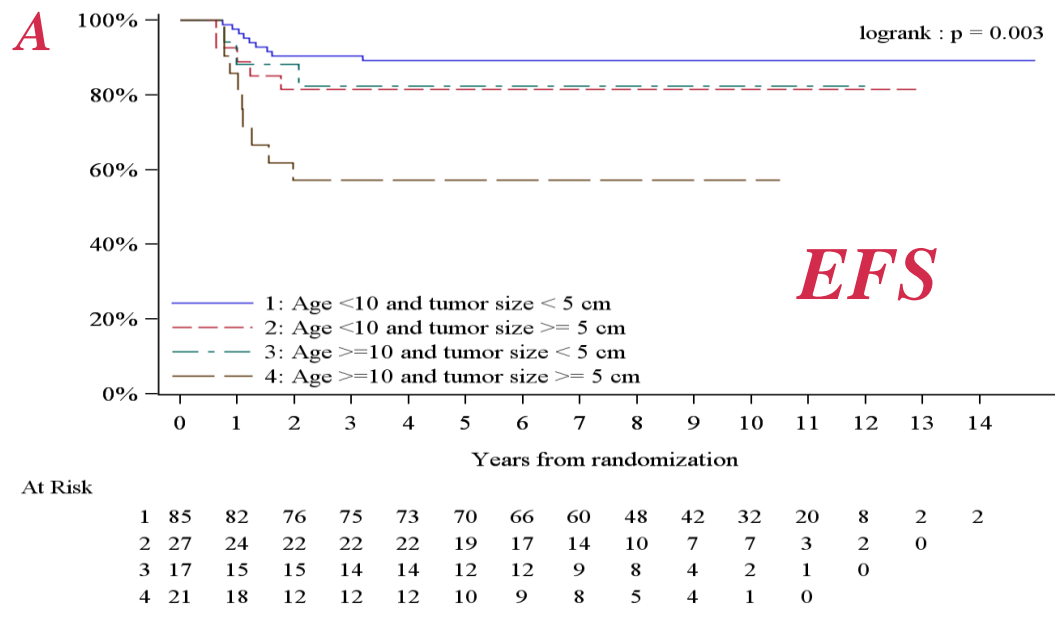


Curage ganglionnaire rétroP

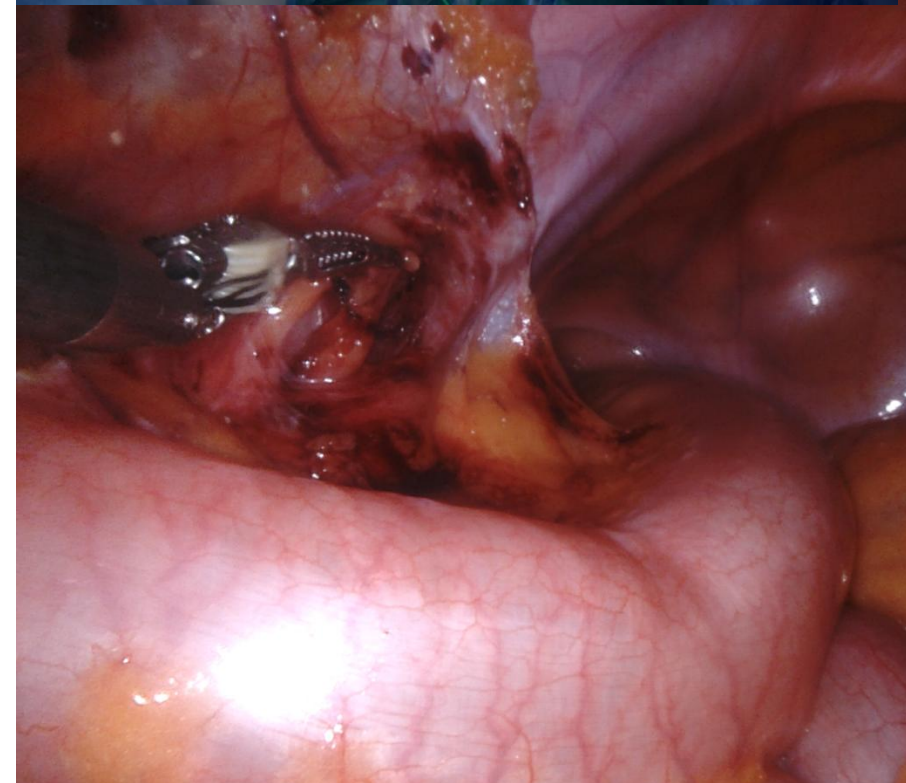
Justification

- **Si alvéolaire toujours**
- **Patient >10 ans N0**
 - Curage rétroP homolatéral systématique
 - 31% de récurrence ganglionnaire
- **Patient <10 ans N0: Ni curage ni biopsie**
 - 8% de récurrence N
 - Pas de curage systématique
- **51% des patients N0 sont pN1 surtout si >10 ans**
- **Amélioration de la survie et de la récurrence (42% des récurrences sont N)**
- **le traitement des pN1 est la radiothérapie la chirurgie n'est que diagnostique**



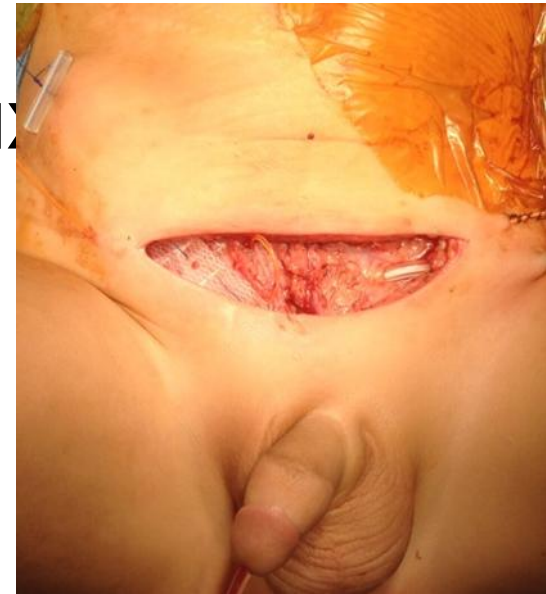


GG sentinelle au vert d'indocyanine



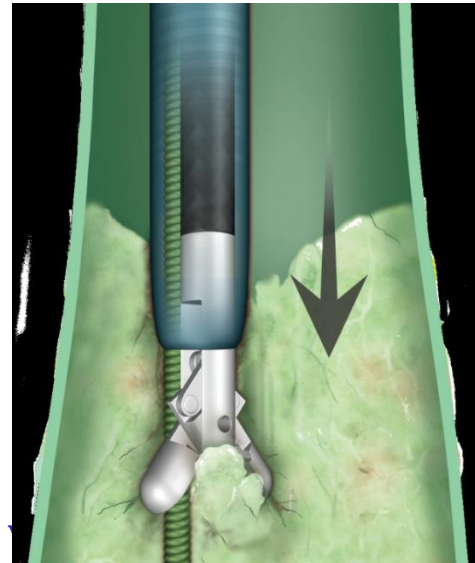
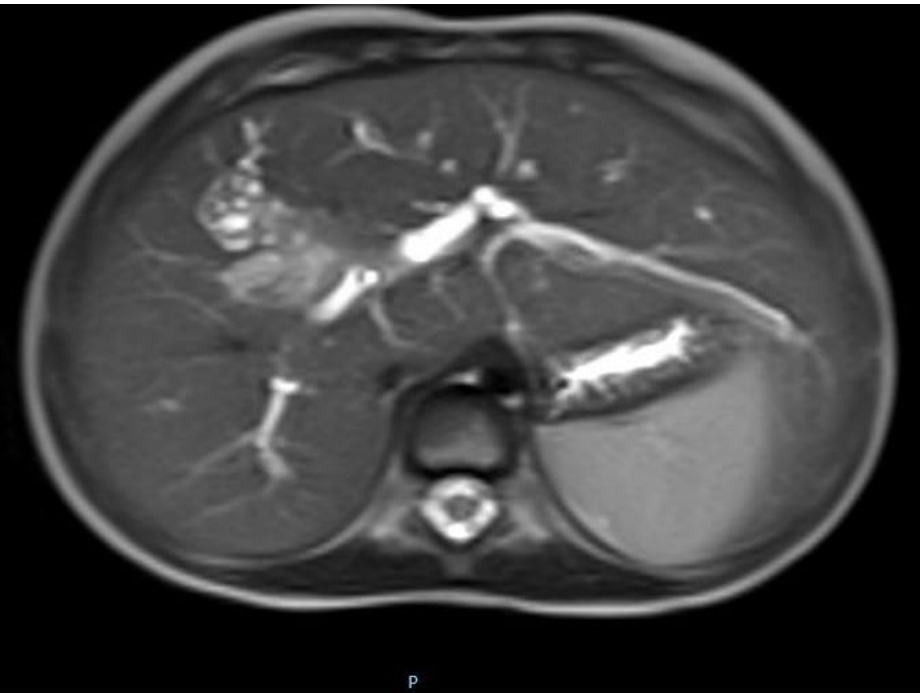
Transposition testiculaire

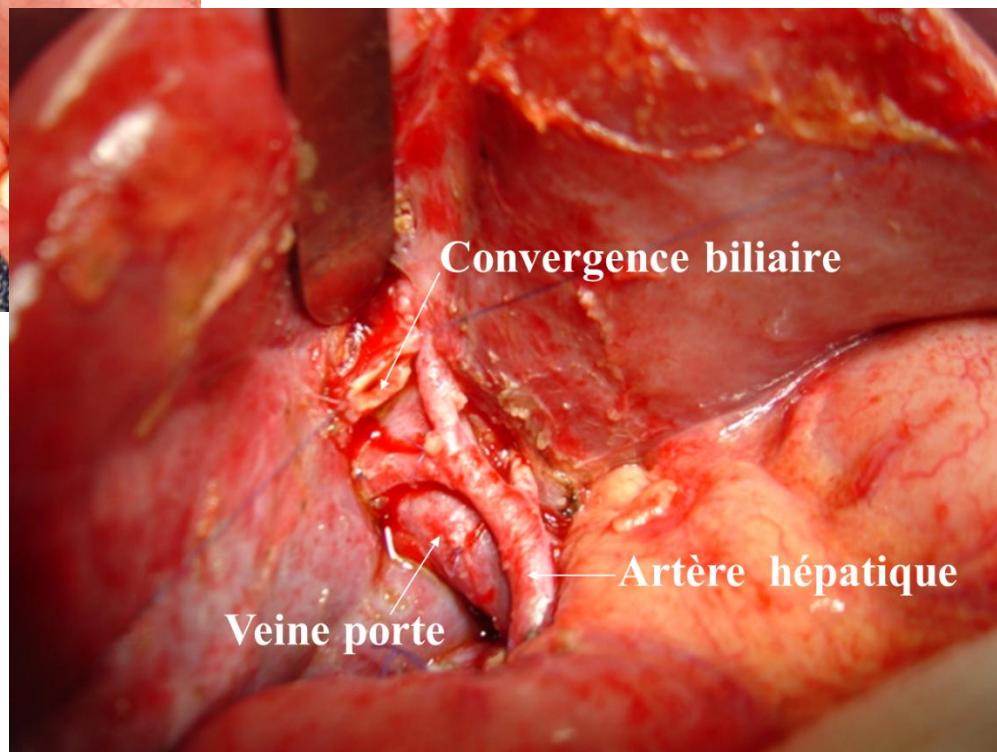
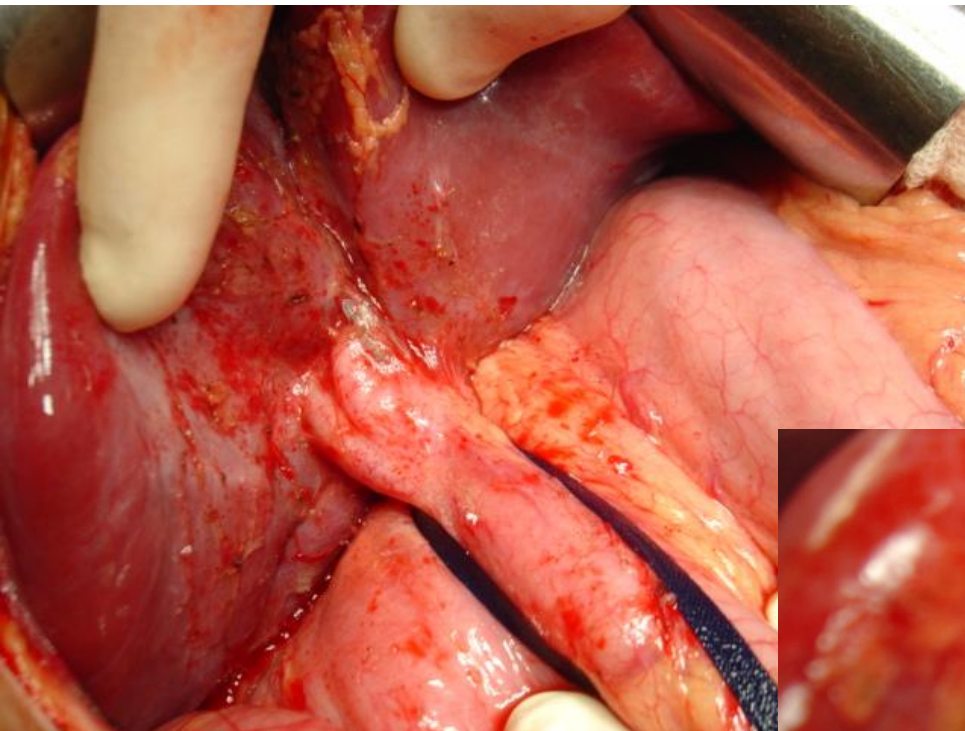
- **Seulement si RTE (IRSIII)**
- **Avant la RTE donc pas au diagnostic!**
- **Indiquée si R1/2 ou N1 inguinaux ou dissémination**

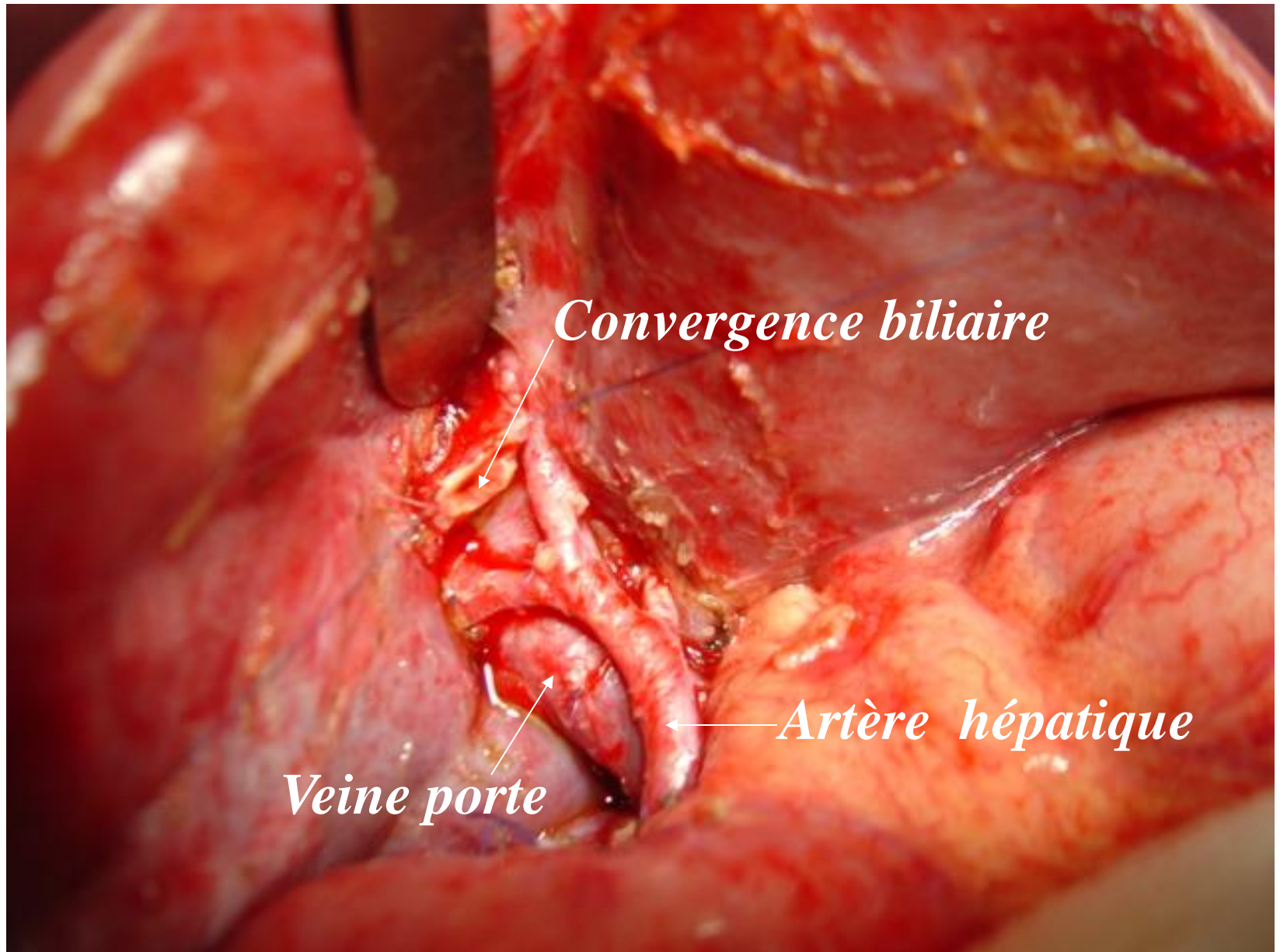


RMS Voies biliaires

- Ictère
- Masse intra hépatique + Protrusion VB
- Diagnostic différentiel kyste cholédoque
- Biopsie : CPRE ou percut+ drainage VB







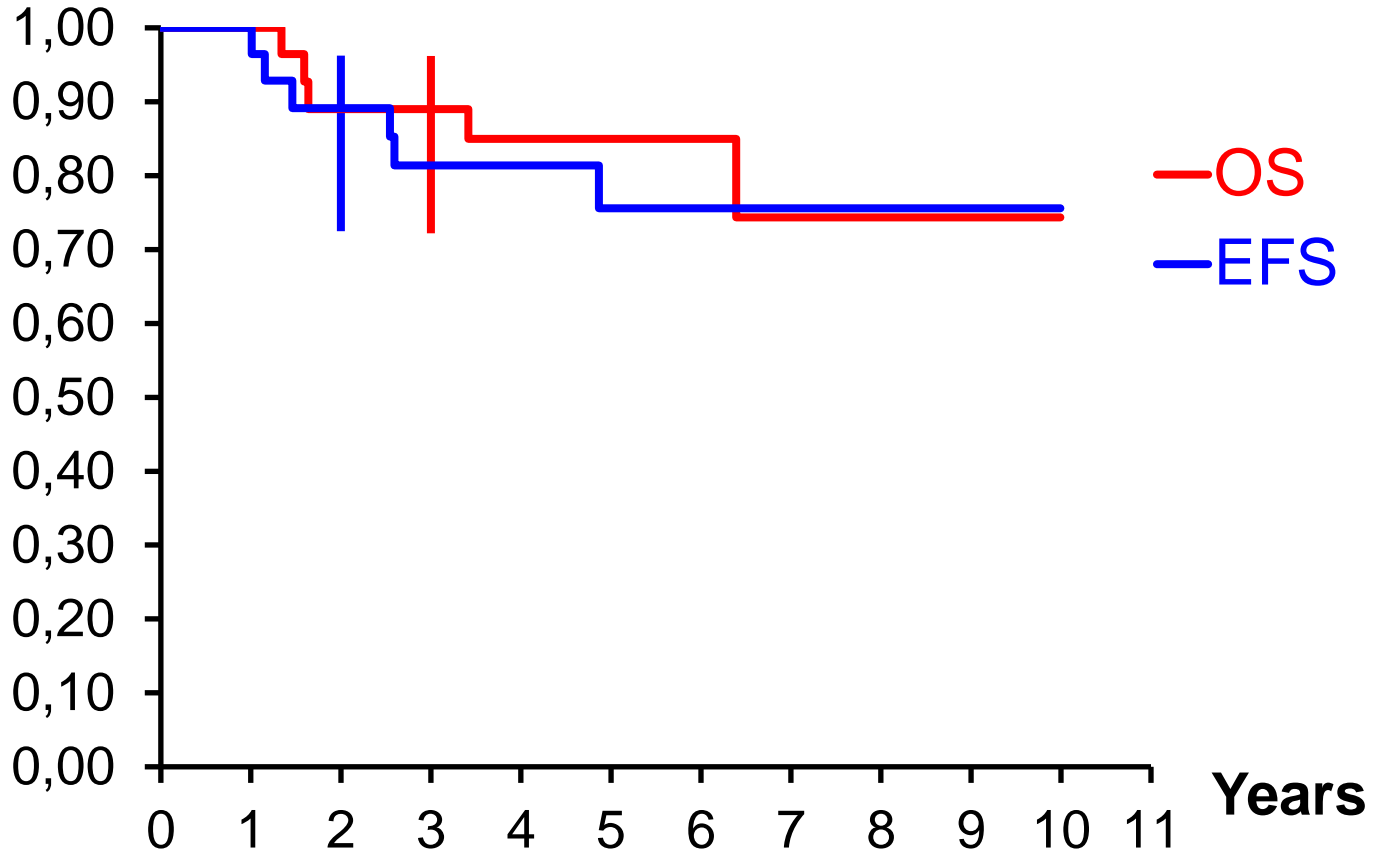
Convergence biliaire

Artère hépatique

Veine porte



Bile Duct RMS



TMM thoraciques

- **Paroi thoracique**
 - **Isolée**
 - **Avec extension aux organes intrathoraciques**
- **Poumon**
- **Mediastin**
- **Diaphragme**

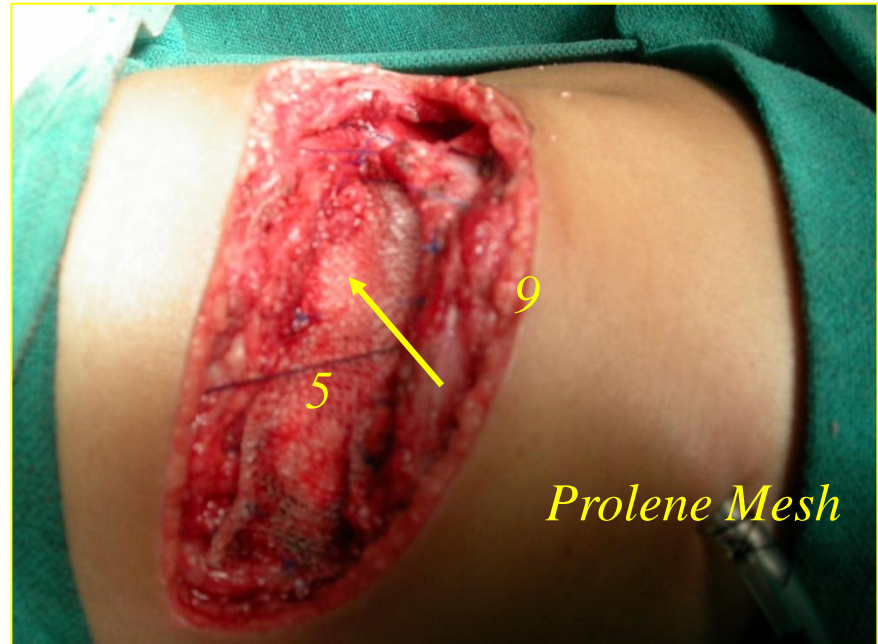
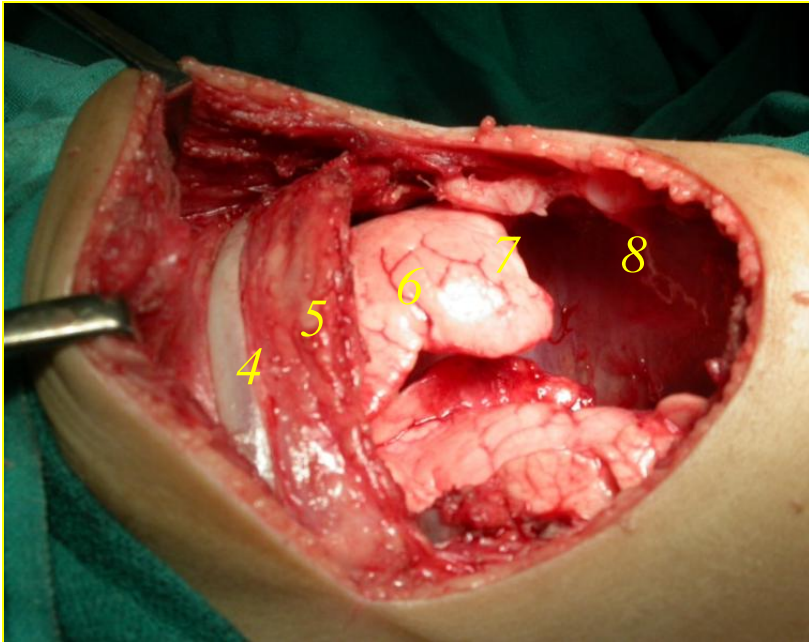


Gestes chirurgicaux

- **Limités**
 - Tumorectomie
 - Pariéctomie limitée (moins de 3 côtes)
 - Resection pulmonaire limitée
- +/- Associés à la radiothérapie externe**
- **Extensifs**
 - Pariéctomie (plus de 3 espaces)
 - Résection extensive du diaphragme



Résection pariétale extensive



Membres

- **Chirurgie conservatrice**
 - Large emportant tout le muscle atteint
 - Compartimentale
- **Chirurgie mutilante**
 - Préférable chez les enfants jeunes à la radiothérapie



RMS des extrémités



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Surgical Oncology

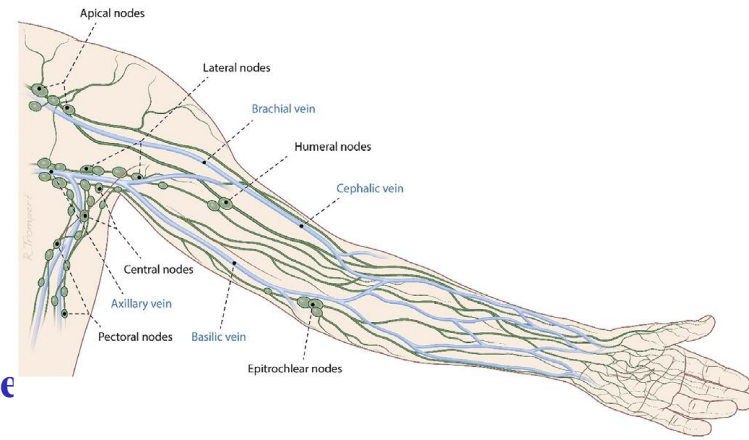
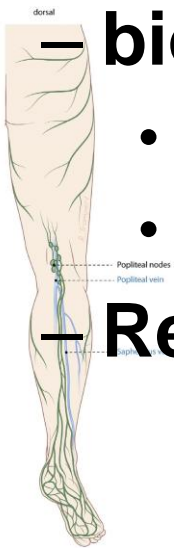
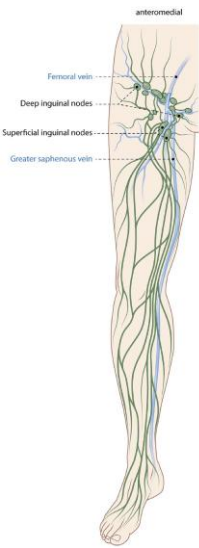
journal homepage: www.ejso.com



In transit metastases in children, adolescents and young adults with localized rhabdomyosarcoma of the distal extremities: Analysis of the EpSSG RMS 2005 study

Chiriac P, Willems R, van der Sluis M, et al. *Eur J Surg Oncol* 2011;38:111-117. doi:10.1053/euro.2010.111111

- **En deça coude et genou**
- **34% meta ggl**
 - **Inguinal/axillaire+ in transit (50%)**
 - **Detection PET-FDG++**
 - **biopsie systématique au diagnostic**
 - **Ggl sentinelle**
 - **Systematique**
 - **Rechutes si pN1++**



RMS péri anaux- périnéaux



Received: 8 January 2022 | Revised: 21 March 2022 | Accepted: 1 April 2022

DOI: 10.1002/pbc.29739

ONCOLOGY: RESEARCH ARTICLE

Pediatric Blood & Cancer
SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE
SIOP
INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY
aspho
The American Society of Pediatric Hematology/Oncology
WILEY

Perianal/perineal rhabdomyosarcoma: Results of the SIOP MMT 95, Italian RMS 96, and EpSSG RMS 2005 studies

Timothy Rogers¹ | Ilaria Zanetti² | Beatrice Coppadoro³ | Héléne Martelli⁴ | Meriel Jenney⁵ | Veronique Minard-Colin⁶ | Sheila E. J. Terwisscha van Scheltinga⁷ | Clare Skerritt¹ | Raquel Dávila Fajardo⁸ | Florent Guérin⁴ | Anna Kelsey⁹ | Johannes H. M. Merks⁷ | Henry Mandeville¹⁰ | Gabriela Guillén¹¹ | Heidi Glosli¹² | Federica De Corti¹³ | Gianni Bisogno³



Généralités

- 1 à 2% des RMS= rare
- Âge médian 6,5 ans , sex ratio=1
- 2/3 taille > 5 cm
- Alvéolaire 70% (83% après 10 ans et 35% avant)
- **Evaluation ganglionnaire ++ (clinique et TAP)**
 - N1 (clin radiol + chir) : 45%
- **Attention aux abcès vulves ou marge anale atypiques +++**
- Place d'une bonne anticipation et évaluation pré op (IRM+++).



Traitement local

- **Chirurgie seule :22%**
 - d'emblée :
 - R0: illusoire(1/13)
 - 50% nécessitent une réexcision ou d'autres procédures
 - après chimio néoadj
 - R0: 19%
- **Radiothérapie Seule 36%**
- **RT+ chirurgie:32%**
- **Pas de tt local 10%**
 - **Progression 4%; pas de résidu 6%**



Focus curiethérapie

- **Associée à la RTE dans 50% des cas**
 - ganglions++
 - Dose de la curiethérapie trop importante auprès du canal anal
- **Resultats : 10/13 survivants**
- **1 rechute en dehors du champ: DC**



Devenir

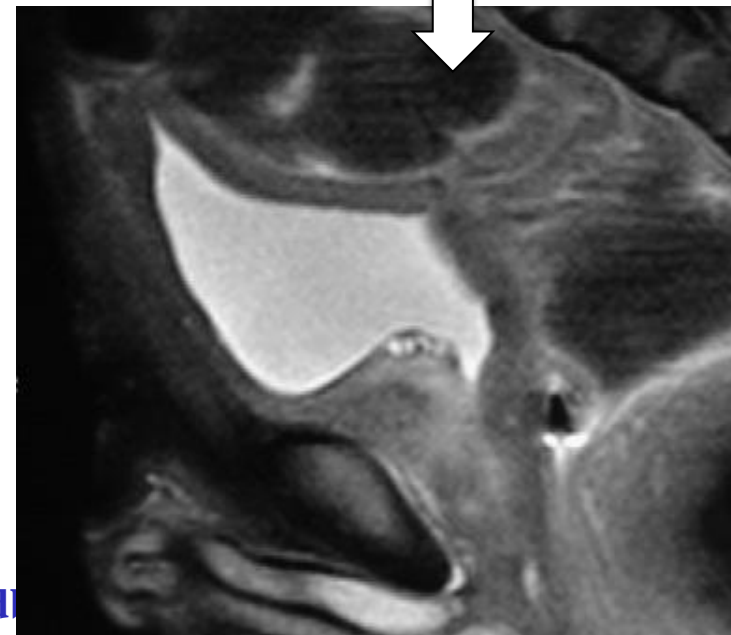
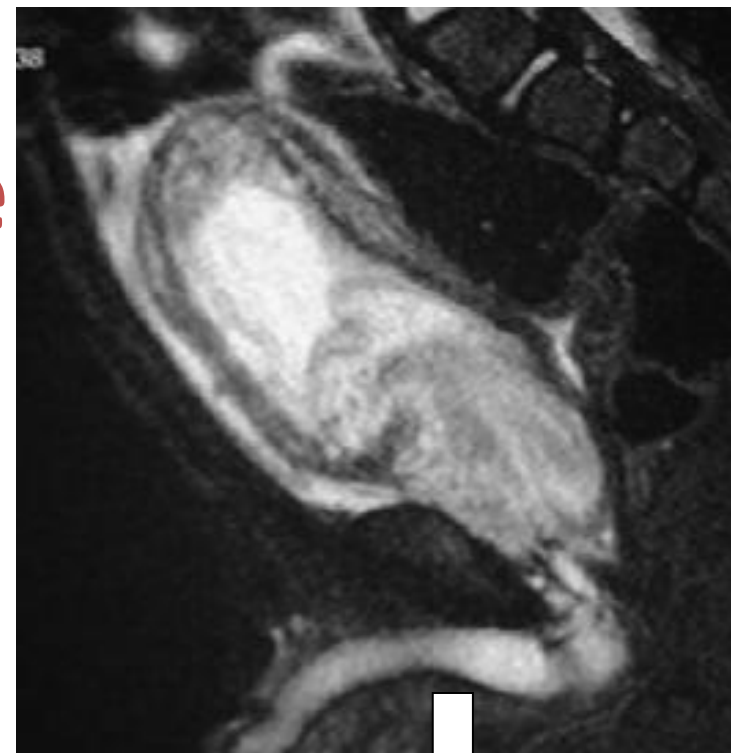
- **EFS 5y : 47%; OS5y: 52%**
- **48% ont un événement**
 - **63% Locorégional**
 - **Dont 17% ganglionnaire: tous ♀+alveolaires+ >5cm**
 - **21% Métastases**
 - **16% L+M**
- **42% DC**
- **2/3 patient sans tt local sans résidu: rechute +DC**
- **Fc Pc: Age>10 ans , Taille>5cm**



RMS vésico prostatique

- **Contexte**
 - 12 % de tous les RMS
 - Age médian : **2.5 ans**
 - Col vésical, trigone, prostate
- **Traitement local**
 - Obligatoire
 - Après chimiothérapie première

Arndt et al. NEJM 1999, Crist et al. J Clin Oncol 2001,
SIOP data



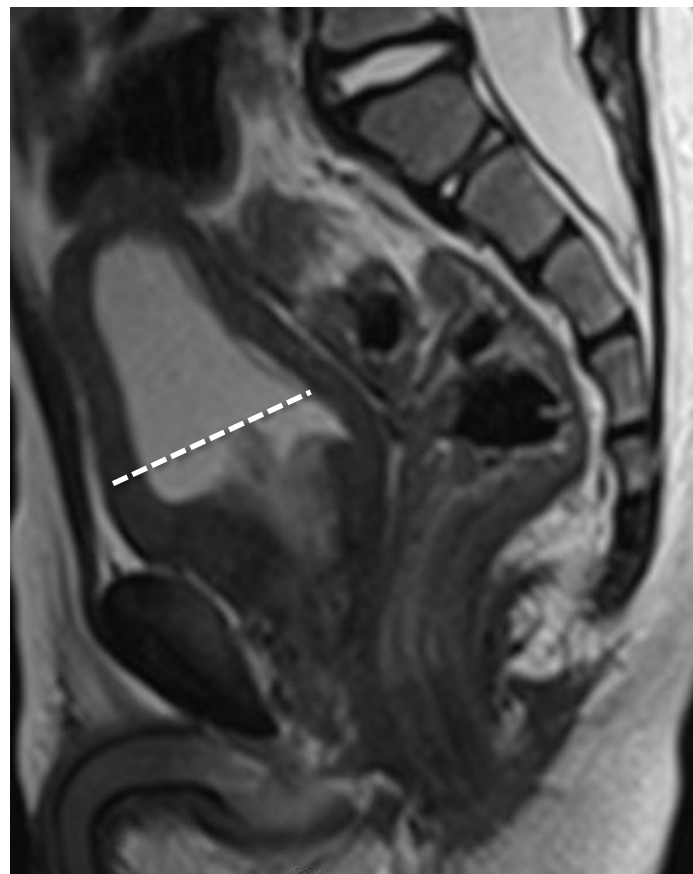
RMS vessie/prostate

décision finale curiethérapie

- **Après chimiothérapie : 4(protocolaire)-6Cycles (expérience)**
- **Taille / siège**
- **Examen extemporané**
- **Accessibilité tumorale à la curiethérapie**



RMS vessie/prostate : critère



Pas d'atteinte tumorale vésicale postérieure > 1cm au-dessus du trigone à la paroi vésicale postérieure

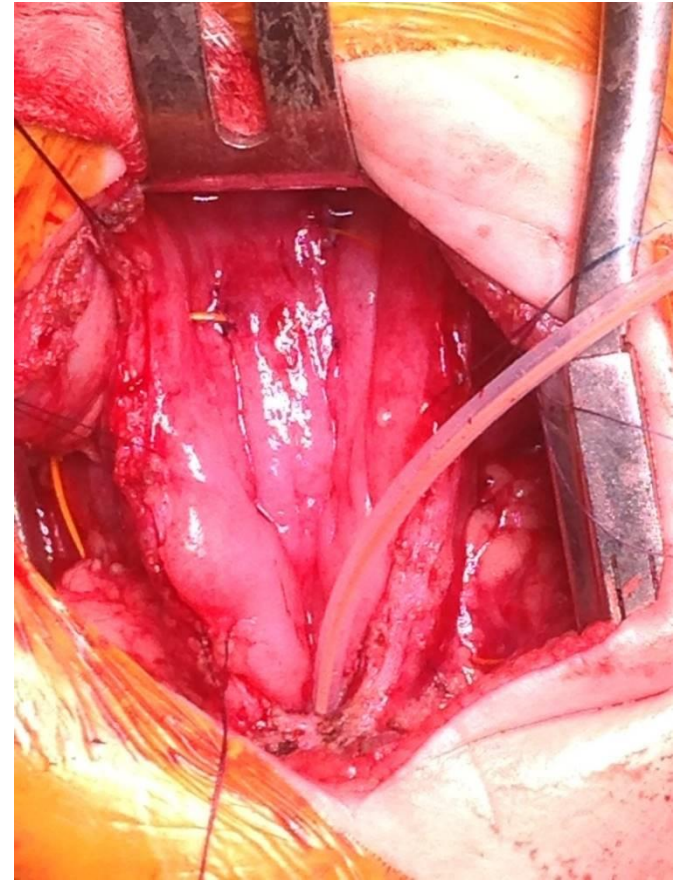
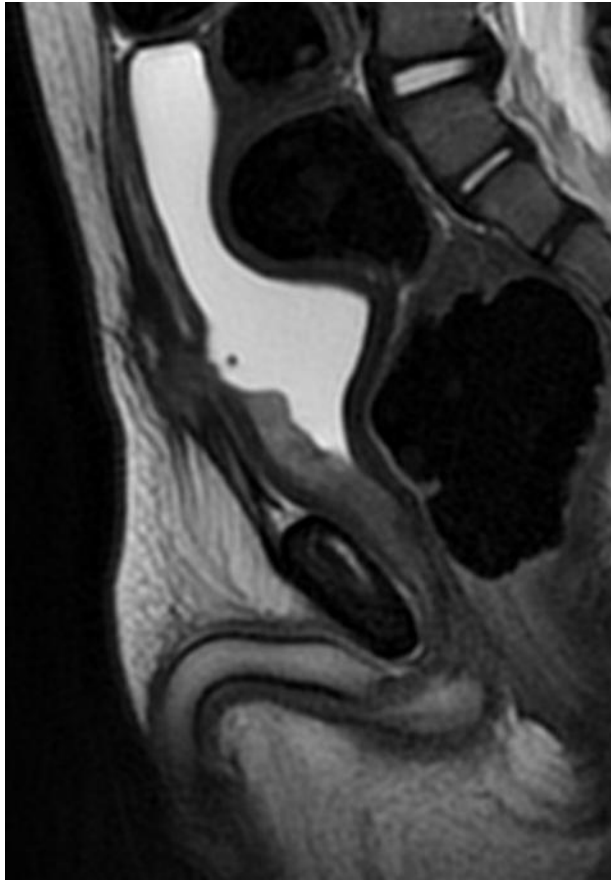




La plupart des patients sont bon candidats



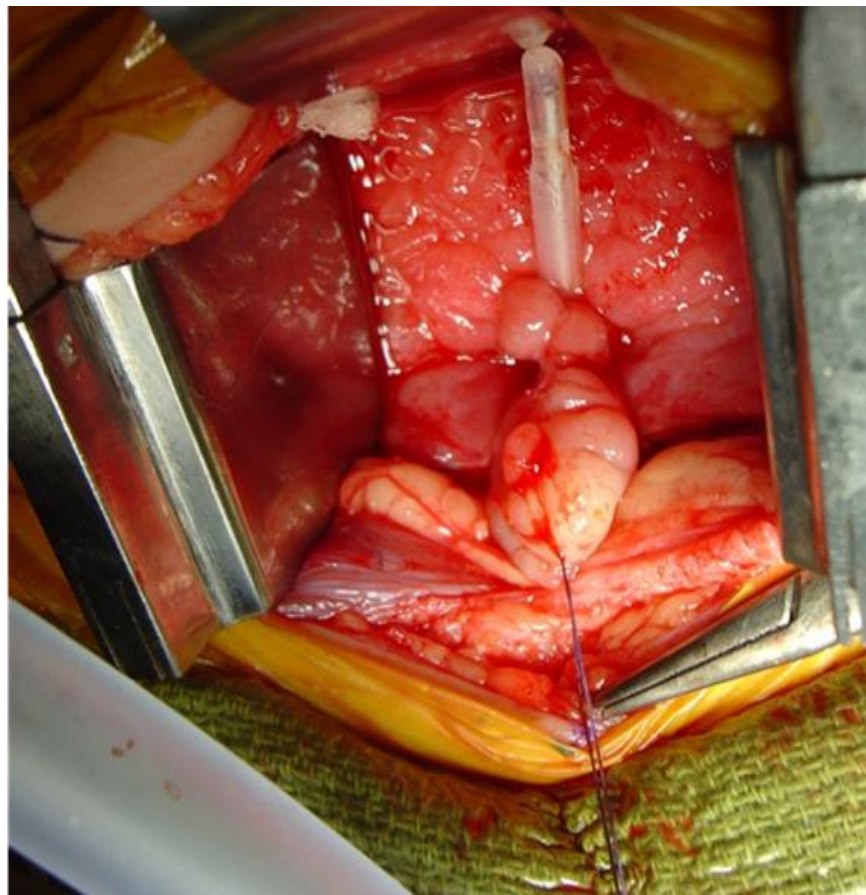
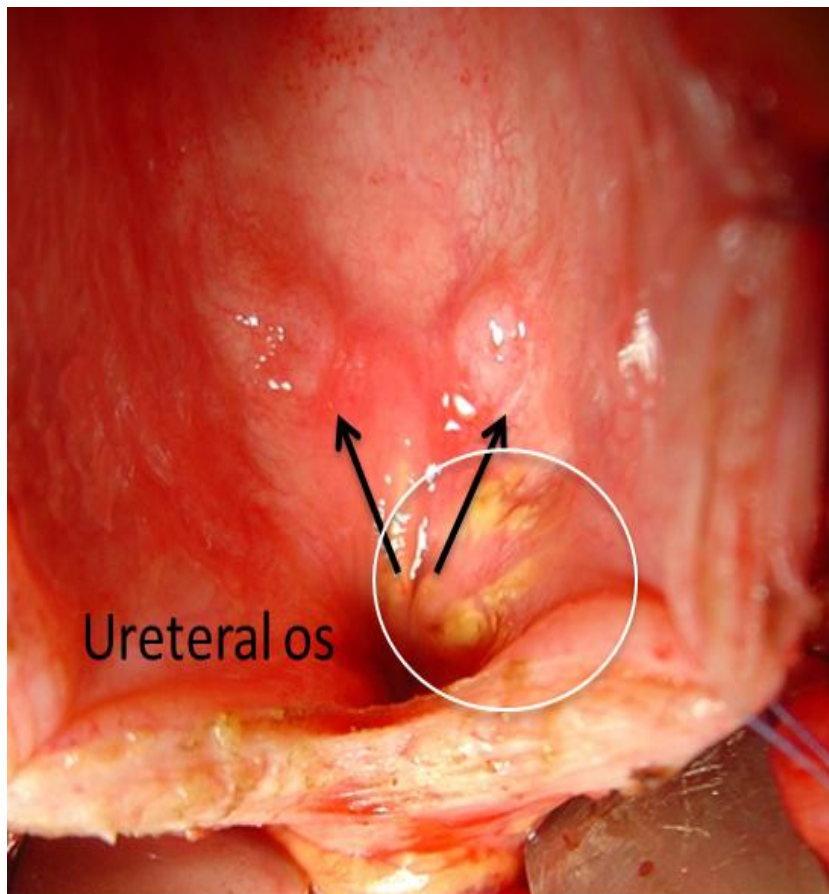
RMS vessie prostate , atteinte antérieure: cystectomie antérieure

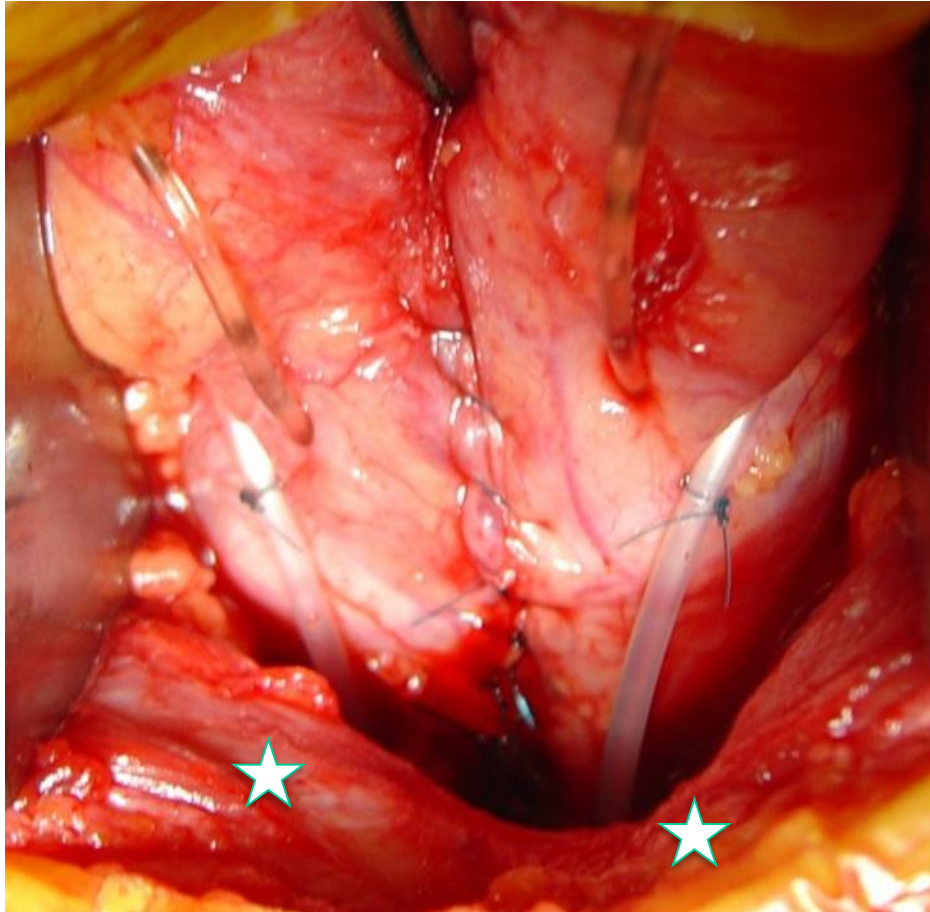


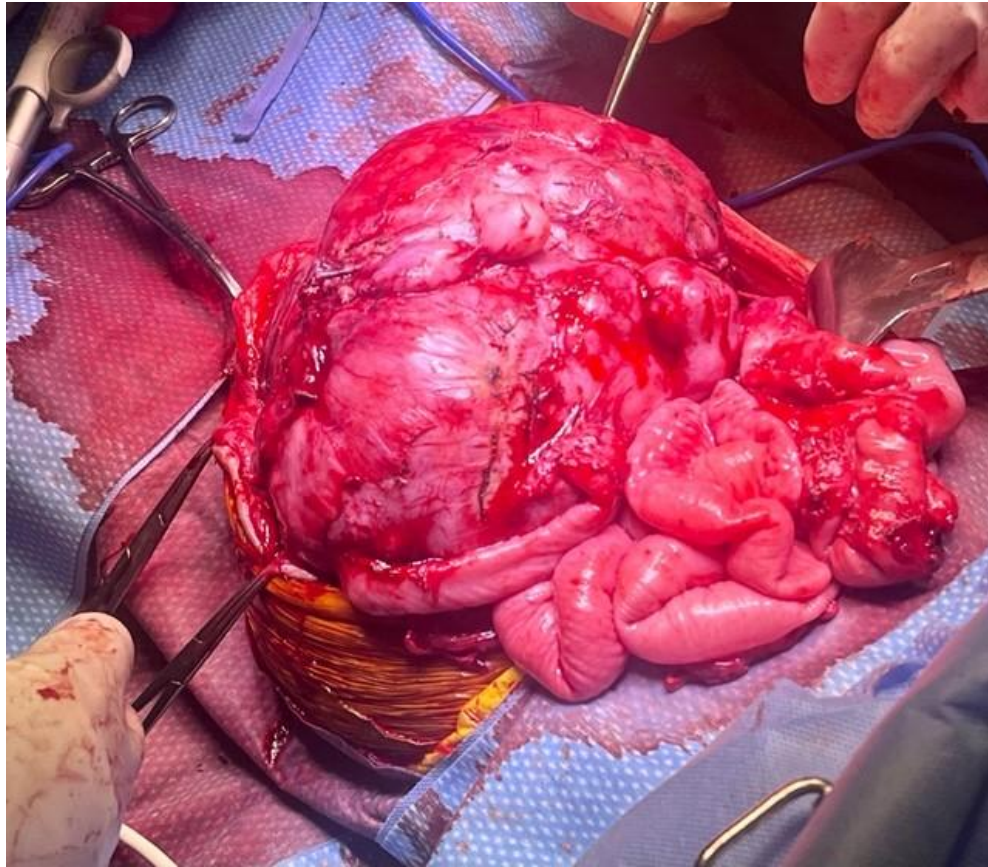
Place de l'extemporanée +++



RMS vessie/prostate

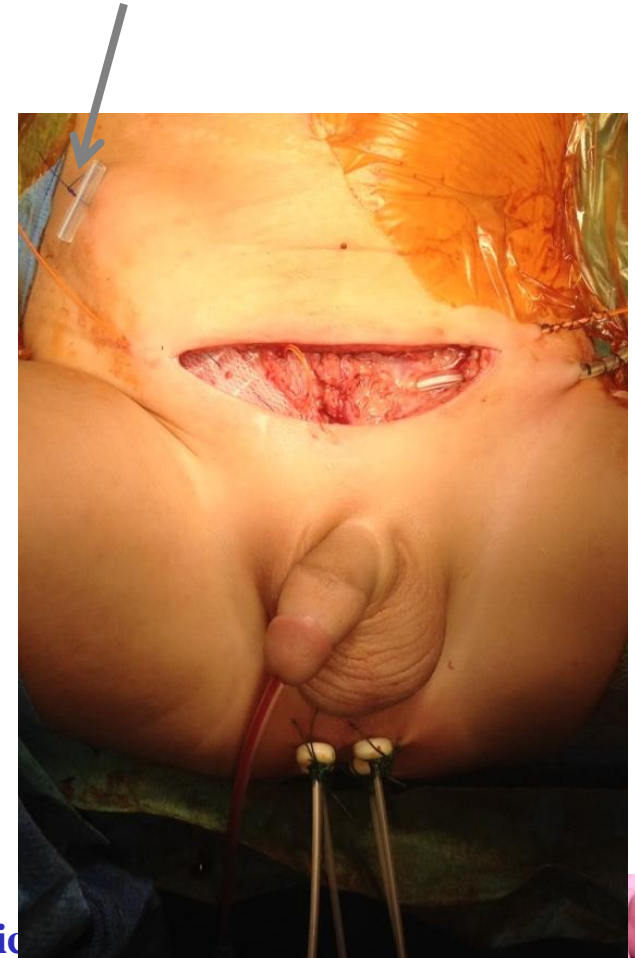
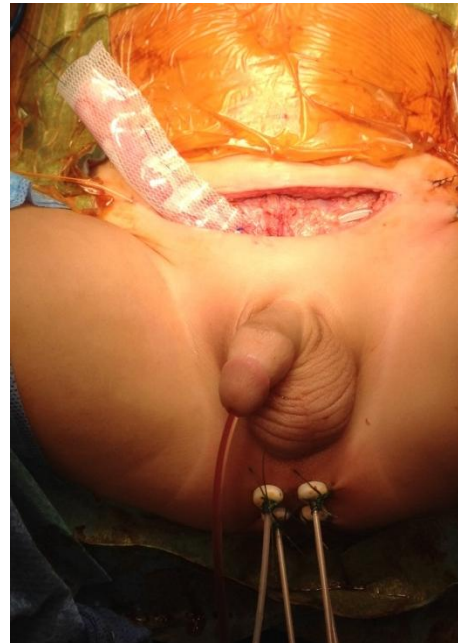






RMS réfractaire Chirurgie radicale

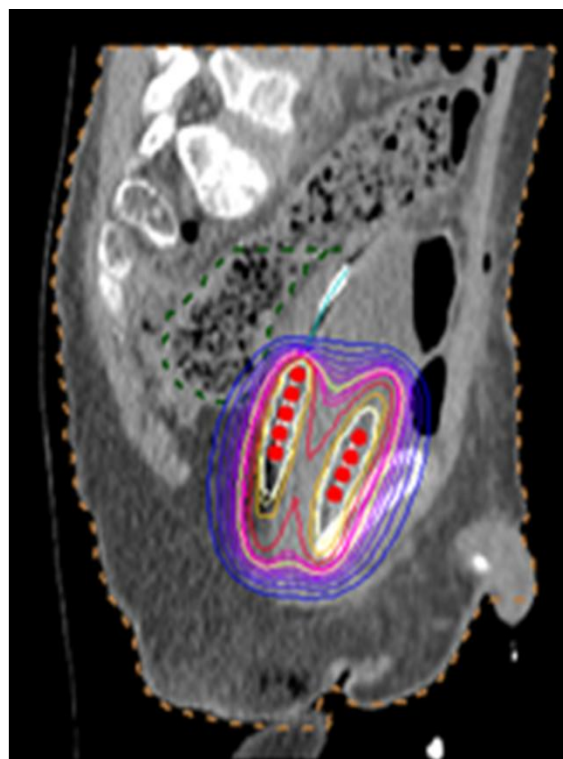
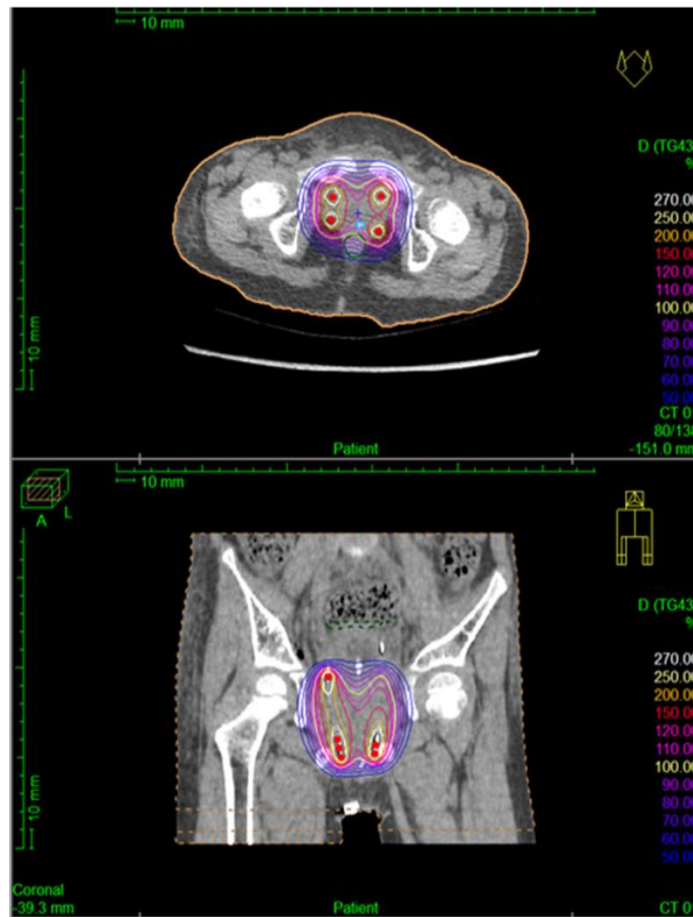
RMS Vésico-prostatique : Transposition d'un testicule avant curiethérapie



Pulsed-dose rate brachytherapy for pediatric bladder prostate rhabdomyosarcoma: Compliance and early clinical results



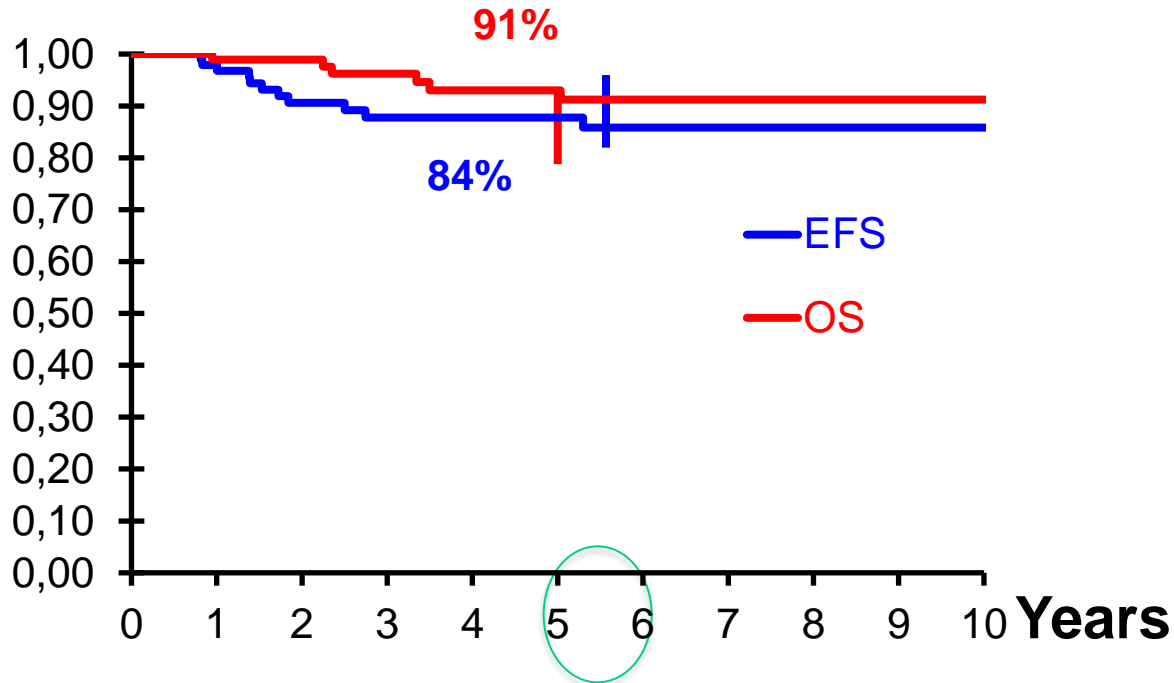
Cyrus Chargari^{a,b,c,*}, Hélène Martelli^{d,f}, Florent Guérin^d, Warren Bacorro^a, Guénolée de Lambert^d, Alexandre Escande^a, Véronique Minard-Colin^e, Isabelle Dumas^a, Eric Deutsch^{a,f}, Christine Haie-Meder^a



60 Gy per hourly pulses
0.42 Gy/h



RMS vessie prostate : résultats oncologiques



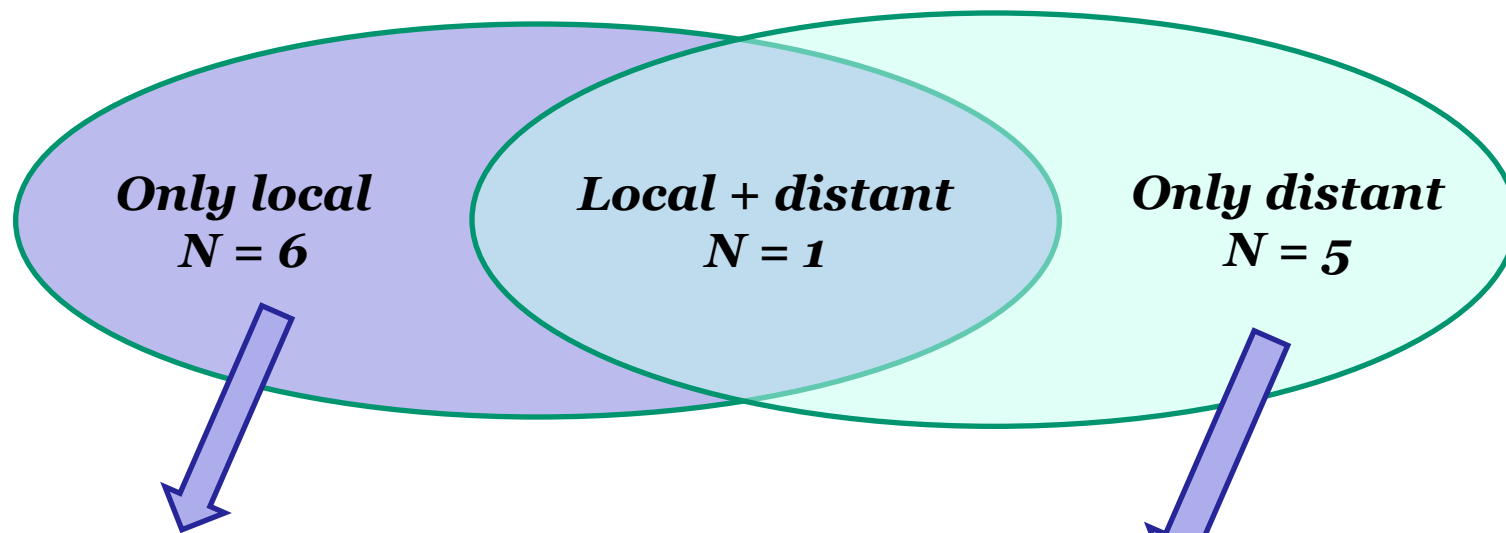
100	89	68	57	52	47	36	27	24	22	17
100	90	75	64	57	52	39	30	25	22	17

1991 – 2015: 100 patients
(88 garçons – 12 filles)

Age médian : **28 mois** (5 mo- 14 ans)



Suivi médian: 4 ans (5 m - 25.5 ans)



***2 salvaged by surgery,
1 by second BT***

1 alive



92 patients vivants

87 ont conservé leur vessie (95 %)

*2 cathéterismes intermittents
2 agrandissements de vessie*

Cystectomie totale: n = 5

*2 pour rechute locale
3 pour vessie non fonctionnelle*

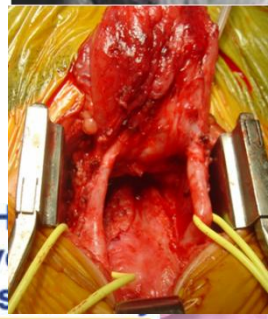
Information sur la continence urinaire (51 pts > 6 ans):

40 (78 %): continence normale

11: fuites diurnes

Hyperactivité / non compliance : n = 6

Rôle de la dissection postérieure de la vessie



Rhabdomyosarcomes

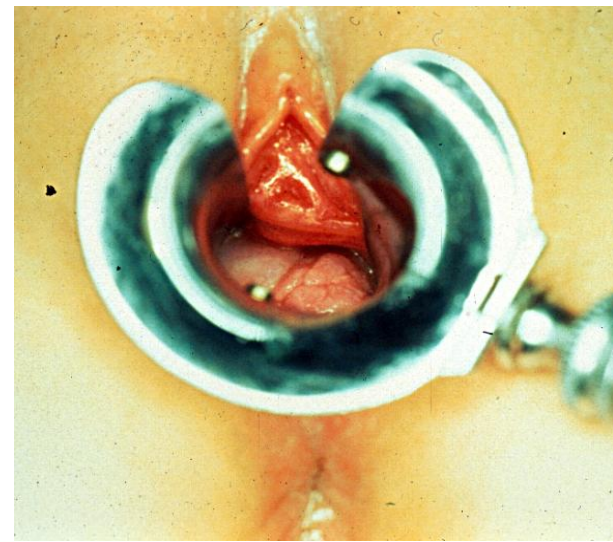
Vulve / vagin / col

- Rôle de la chimio
- Traitement du **reliquat**
 - **40% des RMS vaginaux guéris sans TTT local**
- Transposition ovarienne
- 60 Gy, pulses de 0,42 Gy /heure



Vulve / vagin / col

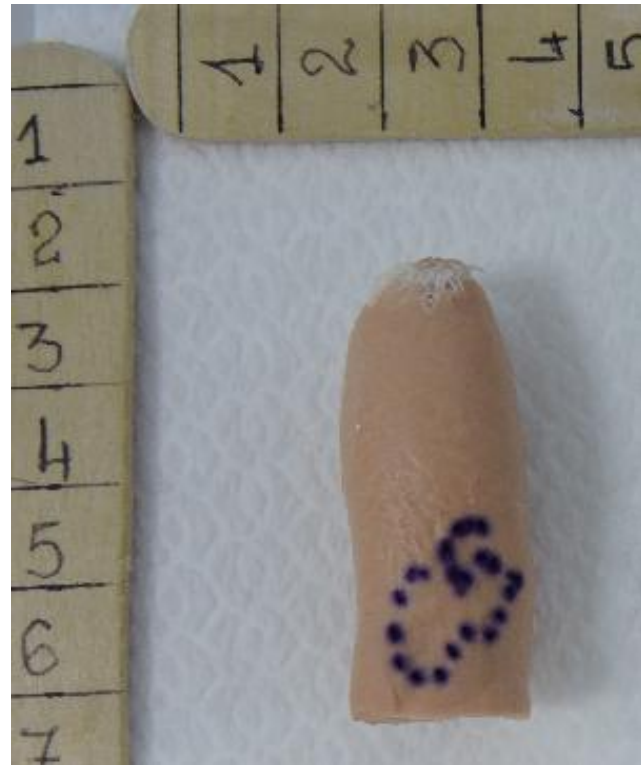
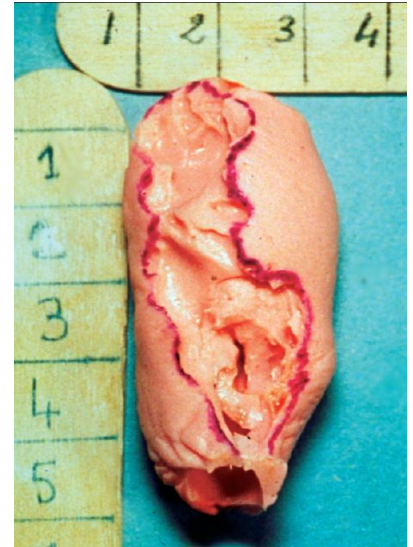
***Impliquer le
curiethérapeute dès le
début de la prise en
charge***



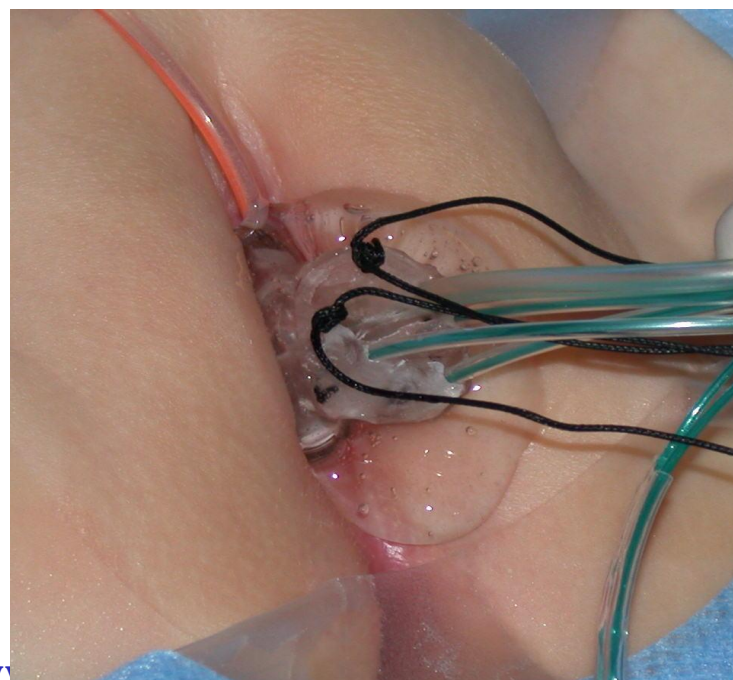
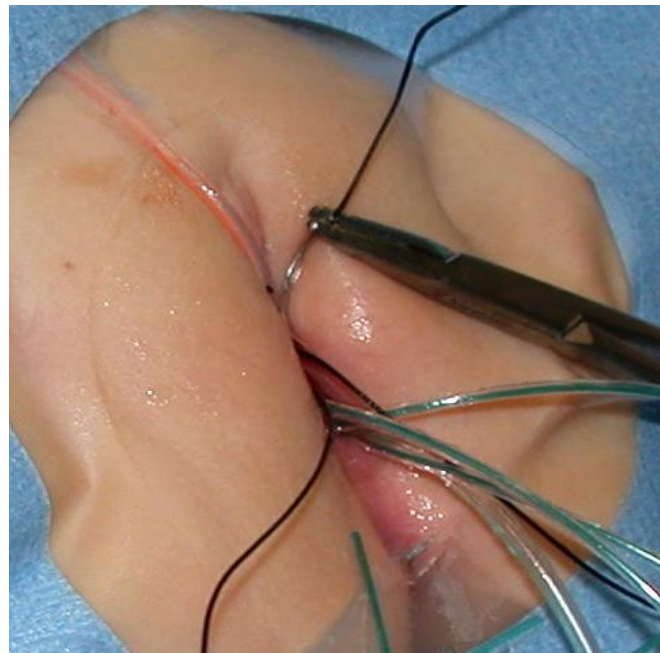
Vulve / vagin / col

Examen gynéco

- *Au diagnostic (si possible)*
- *Tous les 3 cycles*
- *Impression vaginale*

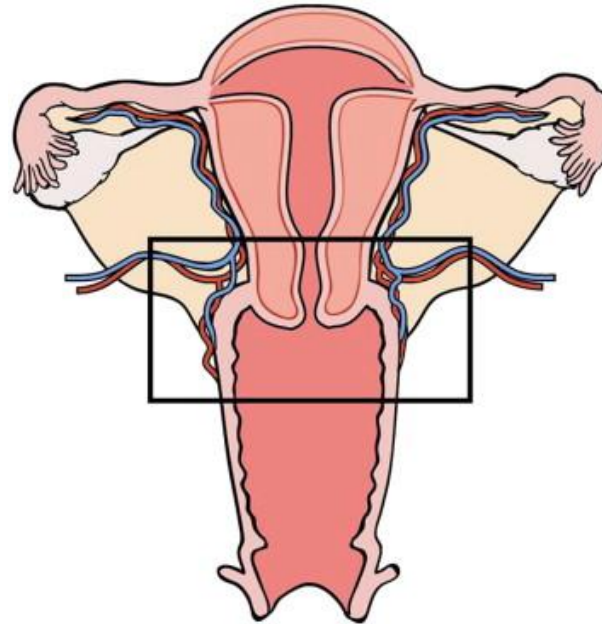


Vulve / vagin / col



*RMS du col: alternative
À la curiethérapie*

Trachélectomie

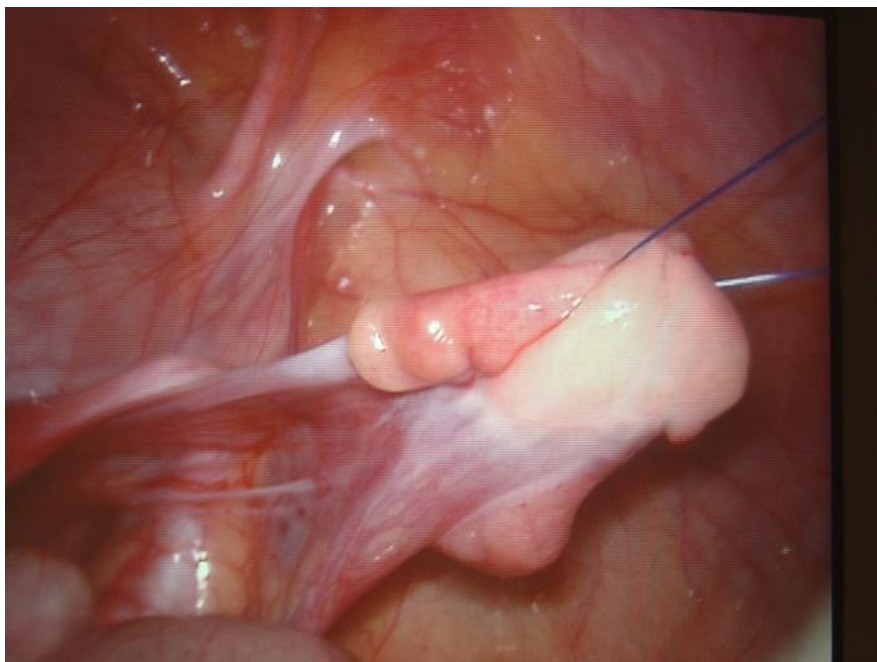


© MSKCC 2006

Pediatric radical abdominal trachelectomy for anaplastic embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: an alternative to radical hysterectomy.

J Pediatr Surg 2009 Kayton et al

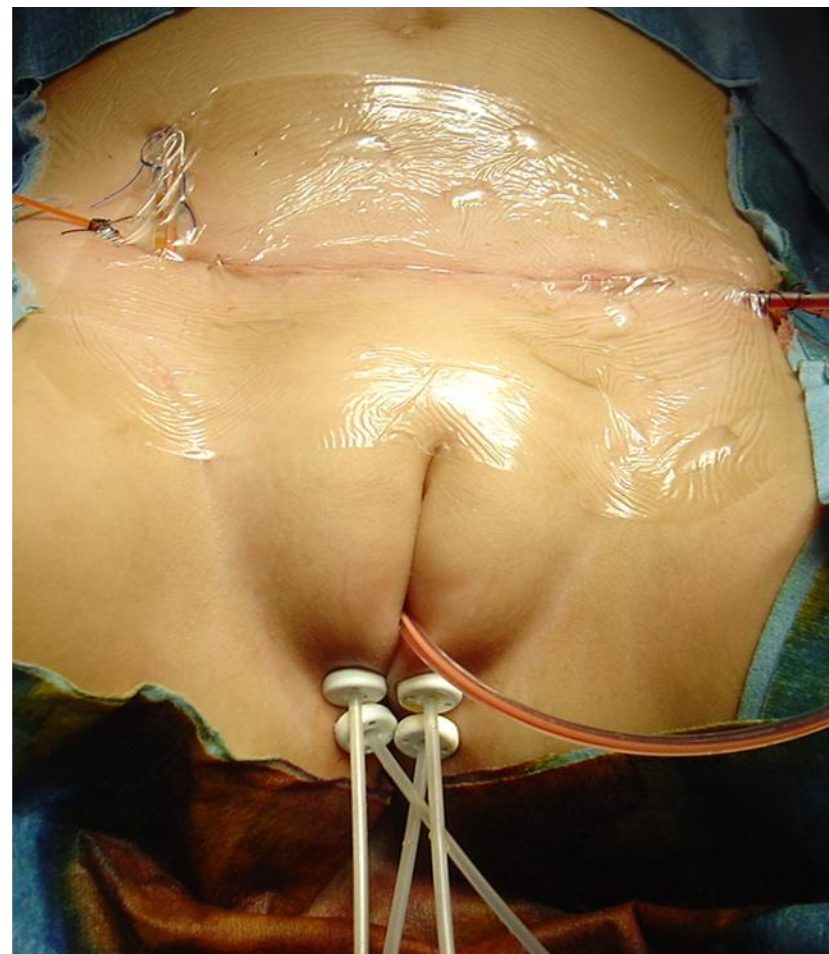
Préservation de la fertilité



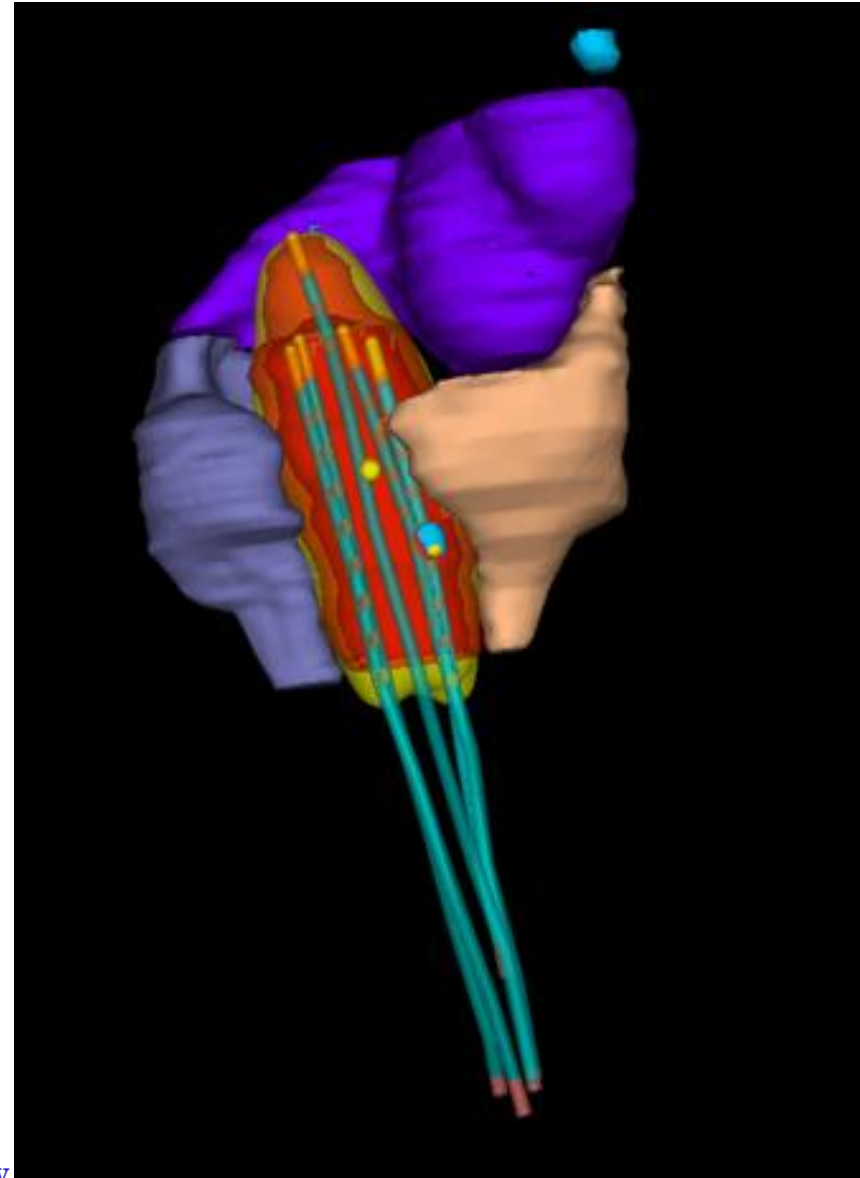
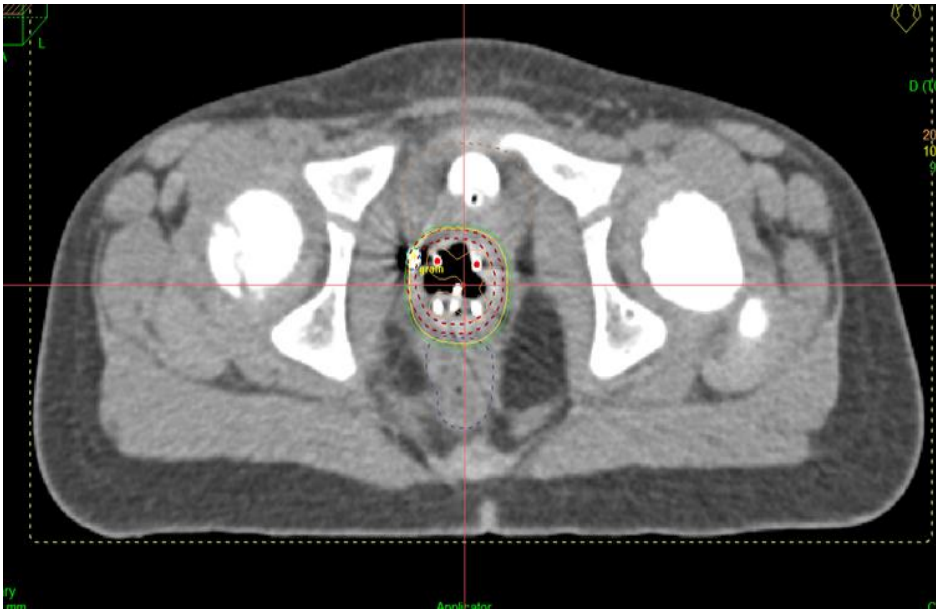
Ovaires

Plus résistants que chez l'adulte (10 Gy?)

Uterus: < 30 Gy?



Vulve / vagin / col





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Childhood cancer late effects

Late toxicity of brachytherapy after female genital tract tumors treated during childhood: Prospective evaluation with a long-term follow-up

Antonin Levy^{a,b}, Helene Martelli^c, Chiraz Fayech^d, Veronique Minard-Colin^d, Isabelle Dumas^e, Marie-Catherine Gensse^a, Marie-Cecile Le Deley^e, Odile Oberlin^d, Christine Haie-Meder^{a,*}

		N (%)
Median age (years)	At diagnosis	1.7 (0.6-16.6)
	At time of last evaluation	23.4 (3.6-48.1)
Oophoropexy		36 (86)
EBRT		2 (5)
Brachytherapy		42 (100)
Surgery		13 (31)

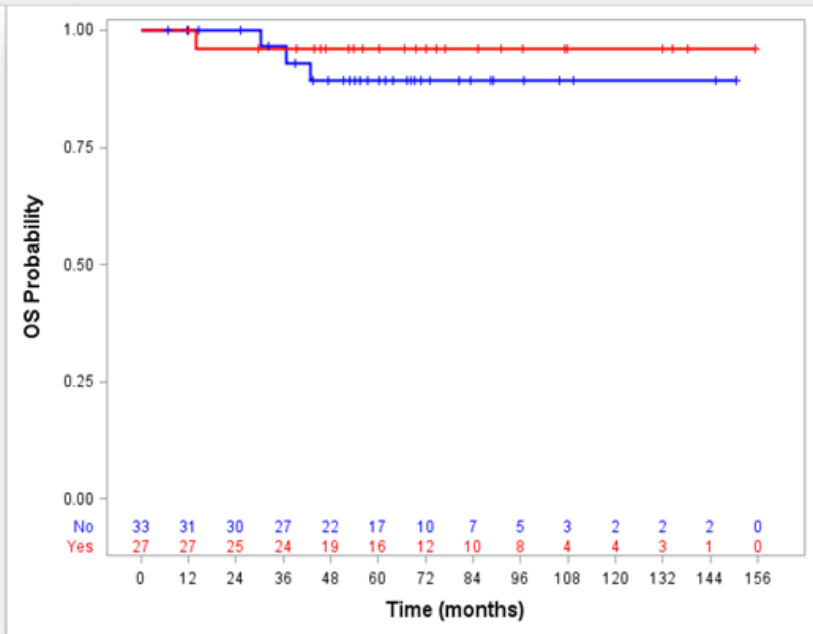
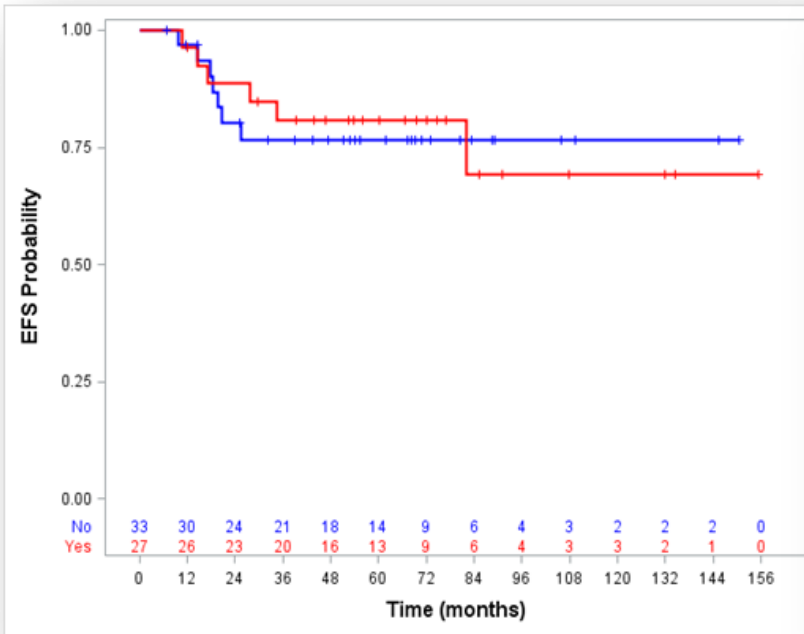
42 patients

- Suivi médian: 15.5 y
- 98% (41/42) vivants
- 1 décès: 2nd cancer
- **CL 15 ans = 94%**

✓ **Tox gynéco: 28 (67%) pts**

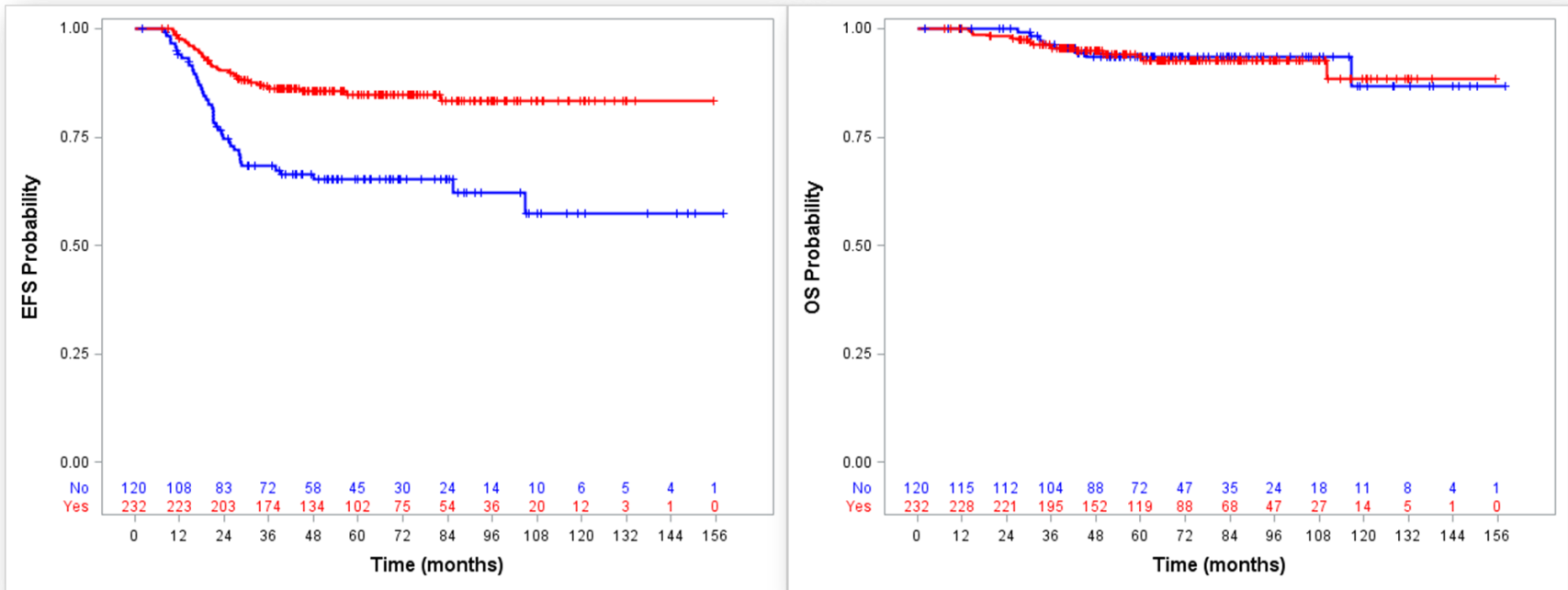


Does adjuvant RT improve outcomes after R0 resection?



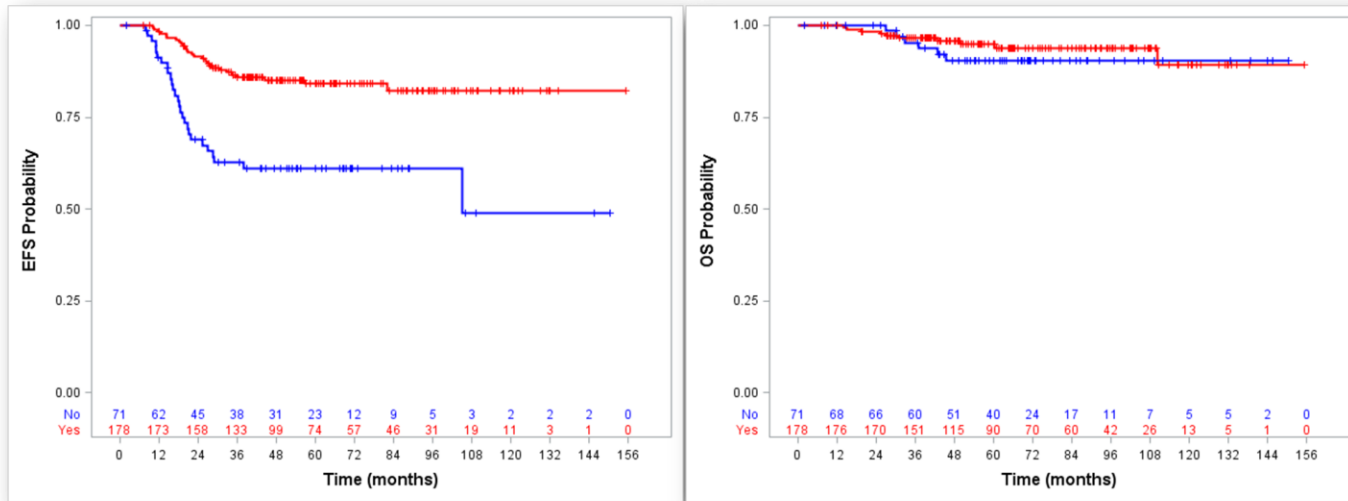
	N	Failed	5-yr EFS (CI 95%)	p-value	Deaths	5-yr OS (CI 95%)	p-value
RT administered	27	6	80.7 (59.6-91.5)	0.9279	1	96.2 (75.7-99.4)	0.3892
RT not administered	33	7	76.7 (57.2-88.2)		3	89.3 (70.2-96.4)	

Does the salvage gap still exist?



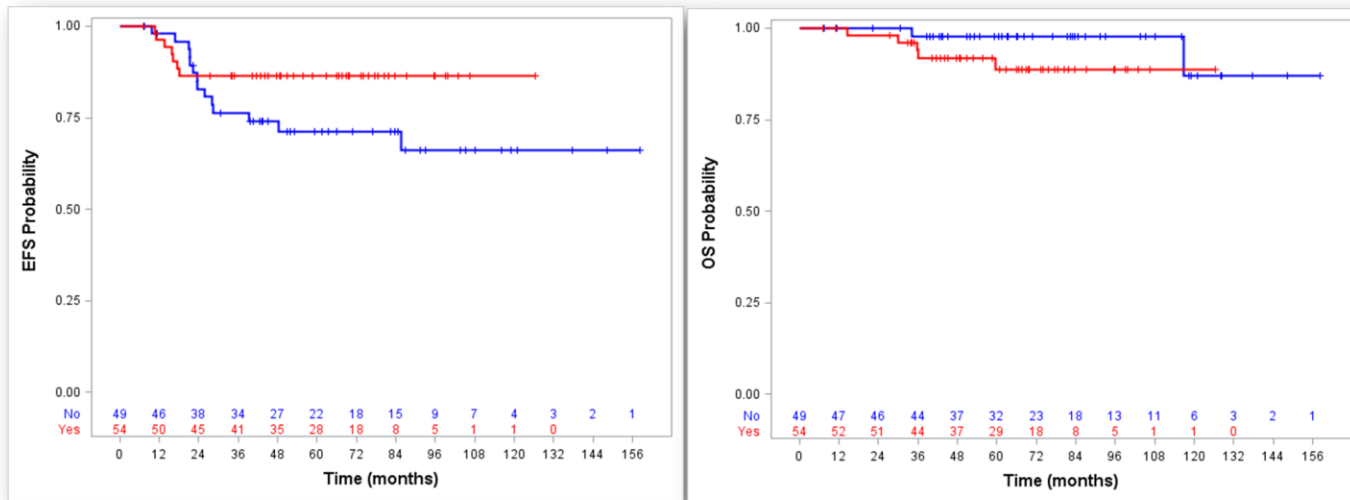
	N*	Failed	5-yr EFS (CI 95%)	p-value	Deaths	5-yr OS (CI 95%)	p-value
RT administered	232	34	84.7 (79.1-88.9)	<0.0001	15	93.4 (88.8-96.2)	0.9298
RT not administered	120	41	65.2 (55.5-73.3)		8	93.4 (86.6-96.8)	

Impact of RT for IRSIII



	N	Failed	5-yr EFS (CI 95%)	p-value	Deaths	5-yr OS (CI 95%)	p-value
RT administered	178	27	84.1 (77.3-88.9)	<0.0001	10	94.9 (89.9-97.4)	0.4246
RT not administered	71	27	60.9 (48.1-71.5)		6	90.3 (79.7-95.5)	

Impact of RT for IRSII



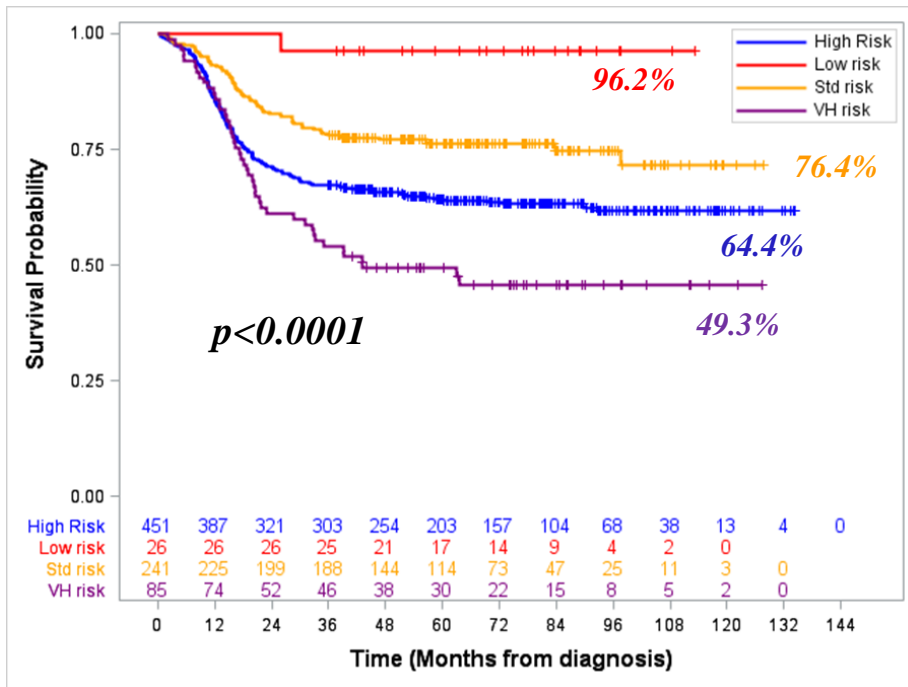
	N	Failed	5-yr EFS (CI 95%)	p-value	Deaths	5-yr OS (CI 95%)	p-value
RT administered	54	7	86.6 (73.9-93.4)	0.0909	5	88.8 (74.7-95.3)	0.1414
RT not administered	49	14	71.3 (55.7-82.3)		2	97.8 (85.3-99.7)	

RMS risk stratification

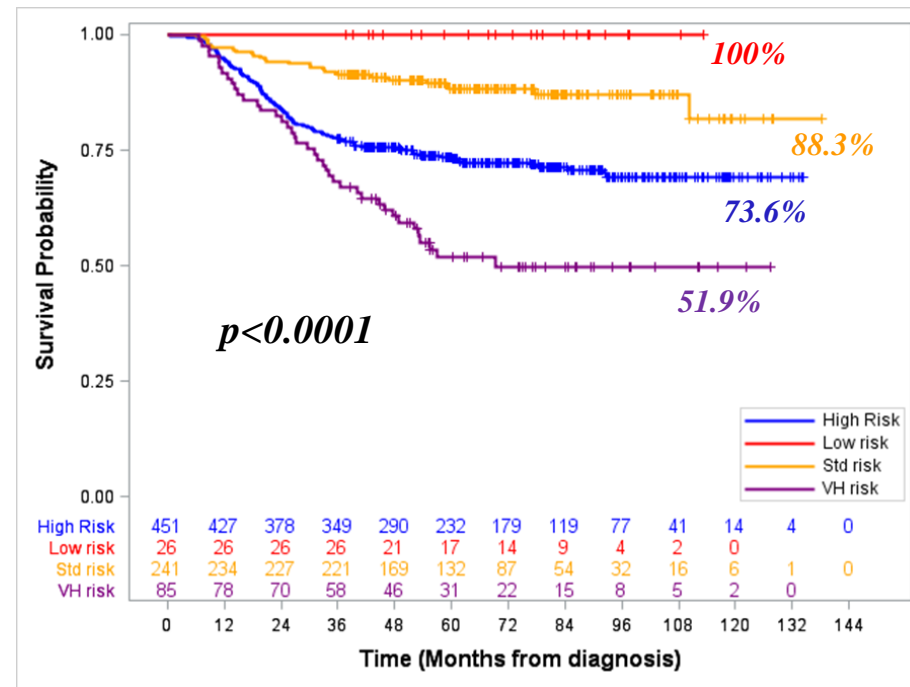
Risk Group	Subgroup	Fusion Status	IRS Group	Site	Node Stage	Size & Age	
Low Risk	A	Negative	I	Any	N0	Favourable	
Standard Risk	B	Negative	I	Any	N0	Unfavourable	
	C	Negative	II, III	<u>Favourable</u>	N0	Any	
High Risk	D	Negative	II, III	<u>Unfavourable</u>	N0	Any	
	E	Negative	II, III	Any	N1	Any	
	F	Positive	I, II, III	Any	N0	Any	
Very Risk	High	G	Positive	II, III	Any	N1	Any
		H	Any	IV	Any	Any	Any

Survivals EpSSG RMS2005 classification

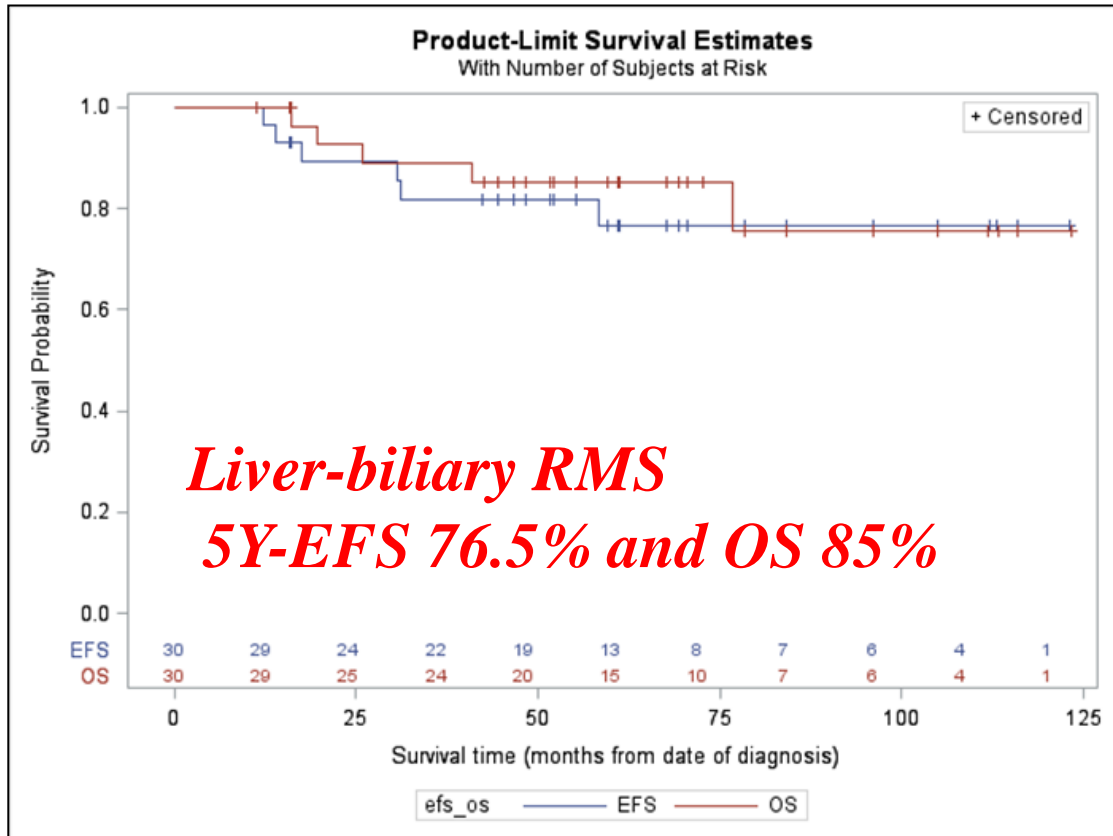
Event-Free Survival



Overall Survival



EFS and OS in liver-biliary RMS patients



FaR-RMS risk stratification

New

Risk Group	Subgroup	Fusion Status	IRS Group	Site	Node Stage	Size & Age
Low Risk	A	Negative	I	Any	N0	Favourable
Standard Risk	B	Negative	I	Any	N0	Unfavourable
	C	Negative	II, III	Favourable	N0	Any
High Risk	D	Negative	II, III	Unfavourable	N0	Any
	E	Negative	II, III	Any	N1	Any
	F	Positive	I, II, III	Any	N0	Any
Very Risk	High	G	Positive	II, III	N1	Any
		H	Any	IV	Any	Any

Favourable sites:

Orbit, GU including bladder-prostate, head & neck non parameningeal, biliary primaries

*6 mois
chimiothérapie
entretien*

*12 mois
CT entretien*



Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Gianni Bisogno, Gian Luca De Salvo, Christophe Bergeron, Soledad Gallego Melcón, Johannes H Merks, Anna Kelsey, Helene Martelli, Veronique Minard-Colin, Daniel Orbach, Heidi Glasli, Julia Chisholm, Michela Casanova, Ilaria Zanetti, Christine Devalck, Myriam Ben-Arush, Peter Mudry, Sima Ferman, Meriel Jenney*, Andrea Ferrari*, for the European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group

Penser à la préservation de la fertilité

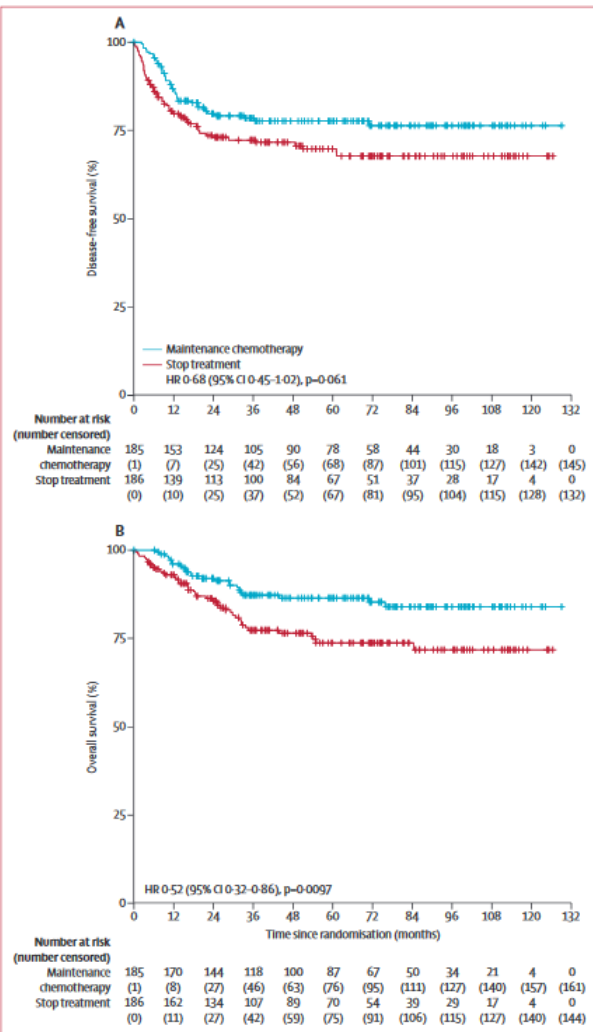


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of disease-free survival (A) and overall survival (B)
HR—hazard ratio.

FaR-RMS risk stratification

New

Risk Group	Subgroup	Fusion Status	IRS Group	Site	Node Stage	Size & Age
Low Risk	A	Negative	I	Any	N0	Favourable
Standard Risk	B	Negative	I	Any	N0	Unfavourable
	C	Negative	II, III	Favourable	N0	Any
High Risk	D	Negative	II, III	Unfavourable	N0	Any
	E	Negative	II, III	Any	N1	Any
	F	Positive	I, II, III	Any	N0	Any
Very Risk	High	G	II, III	Any	N1	Any
		H	IV	Any	Any	Any

Favourable sites:

Orbit, GU including bladder-prostate, head & neck non parameningeal, biliary primaries

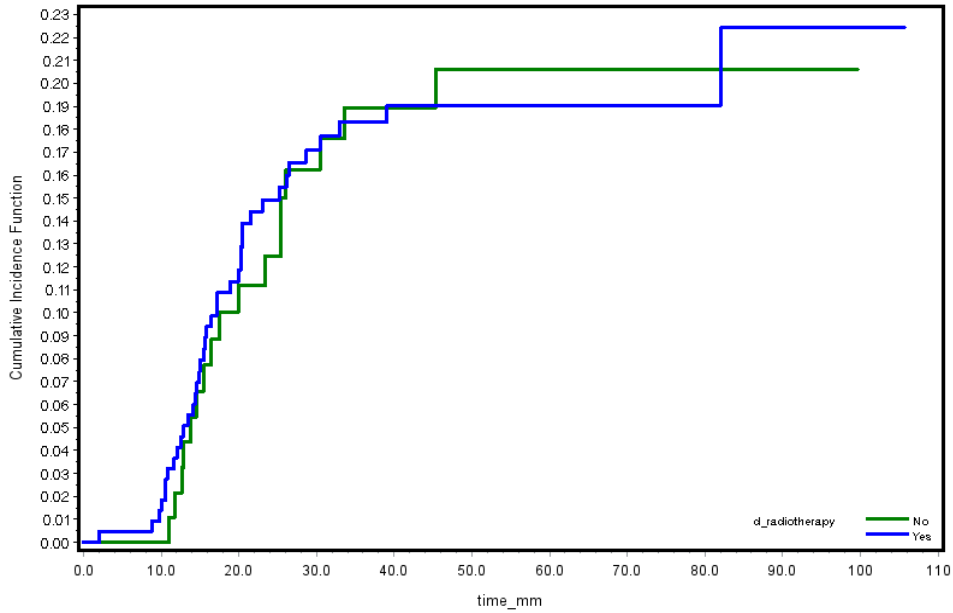
*6 mois
chimiothérapie
entretien*

*12 mois
CT entretien*

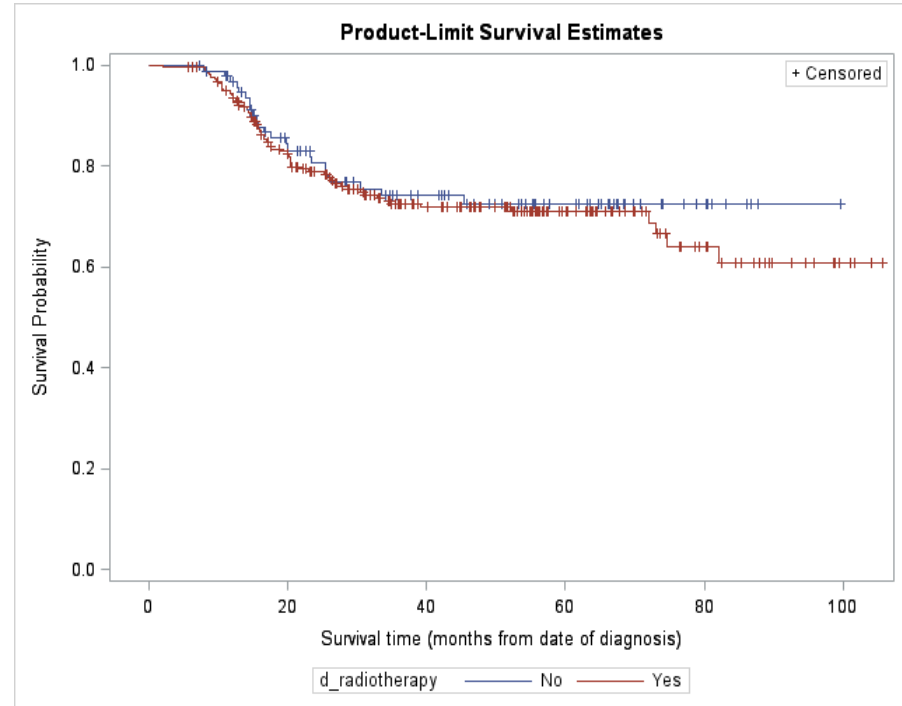
Conclusion – Risk stratification EpSSG

- ✓ *Fusion status will replace histological subtype*
- ✓ *Subgroup D and E will be unified*
- ✓ *Bladder-prostate and liver biliary will be considered favorable primary tumor sites*

CIF for IRS III patients with negative margin (R0) by RT



Event Free Survival for IRS III patients with negative margin (R0) by RT



RT in R0 patients				0.5611			0.9425
Yes	221	61	72.5 (65.7-78.2)		39	18.3	
No	96	23	74.2 (63.4-82.2)		17	18.9	

Questions

- ✓ *Oral vinorelbine in maintenance therapy?*
- ✓ *”Systematic” p53 and MyoD1 mutation?
Stratification?*
- ✓ *New fusions in alveolar RMS- Stratification?*
- ✓ *Anaplastic RMS – Stratification?*
- ✓ *p53 germline screening indication?*



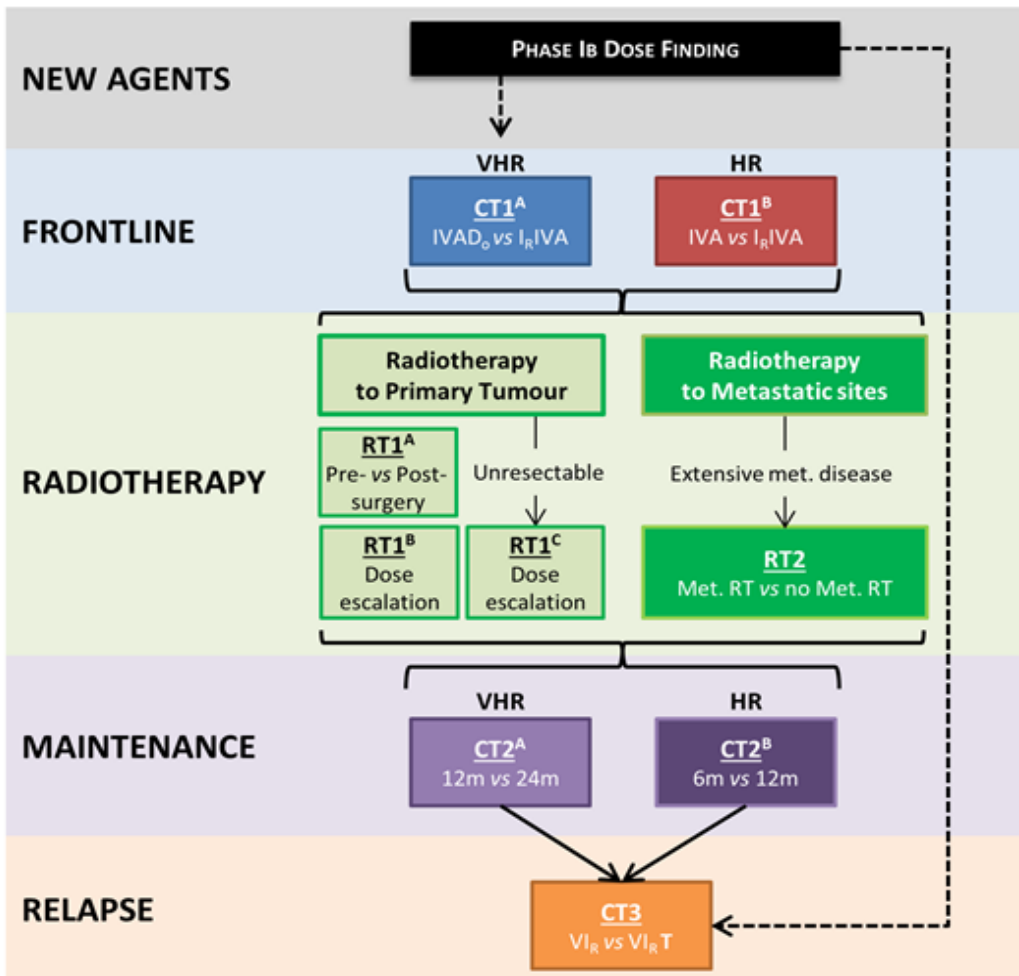
*An Overarching Study of
Frontline **a**nd **R**elapse
Rhabdo**M**yo**S**arcoma : FaR-RMS*

Comité MMT – 17 Janvier 2020

New stratification considering the variable FOXO Fusion status

Risk Group	Subgroups	Fusion Status	IRS Group	Site	Node Stage	Size & Age	N
Low Risk (4%)	A	Negative	I	Any	N0	Favourable	32
Standard Risk (34%)	B	Negative	I	Any	N0	Unfavourable	36
	C	Negative	II, III	Fav	N0	Any	152
	D	Negative	II, III	Unfav	N0	Favourable	86
High Risk (54%)	E	Negative	II, III	Unfav	N0	Unfavourable	231
	F	Negative	II, III	Any	N1	Any	90
	G	Positive	I, II, III	Any	N0	Any	112
Very High Risk (8%)	H	Positive	II, III	Any	N1	Any	64

FaR-RMS



- *New agents in very high-risk and R/R RMS*
- *IrIVA vs IVA (HR) or IVA (VHR)*
- *Maintenance[®] in HR (6 vs. 12 months) and VHR (12 vs. 24 m)*
- *Radiotherapy questions:
Dose escalation in high-risk local failure RMS
Pre vs. post-op RT
For IRS IV: Met. RT vs no Met. RT*
- *VI Rego vs VIT in R/R RMS*

Surgery

Surgery Guidelines to be found on EpSSG website

Adequate biopsy

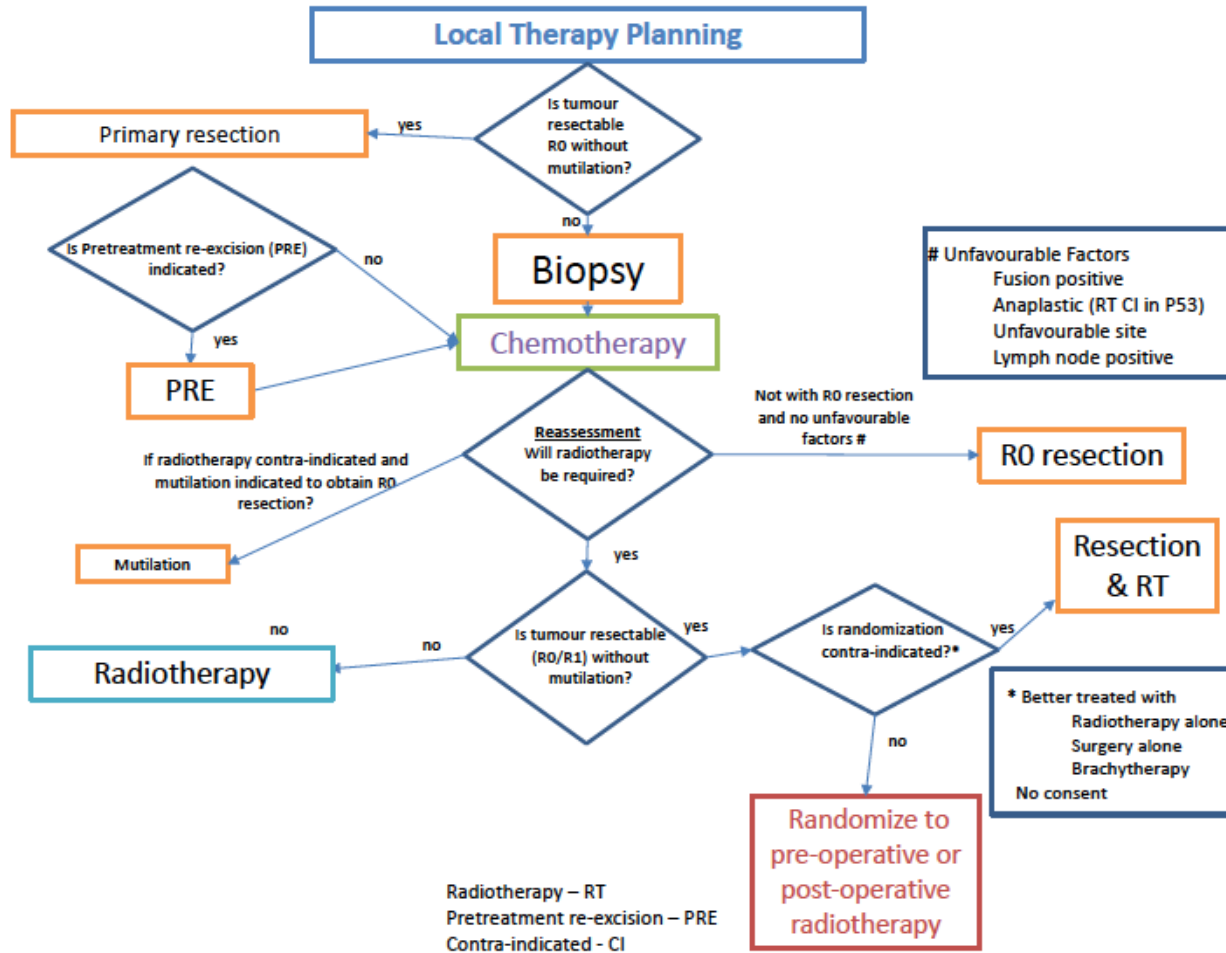
Stage lymph nodes

Consider Pre-treatment re-excision

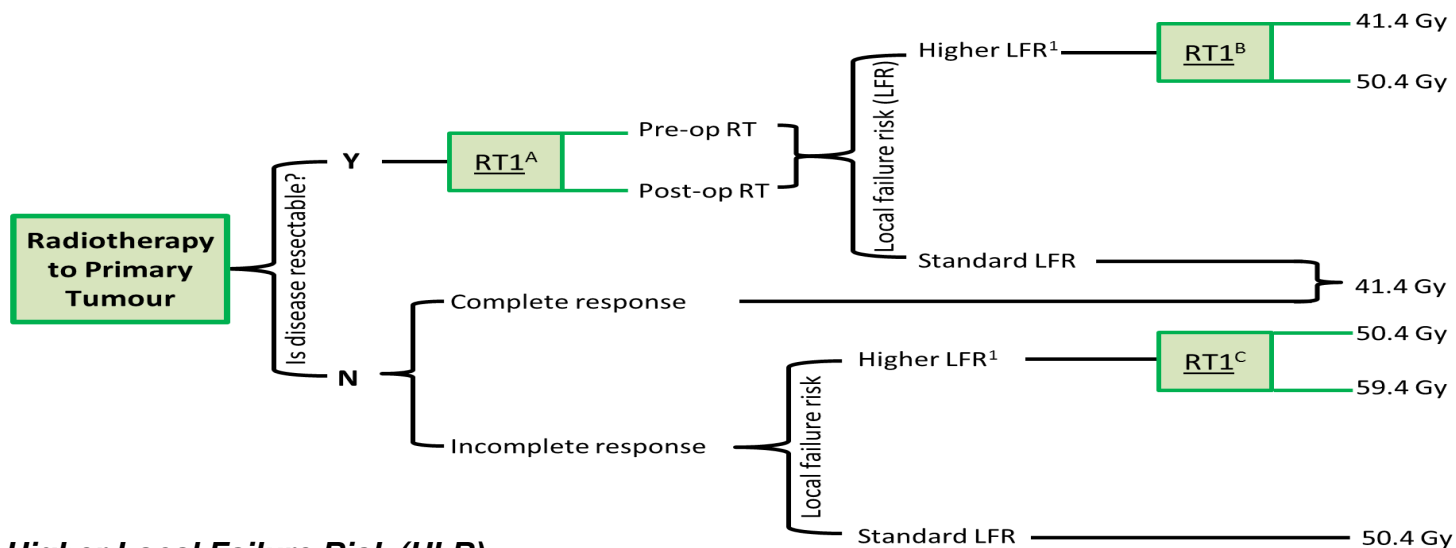
Local therapy

Obtain biopsy after relapse

3. LOCAL TREATMENT ALGORITHM



Radiotherapy to Primary tumour

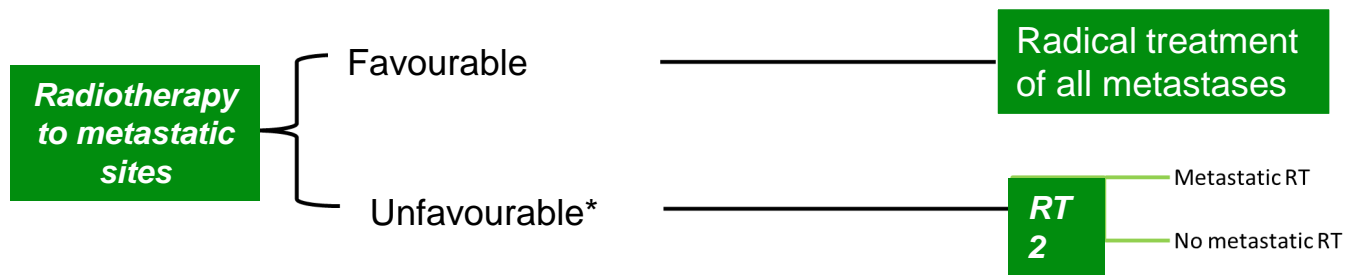


Higher Local Failure Risk (HLR)

criteria:

- *Unfavourable site*
- *Age ≥ 18 yrs*

Radiotherapy Randomisations - RT2



**modified Oberlin criteria: 2-4*

Vessie Prostate -RMS

- Objectif : Contrôle Local de la maladie avec le moins de séquelles fonctionnelles
 - Sélections des patients pour traitement conservateur (Curie+ Chirurgie)
 - Tumeur limitée au Trigone/Prostate: APRES CHIMIOThERAPIE
 - Histologie /N1
 - Age du patient
- Stratégie au diagnostic
 - Imagerie : Echo (Bas+Haut appareil) + IRM vessie pleine
 - Drainages : Sonde urinaire>KTSP; JJ (souvent impossibles) Néphrostomie
 - Habituellement bonne réponse après un ou deux cycles (3-6 semaines permettant l'arrêt du drainage)
 - Biopsie:
 - Vessie: Cystoscopie ; Prostate : Percutanée ou transrectale (grand) : tru-cut protégé (matériel)
- Stratégie traitement:
 - Critères de sélection: Possibilité de brachy sur R1/2
 - Cystec/prostatec partielle + brachy
 - Conservation fertilité: transposition/testis ovaire> cryo sauf maintenance
 - Traitement radical sinon
 - Pas de place pour abs de traitement (Car pas de possibilité de rattrapage si récidive)

Vagin/Utérus

- Au diagnostic
 - Examen sous AG / TR (Paramètres)/Biopsie masse polypoïde
 - Chimio première
 - Si pas de résidu à C4-C6 (examen sous AG et IRM) : abstention traitement local
- Traitement par brachy près C4-C6si Résidu
 - Stérilisation utérus
 - Préférer si possible trachelectomie a curie
 - Pas les deux

Para testis

- Chirurgie première si R0 possible
- Orchidectomie voie inguinale+ ligature haute cordon
- Voie scrotale eut aider si grosse tumeur (voie inguinale puis voie scrotale)= objectif R0
- Possibilité de PRE
- Toute adénopathie lombo aortique suspecte doit être biopsiée au diagnostic
- Echantillonnage (#curage) lombo aortiques pour patients >10 ans

Conclusion

- **Tumeurs très diverses**
- **Importance du traitement local**
- **Multidisciplinarité et en parler au diagnostic**

