

LES NEUROBLASTOMES DE L'ENFANT A PROPOS DE 23 CAS

C. PIETTE (1), M.F. DRESSE (2), P. FORGET (2), V. SCHMITZ (2), M. DEMARCHE (3), P. ERPICUM (3), M.T. CLOSON (4), I. RUTTEN (4), P. PAULUS (5), D. VIVEGNIS (5), Y. BEGUIN (6), P. JAMBLIN (7), CL. HOYOUX (2)

RÉSUMÉ : Dans cette étude rétrospective, nous présentons les caractéristiques épidémiologiques et cliniques ainsi que les résultats thérapeutiques concernant 23 enfants souffrant de neuroblastome. 50 % d'entre eux étaient âgés de moins de 2 ans; chez 19 / 23 patients la tumeur primitive était abdominale et 35 % des enfants étaient métastatiques dès le diagnostic.

La survie globale est de 83 % à 5 ans et la survie sans événement est de 75 % à 5 ans.

Les facteurs pronostiques observés chez nos patients sont, entre autres, l'âge, le stade de la maladie au diagnostic, les marqueurs biologiques (LDH, ferritine, NSE) et le profil génétique de la cellule tumorale (par exemple, amplification de l'oncogène N-myc).

Notre travail met en évidence le caractère particulièrement péjoratif des atteintes osseuses.

CLINICAL EVALUATION OF 23 CHILDREN WITH NEUROBLASTOMA
THE EXPERIENCE OF A SINGLE INSTITUTION

SUMMARY : In this retrospective study, we analyse epidemiology, clinical symptoms and therapeutic results in a group of 23 children with neuroblastoma. Half of them were less than 2 years of age; in 19 of 23, the primitive tumour was abdominal; 35 % of them were initially metastatic.

The overall survival was 83 % at 5 years and the event free survival, 75 % at 5 years.

Pronostic factors are age, extension of the disease at diagnosis, biologic parameters and genetic study of the neuroblast cells (amplification of N-myc oncogen).

Our study shows the deleterious effect of bone lesions.

KEYWORDS : Neuroblastoma - Bone metastasis - Pediatric oncology

INTRODUCTION

Le neuroblastome (NBL) est une tumeur fréquente de l'enfant, puisqu'elle représente 6 à 10 % de tous les cancers en pédiatrie (1). Elle trouve son origine dans les cellules dérivées de la crête neurale, progénitrices du système nerveux sympathique. Une de ses caractéristiques est sa variabilité d'évolution. En effet, ce groupe comprend aussi bien des tumeurs mûrissant ou régressant spontanément que des tumeurs très agressives. Cette diversité dépend de facteurs pronostiques qui commencent à être bien définis et qui comprennent notamment des marqueurs biologiques et génétiques (2).

Le but de cet article est de présenter l'étude d'un groupe de 23 enfants porteurs d'un NBL, tous diagnostiqués au CHR de la Citadelle de 1989 à 2003, pour ensuite analyser les principales caractéristiques épidémiologiques et pronostiques de cette tumeur pédiatrique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude porte sur tous les nouveaux diagnostics de neuroblastome établis entre 1989 et 2003 au C.H.R. de la Citadelle à Liège. Aucun enfant n'a été exclu de l'étude, ni perdu au follow-up.

Tous les enfants ont été explorés selon les standards internationaux :

- examen clinique complet avec mesure de la pression artérielle,
- biologie d'orientation générale,
- dosage sanguin des marqueurs tumoraux du NBL (ferritine - LDH - neuron specific enolase (NSE)),
- mesure de l'excrétion urinaire des catécholamines,
- imagerie de la tumeur primitive (échographie - scanner et/ou IRM selon les cas)
- scintigraphie osseuse au Technetium (99m Tc-HDP)
- scintigraphie à l'123 I- métaïodo benzylguanidine (123 I-MIBG) (le MIBG est un analogue de structure de la guanéthidine qui se comporte comme un analogue de structure de la noradrénaline et est incorporé spécifiquement par les neuroblastes).

En cas de suspicion clinique et/ou scintigraphique de lésion osseuse, une exploration radiologique complémentaire (radiographie et/ou scanner osseux, si nécessaire) a été réalisée. Seules les lésions osseuses radiologiques sont prises en considération dans la stratification des cas (Stade IV - os positif) (cf classification INSS - tableau I).

Une infiltration médullaire est définie soit par la mise en évidence de cellules tumorales dans la moelle osseuse (PMO ou biopsie osseuse), soit par la positivité (diffuse) de la scintigraphie MIBG au niveau médullaire SANS lésion osseuse radiologique sous jacente.

Dans tous les cas, le diagnostic a été confirmé par un prélèvement de cellules tumorales, obtenu soit au niveau de la lésion primitive (chi-

(1) Assistante en pédiatrie, Ulg Aspirante FNRS, (2) Pédiatres, Hémato-Oncologie, CHR Citadelle. (3) Chirurgiens pédiatriques, CHR Citadelle. (4) Radiothérapeutes, CHR Citadelle - CHU. (5) Médecins nucléaristes, CHR Citadelle. (6) Hématologue, CHU Sart Tilman. (7) Radiologue pédiatrique, CHR Citadelle.

TABLEAU I : CLASSIFICATION INSS

Stade I	tumeur localisée - exérèse macroscopiquement complète (± résidus microscopiques) ganglions non envahis
Stade IIA	tumeur localisée - résection macroscopiquement incomplète - ganglions négatifs
Stade IIB	tumeur localisée - résection macroscopiquement (in)complète - ganglions ipsilatéraux positifs - ganglions controlatéraux négatifs
Stade III	tumeur localement inopérable ou tumeur localisée avec ganglions controlatéraux envahis
Stade IV	tumeur avec dissémination à distance (ganglions - moelle osseuse - os - foie - peau et/ou autre organe)
Stade IVs	tumeur primitive localisée (stade I-IIA ou IIB) avec dissémination limitée à la peau, au foie et/ou à la moelle osseuse chez un enfant âgé de moins de 1 an

urgie première en cas de tumeur d'emblée résecable ou biopsie tumorale), ou d'un ganglion satellite parfois plus facilement accessible, soit au niveau de la moelle osseuse (MO) dans les stades IV avec envahissement médullaire.

Un examen histologique conventionnel (avec classification selon Shimada et coll. (3)) a été réalisé sur les prélèvements tumoraux. Une analyse cytogénétique (caryotype, ploïdie, recherche de délétion 1p...) et une étude par biologie moléculaire (oncogène N-myc, ...) des cellules de neuroblastome ont été faites chez tous les patients.

Les enfants ont été stratifiés en fonction de l'âge, du stade et des paramètres biologiques (cf tableau II) avant d'élaborer leur plan de traitement.

Tous les enfants ont été inclus et traités selon les protocoles internationaux en vigueur au moment du diagnostic.

Avant 1999, les protocoles étaient ceux de l'UKCCSG (United Kingdom Cancer Children Study Group) et de la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) (4).

Actuellement, les protocoles sont établis à l'échelle européenne:

-patients âgés de moins de 1 an au diagnostic:

* European Infant Neuroblastoma

- patients diagnostiqués après l'âge de 1 an :

* LNESG2 pour les neuroblastomes localisés - résecables;

* SIOP NBL pour les neuroblastomes inextirpables (N-myc non amplifié)

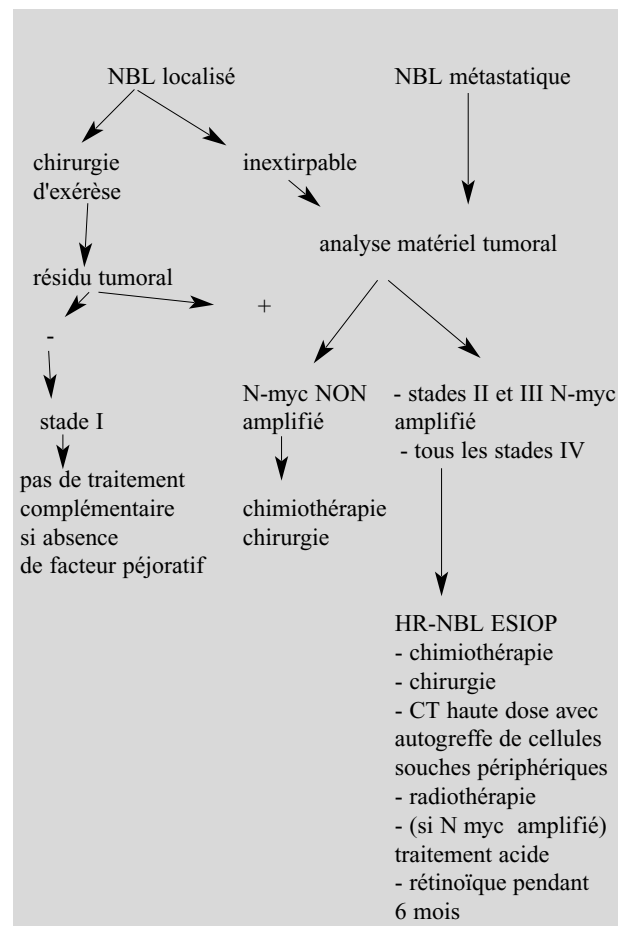
* HR-NBL-ESIOP pour les neuroblastomes à hauts risques

(tous les stades IV ainsi que les stades II et III avec amplification de l'oncogène N-myc).

TABLEAU II : INTERPRÉTATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES

		favorable	péjoratif
S A N G	Ferritine (ng/ml)	< 150	> 150
	LDH	< 2 N	> 2 N
	NSE (ng/ml)	< 12,5	> 100
T U M E U R	Ploïdie	hyperdiploïde «near» triploïde	«near» diploïde tetraploïde
	Caryotype	euploïde	délétion 1p gain du segment 17q
	N-myc oncogène	NON amplifié	amplifié

TABLEAU III : SCHEMA THÉRAPEUTIQUE



Le schéma thérapeutique est illustré au tableau III.

L'emploi du MIBG à titre thérapeutique a été utilisé chez 5 enfants. Le principe consiste à utiliser l'affinité des granules sécrétoires des cellules de NBL pour le MIBG, et de réaliser une irradiation métabolique spécifique du tissu tumoral par l'injection intraveineuse de 100 mcuries de ¹³¹I-MIBG. Ce traitement est administré en chambre plombée et nécessite un

«isolement» de 3 jours. Il est complété par une séance de caisson hyperbare en raison de l'effet radiosensibilisant connu de l'«hyperoxygénothérapie» sur l'effet tumoricide radio-induit du MIBG marqué à l'iode 131 (5).

L'étude porte essentiellement sur la survie globale (SG) et la survie sans événement (SSE) de ces 23 enfants, calculée à partir de la date du diagnostic (Dx) jusqu'au jour de la première rechute (R) – survie sans rechute (SSR) – ou du décès (DC) éventuel en rémission complète (RC).

RÉSULTATS

- Le *sex ratio* des enfants est de 1,5 (14 garçons – 9 filles).

- Aucun patient ne présentait de *facteur "pré-disposant"* au neuroblastome (histoire familiale (6), maladie de Von Recklinghausen, syndrome foeto-alcoolique, syndrome fœtal d'imprégnation à la phénytoïne ...), à l'exception d'un enfant dont les sœurs jumelles, plus jeunes, ont présenté toutes les deux une maladie de Hirschsprung.

- *L'âge moyen* est de 2,2 ans (0 à 6,6 ans). Un enfant a été diagnostiqué *in utero* (stade I).

La majorité des patients (55%) avait moins de 2 ans au diagnostic (fig. 1).

- La tumeur primitive était à *localisation* thoracique chez 4 enfants (17,4 %) et abdominale chez 19 patients (82,6 %), dont 16 à point de départ surrénalien.

- La répartition des *stades* au diagnostic est illustrée en fig. 2.

Avant l'âge de 1 an, on observe une majorité de stades localisés tandis que les stades IV sont plus fréquents après l'âge de 1 an.

Aucun stade IV n'a été observé dans notre population.

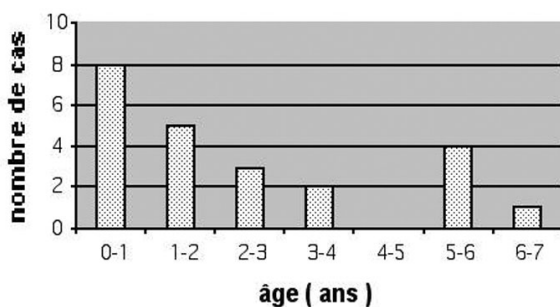


Fig. 1 : Incidence en fonction de l'âge

Une extension métastatique a été mise en évidence dès le diagnostic chez 8 patients (7 médullaires - 4 osseuses - 1 cérébrale et 1 ganglionnaire à distance).

- Les *signes cliniques d'appel* (1 par enfant) observés dans notre étude étaient les suivants :

* abdominaux (8 cas) : masse palpée (2), troubles digestifs (2), douleurs (4),

* respiratoires (3 cas) : infections récurrentes/traînantes,

* douleurs osseuses et/ou fractures (6 cas),

* neurologiques (3 cas) : syndrome opsonie-myoclonie (1), crise convulsive sur hypertension intracrânienne (1), céphalée sur HTA (1),

* 3 diagnostics ont été posés fortuitement, à l'occasion d'une exploration radiologique (1 diagnostic *in utero*, 1 fossette sacrée, 1 chute).

Tous les stades I étaient monosymptomatiques, contrairement aux stades III et IV qui étaient caractérisés par une association de symptômes variés. Dans les stades avancés, les seules tumeurs monosymptomatiques étaient les masses thoraciques; la localisation abdominale étant plus propice à l'extension silencieuse de la tumeur, ne se révélant alors qu'à un stade plus avancé.

Enfin, les signes généraux (apathie, perte de poids, pâleur), la fièvre et les douleurs diffuses étaient l'apanage des stades IV (sauf 1 cas de fièvre dans un stade III).

D'un point de vue *biologique*, 65 % (15/23) des enfants avaient une NSE pathologique (> 25); tous les stades IV sauf 1 avaient des NSE > 100.

Conformément à la littérature, nous avons observé des marqueurs tumoraux (neuron specific enolase, ferritine, LDH) plus fréquemment pathologiques et présentant des valeurs moyennes plus élevées dans les NBL étendus que dans les stades localisés.

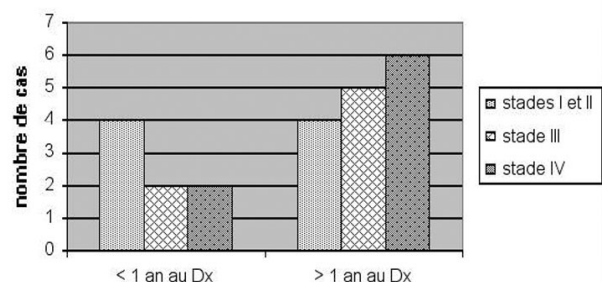


Fig. 2 : Répartition des stades en fonction de l'âge

Toutes les *scintigraphies* ^{123}I -MIBG que nous avons réalisées, sauf 1 (ganglio-neuroblastome à forte composante mature) se sont avérées positives ($n = 21/22$).

Bien que le diagnostic de neuroblastome ait pu toujours être affirmé sur base de la confrontation des examens paracliniques, un *prélèvement de cellules tumorales* a été réalisé chez tous les enfants, dans le but d'étudier le *profil génétique* (7) de la cellule tumorale, dont la valeur pronostique est actuellement bien établie. Les analyses ont été réalisées sur la masse tumorale primitive (16 cas : 12 exérèses chirurgicales d'emblée, 4 biopsies), sur un ganglion périphérique (1 cas) ou sur les neuroblastes isolés de la moelle osseuse (6 cas).

Les résultats sont les suivants : 21 caryotypes ont été dressés (9 diploïdes, 9 triploïdes et 3 tétraploïdes); la délétion 1p a été observée dans 8 échantillons (dont 6 stades IV); 6 des 23 tumeurs présentaient une amplification de l'oncogène N-myc (5 enfants de plus d'1 an, 1 stade III et 5 stades IV)

Parmi les *traitements* reçus, 10 enfants ont bénéficié d'une *chirurgie* première macroscopiquement complète (7 stades I, 1 stade II et 2 stades III). 14 ont été traités par *polychimiothérapie* (8 stades IV au diagnostic, 3 stades III inextirpables, 2 stades III pour résidus macroscopiques post-opératoires et 1 pour rechute en stade IV après exérèse macroscopiquement complète d'un stade III avec marqueurs biologiques favorables). 7 enfants ont subi une *chimiothérapie haute dose* avec autogreffe de cellules souches périphériques (6 stades IV et 1 stade III avec N-myc amplifié). Une *radiothérapie* complémentaire (21 grays, conformément au protocole européen) a été délivrée chez 4 patients (1 stade III et 3 stade IV tous N-myc amplifié).

Depuis 2001, le protocole thérapeutique des NBL à risque élevé est complété par un traitement d'une durée de six mois par *acide rétinoïque* (Roaccutane®) à titre d'inducteur de différenciation cellulaire (thérapeutique dont l'efficacité a été prouvée contre la «maladie résiduelle» des NBL) (8). Dans notre série, 4 patients ont reçu ce traitement complémentaire.

Cinq enfants ont bénéficié d'un traitement par ^{131}I -MIBG *in vivo* (2 enfants pour réduire une masse inextirpable après chimiothérapie; 1 pour traiter la persistance de foyers médullaires captant le MIBG avant l'autogreffe, 1 cas réfractaire et 1 rechute).

Les résultats thérapeutiques sont illustrés par la figure 3 (SG : 83 %; SSE : 75 % à 5 ans du diagnostic).

Trois patients sont décédés (2 rechutes et 1 réfractaire). Aucun patient n'est décédé de mort toxique.

Quatre patients ont rechuté : 2 sont décédés de progression et 2 enfants sont actuellement en 2ème RC (1 est toujours actuellement en traitement et l'autre est en rémission prolongée depuis plus de 2 ans).

Nous n'avons pas observé de différence d'évolution en fonction du *sexe*.

Globalement, les facteurs péjoratifs mis en évidence dans notre groupe de patients sont les suivants :

* *l'âge* (moins de 1 an : SSE = 89 % ; plus de 1 an : SSE = 70 %)

* *le stade* (fig. 4) (stade I et stade II : SSE = 100 %; stade III : SSE = 86 %; stade IV : SSE = 52 %)

* *l'atteinte osseuse radiologique* (fig. 5) (SSE = 0 %)

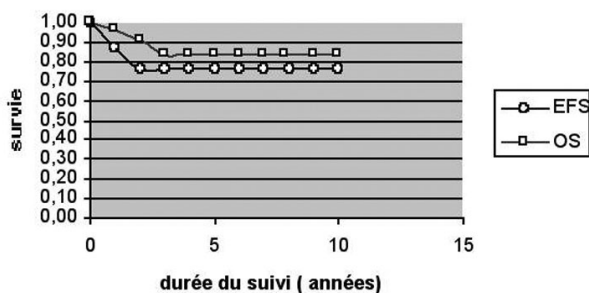


Fig. 3 : Survie du groupe total

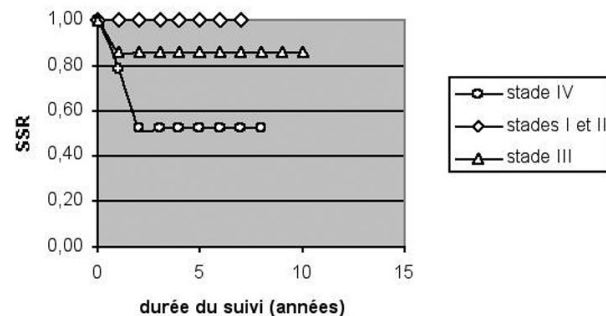


Fig. 4 : SSR fonction du stade au diagnostic

* les *facteurs biologiques* (LDH, ferritine et/ou NSE élevés)

* l'amplification de l'*oncogène N-myc* (fig.6) (SSE = 50 % versus 86 %)

Dans le groupe des stades IV, l'atteinte osseuse est significativement plus péjorative (SSE = 0 %) que l'atteinte médullaire (SSE = 45 %) ($p=0,086$) (fig. 5).

DISCUSSION

Les caractéristiques épidémiologiques de notre population sont comparables aux données de la littérature. La majorité des NBL est observée dans la petite enfance (50 % avant l'âge de 2 ans). Bien que l'affection soit «ubiquitaire» (ganglions nerveux parasympathiques), la localisation abdominale (et, en particulier, surrénalienne) est de loin la plus fréquente (3/4 des tumeurs). La symptomatologie d'appel dépend de la localisation de la tumeur primitive et/ou des métastases (surtout, os et moëlle osseuse (MO)), observées dans 40 à 60 % des cas selon la littérature (35 % dans notre série).

Chez deux de nos patients, le diagnostic a été approché en raison de symptômes de type «paranéoplasique» : 1 cas d'HTA probablement secondaire à la sécrétion de catécholamines par la tumeur et 1 cas de syndrome d'opsonie-myoclonie (OM) (9). Ce dernier syndrome, rare mais classiquement décrit dans les NBL (4 % des NBL) associe mouvements oculaires involontaires et ataxie cérébelleuse. Le lien étiopathogénique entre NBL et OM n'est pas actuellement compris (auto-immunité ?) (10). Aucun enfant ne présentait au diagnostic (Dx) un syndrome de diarrhée aqueuse incoercible, classiquement décrite dans quelques cas de NBL, et secondaire

à la sécrétion du VIP (vasoactive intestinal peptide).

Bien que les signes cliniques d'appel soient parfois peu spécifiques (douleurs osseuses, fièvre isolée, asthénie, altérations de la formule sanguine en raison de l'envahissement médullaire parfois très précoce, infections respiratoires traînantes ou récidivantes,...) et puissent retarder l'évocation du NBL, la *confirmation du diagnostic* est relativement aisée grâce à la confrontation des divers examens paracliniques [radiologiques, biologiques (NSE), scintigraphiques (MIBG), dosage des catécholamines urinaires.]. Il faut cependant remarquer que chez 1/3 des patients, la NSE était normale au Dx, et que la scintigraphie MIBG peut être négative dans environ 10 % des cas.

L'étude du profil moléculaire et génétique des cellules de NBL constituant un facteur pronostique essentiel (11), tous les patients ont subi un *prélèvement de cellules tumorales* avant l'administration de la chimiothérapie. Ceci constitue une étape incontournable dans l'élaboration du projet thérapeutique. Dans notre série de 23 malades, 11 présentaient une masse inextirpable d'emblée –seuls 4 ont subi une biopsie de la tumeur primitive; chez les 7 autres, les cellules tumorales ont pu être isolées soit par PMO (6), soit par biopsie d'un ganglion périphérique (1), ce qui a permis d'éviter un acte chirurgical invasif chez ces enfants en situation clinique déjà précaire.

Globalement, les différents *taux de survie* (SG et SSE) de notre groupe, sont comparables à ceux observés dans la littérature actuelle (cf tableau IV)(12-15).

Quatre *rechutes* sont survenues (16 %); 2 patients sont actuellement en deuxième RC,

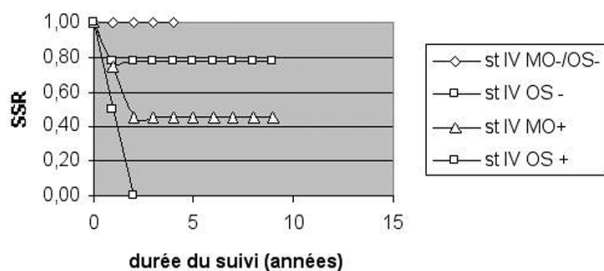


Fig. 5 : SSR des stades 4
MO- = moëlle osseuse non envahie - Os- = os non envahi
MO+ = moëlle osseuse envahie - Os+ = os envahi

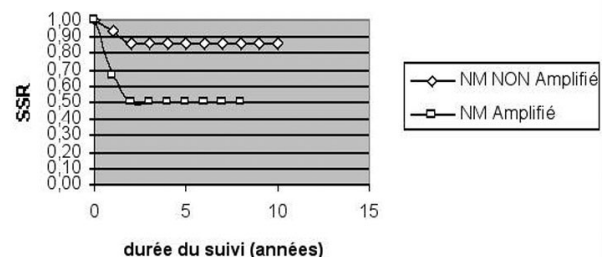


Fig. 6 : SSR en fonction de N-myc

mais un seul présente un recul suffisant (2 ans) pour permettre d'apprécier l'efficacité du traitement de «rattrapage». Il faut préciser que cet enfant (contrairement aux 3 autres qui ont rechuté après polychimiothérapie) n'avait eu, pour seul traitement préalable, qu'une exérèse chirurgicale (macroscopiquement complète d'un stade III – sans facteur biologique péjoratif). Par conséquent, cette rechute n'était pas liée à une résistance éventuelle des cellules tumorales à une chimiothérapie antérieure.

A 3 ans de diagnostic, les courbes de survie évoluent selon un plateau. Aucune rechute tardive n'a été observée.

Les différents *facteurs cliniques et biologiques pronostiques* mis en évidence par notre étude (âge < 1 an, stades, LDH, NSE, ferritine) sont les mêmes que ceux observés dans les études internationales (16), même si nos résultats n'atteignent pas des valeurs statistiquement significatives en raison du petit nombre de patients.

La prise en considération de ces paramètres permet de définir théoriquement des catégories de NBL de risque faible, modéré, ou élevé (tableau V). Cependant, ces «facteurs pronostiques» ne sont pas toujours en parfaite corrélation avec l'évolution clinique. En effet, certains stades IVs du nourrisson évolueront vers une progression tumorale ou une rechute généralisée réfractaire à tout type de traitement, certains NBL localisés subiront des rechutes récidivantes incurables, enfin, un pourcentage non négligeable de formes métastatiques sont guéris grâce à un traitement intensif.

Les anomalies génétiques de la cellule tumorale, telles que ploïdie, délétion du chromosome 1p(17) (où se localise un gène suppresseur de

tumeur), amplification de l'oncogène N-myc (18,19) semblent mieux identifier les sujets à haut risque, indépendamment de l'âge, du stade ou de toute autre caractéristique clinique et constituent donc un élément déterminant dans l'élaboration du protocole thérapeutique.

Par exemple, les *bébés* porteurs de NBL localisé sont habituellement décrits comme de bon pronostic, ce qui est confirmé dans notre groupe de patients. Néanmoins, il faut pondérer cette affirmation, car même chez le nourrisson, le pronostic des NBL avec amplification de l'oncogène N-myc est beaucoup plus précaire.(20)

Contrairement aux cancers de l'adulte, où la notion de *métastases* dès le diagnostic est souvent synonyme d'échec thérapeutique, environ 50 % des neuroblastomes métastatiques de l'enfant guériront.

Même si le NBL stade IV est une des tumeurs pédiatriques où les résultats thérapeutiques sont les plus décevants (environ 50 % de SSR), les progrès observés au cours de ces 20 à 30 dernières années sont manifestes puisqu'en 1970/1980, l'espoir de guérir les NBL stade IV était voisin de 20 %.

Néanmoins, le caractère particulièrement péjoratif des *lésions osseuses* est connu (21) et évident dans notre série (EFS = 0 %); de même, le pronostic des NBL stade IV est moins bon en présence d'une *amplification de N-myc*.

Tout aussi importants que les courbes de survie, les risques de *séquelle* iatrogène sont nettement moindres actuellement que dans les années 70 puisque la radiothérapie, grande pourvoyeuse de séquelles chez un sujet en croissance (22), n'est plus l'axe central du projet thérapeutique actuel. Elle est en effet plus rarement utilisée (17 % de nos patients), avec des champs limités et des doses réduites (21 grays).

Le *traitement in vivo par MIBG* marqué à l'iode 131, utilisé chez 5 enfants (15 cures) dans notre série, est une thérapeutique ciblée – irradiation métabolique spécifique du tissu tumoral – élégante et efficace, particulièrement bien supportée par les enfants(23) (beaucoup mieux tolé-

TABLEAU IV : RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES (% SSE À 5 ANS)

	Littérature (12,13,14,15)	CHR Citadelle (1989-2002)
Age : < 1 an	78-84 %	89 %
Age : > 1 an		70 %
Stade I	90 %	} 100 %
Stade II	85 %	
Stade III :		} 86 %
N-myc non amplif.	85 %	
N-myc amplif	40 %	
Stade IV > 1 an	25- 45 %	} 52 %
Stade IV < 1an	60 %	
Stade IVs	85 %	/

TABLEAU V : GROUPES DE RISQUE

Risque faible :	tous les stades I - stade II N-myc non amplifié - stades II et III < 1an - stade IVs (< 1 an)
Risque modéré :	- stades III et IV (< 1 an) - stade III N-myc non amplifié
Risque élevé :	- stades II et III N-myc amplifié - tous les stades IV

rée qu'une cure de chimiothérapie). Ce type d'approche thérapeutique ne fait malheureusement pas partie des protocoles thérapeutiques internationaux de première intention, car rares sont les hôpitaux qui ont une expertise suffisante de cette technique (4 centres en Belgique, dont le CHR de la Citadelle).

Dans notre série, 2 enfants ont été traités à titre palliatif par 131 I-MIBG (8 cures) (1 NBL réfractaire et 1 rechute «résistante» à la chimiothérapie). Ce traitement a conduit à une réduction significative, mais transitoire des masses tumorales, et par conséquent à une amélioration spectaculaire du confort de fin de vie de ces patients. Un enfant, en rémission partielle après chimiothérapie est actuellement en traitement et chez les 2 autres patients, le 131 I-MIBG a permis de réduire significativement des masses résiduelles après la fin de la chimiothérapie, inextirpables chirurgicalement.

Comme décrit dans la littérature, nous avons observé chez 2 de nos patients (1 stade III et 1 stade IV), dans l'achèvement du traitement, la persistance de masses résiduelles. L'examen histopathologique de ces lésions a démontré la maturation de ces neuroblastomes en tumeurs différenciées. Ce comportement biologique particulier des NBL, de différenciation spontanée ou induite (par la chimiothérapie ?) en ganglioneurone, est connu, mais les mécanismes impliqués dans cette transformation morphologique ne sont pas actuellement compris.

La détermination des facteurs responsables de cette différenciation neuronale ouvrira peut-être la voie vers des progrès thérapeutiques majeurs (24).

Quelles *nouveautés thérapeutiques* peut-on espérer dans un avenir proche ?

Des anticorps monoclonaux (chimériques homme / souris) antiGD2 (ganglioside GD2 présent sur les cellules humaines de neuroblastome) sont actuellement en expérimentation et semblent prometteurs, mais les études cliniques sont difficiles et onéreuses. De plus, la pédiatrie n'est pas un champ d'investigation privilégié pour l'industrie pharmaceutique (25,26)

CONCLUSIONS

Les tumeurs neuroblastiques sont des tumeurs dérivées des progéniteurs du système nerveux sympathique qui migrent pendant l'embryogenèse vers la glande surrénale, les ganglions sympathiques, etc.

La grande diversité de localisation de ces tumeurs et les différents degrés de différen-

tion histopathologique (neuroblastome, ganglioneuroblastome, ganglioneurone) résultent en un faisceau très large de présentations cliniques et de caractéristiques biologiques. (27)

Sous le terme unique de «neuroblastomes», sont regroupées des pathologies très différentes. Cette hétérogénéité, qui repose actuellement sur la caractérisation moléculaire de la cellule tumorale, était déjà suspectée auparavant en raison des comportements cliniques variables de cette maladie (disparition spontanée des stades localisés du très jeune enfant- voire *in utero* - avant même la détection clinique, évolution de type «bénigne» de certains NBL, et notamment des stades IVs du nourrisson *versus* progression tumorale inéluctable et résistante à toute approche thérapeutique de certaines formes de NBL métastatiques).

Les facteurs pronostiques sont actuellement définis non seulement sur base des paramètres cliniques et biologiques (28), mais surtout en fonction d'une meilleure définition du neuroblaste à l'échelle moléculaire (ploïdie, identification d'oncogènes, inactivation éventuelle de gènes suppresseurs, etc.). Les protocoles thérapeutiques sont ainsi ajustés à la sévérité de chaque cas. (29,30)

Les efforts thérapeutiques des 20 dernières années ont indiscutablement amélioré la qualité et la durée de survie pour l'ensemble des patients atteints de NBL.

Les patients porteurs de NBL de bon pronostic guérissent actuellement grâce à des traitements moins agressifs et sont donc moins exposés à des séquelles à long terme.

Le pronostic des stades IV avec amplification de l'oncogène N-myc, chez les enfants âgés de plus d'1 an au diagnostic reste encore très pré-occupant, même si des progrès substantiels ont été faits ces dernières années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gurney JG, Davis S, Severson RK, et al.— Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer*, 1996, **78**, 532-541.
2. Katzenstein H, Bowman LC, Brodeur GM, et al.— Prognostic significance of age, MUCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma : the pediatric oncology group experience-a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2007-2017.
3. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al.— The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 1999, **86**, 364-372.
4. Plantaz D, Rubie H, Michon J, et al.— The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease.

- A prospective study of 42 patients – results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer*, 1996, **78**, 311-319.
5. Manstragelo R, Tornesello A, Mastrangelo S.— Role of 131I-metastodobenzylguanidine in the treatment of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 1998, **31**, 22-26.
 6. Chompret A, de Vathaire F, Brugieres L, et al.— Excess of cancer in relatives of patients with neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 1998, **31**, 211A.
 7. Brodeur GM, Ambros PF.— *Genetic and biological markers of prognosis in neuroblastoma*, in Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA, Ed., Neuroblastoma. Elsevier Science, Amsterdam, 2000, 355-369.
 8. Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, et al.— Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 1995, **13**, 894-901.
 9. Koh PS, Raffensperger JG, Berry S, et al.— Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma. *J Pediatr*, 1994, **125**, 712-716.
 10. Connolly AM, Pestronck A, Mehta S, et al.— Serum autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: an analysis of antigenic targets in neural tissues (see comments). *J Pediatr*, 1997, **130**, 878-884.
 11. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, et al.— Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1997, **19**, 93-101.
 12. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al.— Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 1256-1264.
 13. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al.— Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med*, 1999, **34**, 1165-1173.
 14. Hartmann O, Berthold F.— *Treatment of advanced neuroblastoma: the European experience*, in Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA, Ed., Neuroblastoma Elsevier Science, Amsterdam, 2000, 437-452.
 15. Matthay KK, Castleberry RP.— *Treatment of advanced neuroblastoma: the US experience*, in Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA, Ed., Neuroblastoma Elsevier Science, Amsterdam, 2000, 417-436.
 16. Berthold F, Trechow R, Utsch S, et al.— Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. A multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1992, **14**, 207-215.
 17. Rubie H, Delattre O, Hartmann O, et al.— Loss of chromosome 1p may have a prognostic value in localized neuroblastoma : results of the French NBL 90 Study; Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). *Eur J Cancer*, 1997, **33**, 1917-1922.
 18. Rubie H, Hartmann O, Michon J, et al.— N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma : results of the French NBL 90 Study. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 1171-1182.
 19. Bordow SB, Norris MD, Haber PS, et al.— Prognostic significance of MYCN oncogene expression in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 3286-3294.
 20. De Bernardi B, Pianca C, Boni L, et al.— Disseminated neuroblastoma (stage IV and IV-S) in the first year of life. Outcome related to age and stage. Italian Cooperative Group on Neuroblastoma. *Cancer*, 1992, **70**, 1625-1633.
 21. DuBois SG, Kalilka Y, Lukens JN, et al.— Metastatic sites in stage IV and IVs neuroblastoma correlate with age, tumour biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1999, **21**, 181-189.
 22. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al.— *Pediatric radiation oncology*. Third edition. Raven Press, New York, 1999, 92-94.
 23. Manstragelo R, Tornesello A, Mastrangelo S.— *Role of 131I-metastodobenzylguanidine*, in Brodeur GM, Maris JM., Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. - Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 4th ed. 2002, 31, 895-937.
 24. Hishiki T, Nimura Y, Isogai E, et al.— Glial cell line-derived neurotrophic factor/neurturin-induced differentiation and its enhancement by retinoic acid in primary human neuroblastomas expressing c-Ret GFR alpha-1, and GFR alpha-2. *Cancer Res*, 1998, **58**, 2158-2165.
 25. Yu AL, Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS, et al.— Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody ch 14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2169-2180.
 26. Yu AL, Batova A, Alvarada C, et al.— Usefulness of a chimeric anti GD2 (ch14.18) and GM-CSF for refractory neuroblastoma: a POG Phase II study. *Proc. Am soc Clin Oncol*, 1997, **16**, 513a.
 27. Brodeur GM, Maris JM.— *Neuroblastoma.*, in Pizzo PA, Poplack DG Ed., Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 4th ed., USA, 2002, **31**, 895-937.
 28. Berthold F, Trechow R, Utsch S, et al.— Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. A multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1992, **14**, 207-215.
 29. Michon J (Study Coordinator, Curie).— *LNESG2 phase III study and trial protocol : surgery with or without adjuvant chemotherapy for resected INSS stage 1,2 and 3 neuroblastoma PTS according to biological risk factors*. November 2001
 30. Labenstein R (Study Coordinator, Vienna).— *E-SIOP Neuroblastoma Protocol : Treatment of children over the age of 1 year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification*. April 2000

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. Cl. Hoyoux, Service Universitaire de Pédiatrie, CHR Citadelle, 4000 Liège