

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1748

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Julie SAVAGNER

Le 29 Octobre 2021

NEUROBLASTOME DU NOURRISON :
Survie à long terme des patients issus du
Protocole INES (INES – FU)

Directeur de thèse : Dr Marion GAMBART

JURY

Madame le Professeur Marlène PASQUET

Madame le Professeur Anne LAPRIE

Madame le Docteur Éloïse BAUDOU

Madame le Docteur Marion GAMBART

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier au 1er
septembre 2020

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Honoraires

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri

Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard

Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LANG Thierry
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves

Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur RISMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. -P.H.

P.U. -P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	P.U. Médecine générale	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. MESTHÉ Pierre	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Professeur Associé Médecine générale	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Mme IRI-DELAHAYE Motoko	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière	
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses	Mme MALAUAUD Sandra	
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. -P.H.

P.U. -P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Immunologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Réanimation
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Pharmacologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Physiologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Oto-rhino-laryngologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.	M. VERGEZ Sébastien	Hématologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loic	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie	P.U. Médecine générale	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie	Professeur Associé de Médecine	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	M. BOYER Pierre	
M. OTAL Philippe	Radiologie		M. STILLMUNKES André
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

M.C.U. -P.H.**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. -P.H.

M. APOIL Pol Andre Immunologie
 Mme ARNAUD Catherine Epidémiologie
 Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie Biochimie et Biologie Moléculaire
 Mme BELLIERE-FABRE Julie Néphrologie
 Mme BERTOLI Sarah Hématologie, transfusion
 M. BIETH Eric Génétique
 Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie Nutrition
 Mme CASSAGNE Myriam Ophtalmologie
 Mme CASSAING Sophie Parasitologie
 Mme CHANTALAT Elodie Anatomie
 M. CONGY Nicolas Immunologie
 Mme COURBON Christine Pharmacologie
 M. CUROT Jonathan Neurologie
 Mme DAMASE Christine Pharmacologie
 Mme de GLISEZENSKY Isabelle Physiologie
 M. DUBOIS Damien Bactériologie Virologie Hygiène
 Mme FILLAUX Judith Parasitologie
 M. GANTET Pierre Biophysique
 Mme GENNERO Isabelle Biochimie
 Mme GENOUX Annelise Biochimie et biologie moléculaire
 M. HAMDI Safouane Biochimie
 Mme HITZEL Anne Biophysique
 M. IRIART Xavier Parasitologie et mycologie
 Mme JONCA Nathalie Biologie cellulaire
 M. KIRZIN Sylvain Chirurgie générale
 Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse Pharmacologie
 M. LHERMUSIER Thibault Cardiologie
 M. LHOMME Sébastien Bactériologie-virologie
 Mme MASSIP Clémence Bactériologie-virologie
 Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie Nutrition
 Mme MOREAU Marion Physiologie
 Mme NOGUEIRA M.L. Biologie Cellulaire
 Mme PERROT Aurore Hématologie ; Transfusion
 M. PILLARD Fabien Physiologie
 Mme PUISSANT Bénédicte Immunologie
 Mme RAYMOND Stéphanie Bactériologie Virologie Hygiène
 Mme SABOURDY Frédérique Biochimie
 Mme SAUNE Karine Bactériologie Virologie
 M. TAFANI Jean-André Biophysique
 M. TREINER Emmanuel Immunologie
 M. VIDAL Fabien Gynécologie obstétrique
 Mme VIJA Lavinia Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale
 M. BRILLAC Thierry
 Mme DUPOUY Julie

Dr CHICOULAA Bruno
 Dr FREYENS Anne
 Dr PUECH Marielle

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence Bactériologie Virologie Hygiène
 Mme BASSET Céline Cytologie et histologie
 Mme BREHIN Camille Pédiatrie
 Mme CAMARE Caroline Biochimie et biologie moléculaire
 M. CAMBUS Jean-Pierre Hématologie
 Mme CANTERO Anne-Valérie Biochimie
 Mme CARFAGNA Luana Pédiatrie
 Mme CASSOL Emmanuelle Biophysique
 Mme CAUSSE Elizabeth Biochimie
 M. CHASSAING Nicolas Génétique
 M. CLAVEL Cyril Biologie Cellulaire
 Mme COLOMBAT Magali Anatomie et cytologie pathologiques
 Mme CORRE Jill Hématologie
 M. DEDOUIT Fabrice Médecine Légale
 M. DEGBOE Yannick Rhumatologie
 M. DELPLA Pierre-André Médecine Légale
 M. DESPAS Fabien Pharmacologie
 M. EDOUARD Thomas Pédiatrie
 Mme ESQUIROL Yolande Médecine du travail
 Mme EVRARD Solène Histologie, embryologie et cytologie
 Mme FLOCH Pauline Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
 Mme GALINIER Anne Nutrition
 Mme GALLINI Adeline Epidémiologie
 M. GASQ David Physiologie
 M. GATIMEL Nicolas Médecine de la reproduction
 Mme GRARE Marion Bactériologie Virologie Hygiène
 M. GUERBY Paul Gynécologie-Obstétrique
 M. GUIBERT Nicolas Pneumologie ; Addictologie
 Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline Anatomie Pathologique
 Mme GUYONNET Sophie Nutrition
 M. HERIN Fabrice Médecine et santé au travail
 Mme INGUENEAU Cécile Biochimie
 M. LEANDRI Roger Biologie du dével. et de la reproduction
 M. LEPAGE Benoit Biostatistiques et Informatique médicale
 Mme MAUPAS SCHWALM Françoise Biochimie
 M. MIEUSSET Roger Biologie du dével. et de la reproduction
 M. MOULIS Guillaume Médecine interne
 Mme NASR Nathalie Neurologie
 Mme QUELVEN Isabelle Biophysique et Médecine Nucléaire
 M. RIMAILHO Jacques Anatomie et Chirurgie Générale
 M. RONGIERES Michel Anatomie - Chirurgie orthopédique
 Mme SIEGFRIED Aurore Anatomie et Cytologie Pathologiques
 Mme VALLET-GAREL Marion Physiologie
 M. VERGEZ François Hématologie
 M. YRONDI Antoine Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale
 M. BISMUTH Michel
 M. ESCOURROU Emile

Dr BIREBENT Jordan
 Dr BOURGEOIS Odile
 Dr LATROUS Leila
 Dr. BOUSSIER Nathalie

TABLE DES MATIERES

Abréviations	1
I. Introduction	2
1. Notions d'épidémiologie	2
2. Diagnostic et stratification	2
a. Présentation clinique	2
b. Explorations diagnostiques	2
c. Classification pronostique	4
3. Particularité du Neuroblastome du nourrisson	5
4. Étude INES du groupe SIOPEN	7
a. Présentation et protocoles thérapeutiques	7
b. Résultats de l'étude INES	8
5. Bases rationnelles de l'étude INES-FU	12
II. Article scientifique en anglais	13
a. Abstract	14
b. Introduction	15
c. Material and Methods	16
d. Results	17
e. Discussion	20
f. Figures and Tables	22
III. Discussion autour de l'article	28
1. Résultats complémentaires de INES-FU	28
a. Caractéristiques de la population	28
b. Analyses de survie	30
c. Potentiels biais de l'étude	33
2. Apports de l'étude INES-FU en lien avec les connaissances scientifiques actuelles	34
a. Patients de bas risque et de risque intermédiaire	34
b. Patients de haut risque	37
3. Perspectives de la prise en charge du neuroblastome du nourrisson	40
IV. Conclusion	41
Annexes	42
Bibliographie	49

ABBREVIATIONS

ACSP :	Autogreffe de cellules souches périphériques
ALK :	Anaplastic Lymphoma Kinase
BU-MEL :	Chimiothérapie haute dose par Busulfan et Melphalan
CAAdO :	Chimiothérapie par Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine
CGH :	Comparative genomic hybridisation
COG :	Children's Oncology Group
CO :	Chimiothérapie par Vincristine et Cyclophosphamide
COJEC :	Rapid, platinum-containing induction Schedule (CBDCA, CDDP, CYC, VCR, VP16)
CTHD :	Chimiothérapie Haute Dose
EFS :	Event-Free Survival
ENQUA :	European Neuroblastoma Group for Quality Assessment of Biological Markers
FISH :	Fluorescence in situ hybridisation
IDRF :	Image-Defined Risk Factors
INES :	European Trial for infants with Neuroblastoma
INES-FU :	INES-Follow Up
INPC :	International Neuroblastoma Pathology Classification
INRG-SS :	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS :	International Neuroblastoma Staging System
MKI :	Mitosis-Karyorrhexis Index
MYCN :	Oncogène N-Myc
NB :	Neuroblastome
NCA :	Numerical Chromosome Alterations
OS :	Overall Survival
PFS :	Progression-Free Survival
SCA :	Segmental Chromosome Alterations
SIOP :	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
SIOPEN :	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique European Neuroblastoma
SFOP :	Société Française d'Oncologie Pédiatrique
SNC :	Système nerveux central
VP-CARBO :	Chimiothérapie par Carboplatine et Etoposide

I. INTRODUCTION

1. Notions d'épidémiologie

Le neuroblastome est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez l'enfant ; il représente 7 à 10% des cancers en pédiatrie mais 12 à 15 % des décès par cancer dans cette population. L'incidence est d'environ 1/100 000 enfants par an en France, soit 150 nouveaux cas, dont 72,8% sont âgés de moins d'un an au diagnostic. Le pic d'incidence est très précoce. Il s'agit en effet de la tumeur solide la plus fréquente du nourrisson de moins de 1 an. L'âge médian au diagnostic est de 18 mois avec environ 50% d'enfants diagnostiqués dans la première année de vie. La survie globale est de l'ordre de 90% pour les stades localisés ou métastatiques sans facteur de risque ; pour les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic (âge, métastase, amplification de NMYC) la survie est inférieure, de l'ordre de 65%^{1 2}.

2. Diagnostic et stratification pronostique

a. Présentation clinique

La présentation clinique du NB est variée et dépend de la localisation de la tumeur initiale, voire des métastases. La tumeur initiale naît du système nerveux sympathique, au niveau surrénalien dans 50% des cas, et abdominal dans plus de 80% des cas. Dans le cas d'une maladie localisée, la découverte peut se faire de façon fortuite.

De nombreuses formes cliniques existent en fonction de la localisation de la tumeur initiale ou à distance (syndrome de Horner pour les localisations cervico-thoraciques, compression médullaire pour les tumeurs para-spinales en sablier particulièrement fréquentes chez l'enfant de moins de 1 an, ou encore syndrome de Hutchinson pour les métastases périorbitaires, etc.), ou en fonction de l'existence d'un syndrome paranéoplasique (diarrhées aqueuses en cas de sécrétion de VIP, ou encore syndrome opso-myoclonique par probables phénomènes auto-immuns).

b. Explorations diagnostiques

Une élévation des catécholamines urinaires et de leurs dérivés (VMA : acide vanylmandélique, HVA : acide homovanylique et Dopamine, rapportés à la créatininurie) est retrouvée chez 95% des patients. Le bilan diagnostique initial comprend une imagerie (TDM ou IRM) de la tumeur permettant d'établir les facteurs de risque définis par l'imagerie (IDRF : ANNEXE 2). Le bilan d'extension comprend : une scintigraphie au MIBG, marqueur capté par 90% des NB, complétée par une TEP-TDM en cas d'absence de fixation tumorale à la scintigraphie ; bilan médullaire avec ponctions et biopsies ostéo-médullaires bilatérales ; TDM ou IRM thoraco-abdomino-pelvien. La confirmation diagnostique est obtenue par biopsie ou chirurgie d'exérèse permettant une analyse anatomo-pathologique et une classification selon le degré de différenciation de la tumeur.

La classification INPC dite « de Shimada », est la classification histo-pronostique de référence. Elle prend en compte la quantité respective de stroma schwannien, de cellules neuroblastiques et le caractère plus ou moins différencié des cellules neuroblastiques. Elle identifie trois grades de différenciation neuroblastique (indifférencié, peu différencié, et différencié) et trois classes de MKI (Mitose-Karrhyorexie Index) : faible (<2%), intermédiaire (2-4%) et élevé (>4%). Le MKI représente le nombre de mitoses et de karrhyorexie pour 5 000 cellules, où la karrhyorexie représente la fragmentation destructrice du noyau au cours de la mort cellulaire.

Le grade de différenciation et le MKI ont tous les deux une signification pronostique en fonction de l'âge. Dans la classification INPC, les groupes pronostiques sont basés sur une combinaison prenant en compte : l'âge (<18 mois, 18 mois-5 ans, > 5ans), le grade de différenciation et l'index MKI ³.

L'étude génétique en biologie moléculaire de la tumeur est particulièrement importante avec l'analyse par méthode de FISH ou CGH-array de l'oncogène MYCN localisé au niveau du bras court du chromosome 2 (2p24.3), amplifié dans environ 25% des cas. L'amplification correspond à une augmentation du nombre de copies (20 à 100). Le proto-oncogène MYCN induit l'activation de la transcription, et la surexpression de gènes du cycle cellulaire ; son amplification est associée à un pronostic défavorable, même dans les stades localisés. ^{4 5} L'oncogène ALK joue aussi un rôle dans le développement du Neuroblastome (NB) avec la présence d'une mutation activatrice de ALK dans 8-10% des cas ¹.

Aussi, l'analyse du génome tumoral en CGH-array permet de rechercher certaines altérations génétiques somatiques avec des variations en nombre de copies des chromosomes : le profil génomique NCA (Numerical Chromosome Alterations) correspondant à une perte ou un gain de chromosomes entiers, associé à un meilleur pronostic ; le profil SCA (Segmental Chromosome Alterations) correspondant à une délétion (1p, 3p, 4p, 11q, etc.) ou un gain (2p, 17q, etc.) de bras chromosomiques, associé à un pronostic défavorable ^{6 7 8}.

Dans les NB localisés, jusqu'à deux tiers des tumeurs non-amplifiées MYCN présentent des SCA. L'altération la plus retrouvée est la délétion du chromosome 1p, particulièrement chez les NB amplifiés MYCN. Cela représente aussi un facteur de mauvais pronostic chez les non amplifié MYCN. Une altération chromosomique également fréquente est le gain 17q, avec un impact pronostic qui reste controversé. La délétion du 11q (faisant partie de la classification INRG) et la délétion 1p sont, eux, des facteurs pronostiques reconnus ^{9 10}.

La ploïdie tumorale ou l'analyse du contenu en ADN des cellules tumorales évaluée en cytométrie est un marqueur pronostique en particulier chez les patients âgés de moins de 1 an avec une maladie disséminée. Les tumeurs triploïdes (ou hyperploïdes), souvent observées avant l'âge de 1 an, sont d'évolution favorable. Les tumeurs diploïdes (ou tétraploïdes), plus souvent observées chez les patients plus âgés, sont d'évolution défavorable quel que soit l'âge et l'extension de la maladie ¹¹.

c. Classification pronostique

La classification initialement utilisée dans le protocole INES était la classification INSS (cf. ANNEXE 1). Celle-ci a été remplacée par le système de classification INRG permettant l'identification de groupes de risque et donc une stratification thérapeutique adaptée. L'étendue de la maladie est déterminée par la présence d'IDRF et / ou de métastases ¹². Les patients inclus dans INES-FU ont pu être reclassés selon les stades INRG afin de permettre une meilleure comparaison aux données scientifiques actuelles.

Stades selon la classification INRG :

- * L1 : Tumeur localisée n'envahissant pas les structures vitales définies par les critères IDRF, et confinée à un seul compartiment du corps.
- * L2 : Tumeur localisée avec la présence d'un ou plusieurs critères IDRF ou extension locorégionale.
- * M : Maladie avec métastases à distance, ne comprenant pas les tumeurs de stade Ms.
- * Ms : Maladie métastatique de l'enfant de moins de 18 mois, avec métastases localisées uniquement au niveau de la peau, du foie et / ou de la moelle osseuse.

La classification INRG prend en compte plusieurs facteurs pronostiques dont l'âge au diagnostic, l'anatomopathologie et les caractéristiques génétiques ¹³.

Classification INRG selon la publication de Cohn *et al.* 2009 ¹⁴ :

Stade INRG	Age (mois)	Histologie*	Grade de différenciation	Statut MYCN**	Profil génomique	Groupe de Risque	
L1/L2		GN mature et GNB mixte				Très bas	
L1		Tout, sauf GN mature ou GNB mixte		NA		Très bas	
				A		Haut	
L2	< 18	Tout, sauf GN mature ou GNB mixte		NA	NCA	Bas	
					SCA	Intermédiaire	
	≥ 18	GNB nodulaire, Neuroblastome	Différencié Peu différencié or indifférencié		NA	NCA ou SCA	Intermédiaire
					A		Haut
M	< 18			NA		Intermédiaire	
	< 18			A		Haut	
	≥ 18			NA ou A		Haut	
Ms	< 18			NA	NCA	Bas	
					SCA	Bas	
					A	Haut	

*GN : ganglioneurome ; GNB : ganglioneuroblastome

**Statut MYCN : NA= Non-amplifié et A= Amplifié.

La prise en charge thérapeutique a bien sûr évolué depuis l'initiation de l'étude INES en 1999. La prise en charge globale en fonction des groupes de risque est cependant similaire avec :

- * Observation simple, chirurgie seule ou chimiothérapie pour les groupes de très bas et bas risque.
- * Chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie +/- traitement d'entretien pour le groupe de risque intermédiaire.
- * Chimiothérapie d'induction et haute dose avec ASCT, chirurgie, radiothérapie et traitement d'entretien avec immunothérapie pour le groupe de haut risque.

3. Particularités du Neuroblastome du nourrisson

Le traitement anti-cancéreux chez des enfants aussi jeunes représente un enjeu clinique majeur. La prise en compte du risque de toxicité à long terme est primordiale, d'où la nécessité de mise en place de soins de supports et d'une adaptation des traitements (concessions de doses des chimiothérapies, etc.). La première année de vie est une période de croissance rapide avec le développement et la maturation des organes et des différents tissus, les rendant particulièrement vulnérables aux thérapies antimitotiques. Le métabolisme des chimiothérapies s'en trouve impacté, avec une immaturité rénale et hépatique rendant moins prévisible leur élimination ^{15 16}.

De nombreuses études ont été conduites afin de définir les facteurs cliniques influençant le pronostic chez les enfants atteints de NB mais nous avons peu de recul sur des critères cliniques forts comme la survie et les toxicités tardives dans cette population. En effet, l'impact des thérapies dans la première année de vie reste peu exploré. La progression dans la stratégie thérapeutique a permis la survie de nombreux enfants traités pour un cancer dans la petite enfance, avec de nombreuses séquelles tardives liées aux traitements ¹⁷.

L'âge au diagnostic est un facteur pronostic important, notamment chez les enfants de moins de 18 mois. La forme clinique de l'enfant de moins de 1 an peut être très variable, de la guérison spontanée avec surveillance simple à la nécessité d'une thérapie intensive. Les tumeurs localisées représentent environ les deux tiers des cas au diagnostic, et les stades métastatiques un peu plus d'un tiers. Le NB du nourrisson, même disséminé au diagnostic, a un pronostic global plus favorable que celui des enfants plus âgés. La survie des nourrissons avec un NB métastatique sans amplification de MYCN est bonne, même avec un traitement minimaliste. Chez ces patients, la problématique des séquelles à long terme domine. Cependant, chez les jeunes enfants atteints d'un NB de haut risque avec une amplification de l'oncogène MYCN, le taux de survie reste faible.

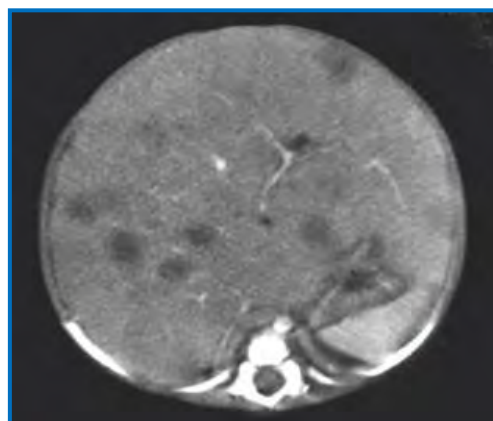


Image 1 : Coupe axiale d'un scanner TAP d'un nourrisson présentant un syndrome de Pepper avec une hépatomégalie majeure.

L'amélioration de la survie, y compris chez les patients atteints d'un NB de haut risque, depuis ces 20 dernières années, reste indissociable de l'intensification des traitements chez les patients à risque, de la meilleure connaissance des facteurs pronostiques et d'une amélioration des soins de support chez ces jeunes patients. Ces progrès dans la survie font poser la question de la balance bénéfice-risque notamment vis à vis de la toxicité tardive.

Ici réside la principale problématique de l'étude INES qui nous a permis d'envisager une désescalade thérapeutique pour des NB ne présentant pas de facteurs de mauvais pronostic, (amplification MYCN, anomalies chromosomiques segmentaires...) ¹⁸.

L'âge de survenue du NB et le stade d'extension sont les principaux facteurs pronostiques cliniques avec une évolution plus favorable chez les nourrissons et les stades localisés. On sait que les nourrissons ayant un NB au stade Ms peuvent avoir une régression spontanée de leur maladie. Cela comprend le syndrome de Pepper qui est spécifique du nourrisson, caractérisé par une forme métastatique hépatique, pouvant être asymptomatique ou se présenter sous une forme plus agressive mettant en jeu le pronostic vital. Il peut par exemple entraîner une détresse respiratoire importante par effet de masse tumorale (cf. Image 1) ¹⁹. Ainsi la même présentation peut donc avoir une évolution défavorable en rapport avec les conséquences du syndrome tumoral ²⁰.

Bien que le pronostic du nourrisson soit meilleur que celui des enfants plus âgés, certains nourrissons présentent une évolution défavorable malgré un traitement complémentaire par chimiothérapie. L'identification de facteurs pronostiques précis ont permis l'adaptation de la prise en charge thérapeutique avec une intensification pour les patients à risque, et une désescalade pour les patients ayant des facteurs de bon pronostic ¹¹.

Les nourrissons avec un NB Ms selon la classification INRG constituent un groupe hétérogène avec un bon pronostic global. Ces enfants, et particulièrement les nouveaux nés, peuvent être sévèrement atteints avec des difficultés à la réalisation d'une chimiothérapie du fait du syndrome tumoral parfois majeur avec retentissement sur le compartiment abdominal et l'immaturation rénale et hépatique. Les nourrissons diagnostiqués au-delà de la période néonatale présentent un meilleur pronostic.

Chez les patients de haut risque nécessitant une intensification thérapeutique avec chimiothérapie haute-dose (CTHD) et autogreffe de cellules souches périphériques (ASCP), les nourrissons sont particulièrement vulnérables et présentent d'avantages de toxicités, notamment de maladie veino-occlusive après un traitement par Busulfan-Melphalan, d'où la nécessité d'une réduction de dose chez ces enfants ²¹.

4. Étude INES du groupe SIOPEN

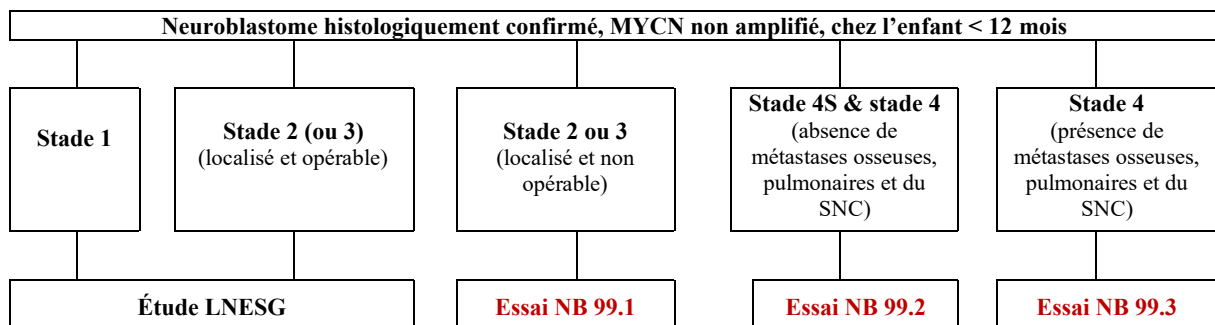
a. Présentation et protocoles thérapeutiques

En 1999, le groupe Européen du Neuroblastome de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOPEN) a initié une étude prospective multicentrique en Europe afin d'étudier le NB de l'enfant de moins de 12 mois appelée INES. Cette étude recommandait une prise en charge thérapeutique selon le statut MYCN et le statut métastatique, afin d'identifier le traitement le plus approprié. Elle a débuté en 1999 et s'est terminée en 2004; elle impliquait 8 pays Européens : l'Autriche, la Belgique, l'Espagne, la France, l'Italie, le Portugal, le Royaume-Unis, et la Suisse. Au total, 750 patients ont pu être inclus dans l'étude, l'âge médian était de 6 mois.

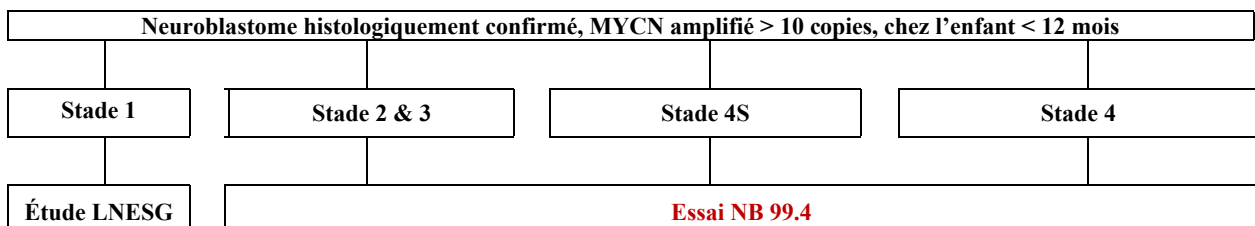
L'étude INES a consisté en 4 essais thérapeutiques : 99.1 pour les tumeurs localisées, non opérables, non amplifiées MYCN ; 99.2 et 99.3 pour les tumeurs métastatiques non amplifiées MYCN ; et 99.4 pour les tumeurs amplifiées MYCN quel que soit leur statut métastatique. Les différents protocoles de prises en charge selon les essais 99.1, 99.2, 99.3 et 99.4 sont résumés dans l'ANNEXE 3. Les patients inclus dans le bras 99.9 représentent tous ceux n'ayant pas été inclus dans un essai mais traités selon 99.1-2-3-et 4.

L'étude LNESG1 de la SIOP concernait les patients atteints d'un NB localisé opérable de moins de 1 an. Elle évaluait la nécessité d'un traitement adjuvant complémentaire et permettait la définition de l'opérabilité en homogénéisant les critères clinico-biologiques et radiologiques clés (IDRF et facteurs biologiques prédictifs de rechutes).²² Il n'en sera pas question dans ce travail.

- Tumeurs non amplifiées MYC-N selon la classification INSS :



- Tumeurs amplifiées MYC-N selon la classification INSS :



La prise en charge thérapeutique selon les protocoles INES se répartissait entre :

- ★ Les enfants inclus dans l'essai 99.1 avec un NB localisé non opérable, qui n'avaient pas de symptômes mettant en jeu leur pronostic vital ou neurologique et qui recevaient une chimiothérapie par Cyclophosphamide et Vincristine (CO) (1 à 3 cycles) jusqu'à chirurgie. Les enfants avec un ou plusieurs symptômes mettant en jeu le pronostic vital ou neurologique immédiat, ou avec une réponse insuffisante au CO, recevaient une chimiothérapie par Carboplatine et Etoposide (VP-CARBO), +/- suivie par une chimiothérapie par Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine (CAo).
- ★ Les enfants métastatiques inclus dans les essais 99.2 et 99.3 (respectivement avec la présence et l'absence de métastases osseuses, pulmonaires ou du SNC ; correspondant aux stades Ms et M de la classification INRG), recevaient 2 à 4 cycles de chimiothérapie par VP-CARBO, puis 2 à 4 cycles de CAo.
- ★ Les enfants métastatiques avec amplification de MYCN inclus dans l'essai 99.4, recevaient une chimiothérapie d'induction avec alternance de cycle de VP-CARBO, et de CAo, puis une prise en charge chirurgicale retardée, une chimiothérapie haute dose par Busulfan-Melphalan avec ACSP et une radiothérapie locale.

b. Résultats de l'étude INES

- Données issues du protocole 99.1

La prise en charge chirurgicale est une étape majeure du traitement, la chimiothérapie néo-adjuvante permettant la résection est donc cruciale. Cette population de patients avec des tumeurs localisées non opérables, hautement curables, représente un défi au niveau de la balance bénéfico-risque puisqu'il faut limiter les risques de toxicité immédiate et tardive.

Le protocole 99.1 se basait sur l'étude du Children's Oncology Group (COG), dans laquelle un taux de survie à 100% avait été rapporté chez les patients de stade 3 avec une histologie de pronostic favorable. Cependant dans cette étude, le traitement par chimiothérapie était administré pendant 9 mois et la dose cumulée était non négligeable²³.

Aussi, il a été démontré qu'une chimiothérapie initiale par combinaison de 2 cycles de VP-CARBO suivis de 2 cycles de CAo permettait une prise en charge chirurgicale efficace et sûre. Les toxicités hématologiques étaient gérables dans un centre adapté, mais bien qu'aucune toxicité rénale ou auditive ne fût retrouvée dans le suivi, le risque de séquelle à long terme chez ces enfants ne peut être occulté. L'efficacité d'un traitement par faible dose de type CO nécessitait donc d'être démontrée, si l'état clinique du patient le permettait avec l'absence de symptômes menaçants. Les enfants avec un NB non résécable MYCN non amplifié semblent aller aussi bien que ceux ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée.

La toxicité hématologique immédiate et les effets indésirables à long terme des chimiothérapies chez les jeunes enfants limitent leur utilisation ; d'où l'intérêt d'une étude évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie de faible dose ^{24 25 26}.

Les patients inclus dans 99.1 avaient des tumeurs non résecables selon les critères IDRF. Pour ces patients, la chimiothérapie de 1ère ligne consistait en 2 cycles de CO à faible dose administrés à 2 semaines d'intervalles. Deux cycles supplémentaires pouvaient être administrés en cas de réponse partielle > 25% sans possibilité de résection chirurgicale. En cas d'absence de réponse ou de symptômes menaçants, une chimiothérapie par VP-CARBO +/- complétée par une cure de CAAdO pouvait être proposée.

L'article de Rubie *et al.* 2010 ²⁷, analyse les patients inclus dans 99.1, qui présentaient une tumeur non résecable du fait de critères IDRF sans amplification MYCN. La chimiothérapie à faible dose a pu être étudiée chez 120 nourrissons. Dans cette étude, 30 patients ont reçu une chimiothérapie par CO ayant permis la résection pour les deux tiers d'entre eux. Parmi les 49 patients ayant reçu un traitement par CO puis par VP-CARBO avec ou sans CAAdO, 90% ont pu avoir une résection. Parmi les 32 enfants présentant des symptômes menaçants et nécessitant une chimiothérapie plus intensive, la résection a pu être effectuée pour 78% d'entre eux. Seuls 46 enfants ont reçu des anthracyclines. Dans cette étude, la survie sans événement (EFS) à 5 ans était de 90% ± 3% et la survie globale (OS) à 5 ans était de 99% ± 1%. La médiane de suivi était de 6.1 ans. Ici, le seul facteur pronostique significatif était la résecabilité de la lésion. L'étude valide la possibilité d'éviter une chimiothérapie intensive pour ces patients, avec 26% n'ayant reçu qu'un traitement par CO et 60% n'ayant pas reçu d'anthracycline, tout en maintenant une survie similaire aux études précédentes. Comme la régression spontanée de la maladie est observée dans ce groupe de patient, l'utilité d'un traitement peut être questionnée. Une surveillance simple (méthode « wait and see ») peut être envisagée pour les patients ne présentant pas de facteur de risque ou de symptôme menaçant leur pronostic vital et/ou neurologique.

Il s'agit d'une analyse en intention de traiter. En effet 120 enfants ont été inclus dans 99.1, mais 6 d'entre eux présentaient une amplification de MYCN, une dissémination, ou une absence de données histologiques suffisantes. Dans cette étude, la chimiothérapie par CO seule était possible pour 38% des enfants, et 62% des enfants non pas reçu d'anthracycline, même en incluant les patients inclus à tort.

- Données issues des protocoles 99.2 et 99.3

La distinction entre les nourrissons de groupe M et Ms est importante afin de ne traiter que les enfants le nécessitant. Il existe une variabilité importante dans la proportion de stade M et Ms dans cette population selon les études.

Dans le rapport du COG, les patients de stade M représentent les deux tiers des patients métastatiques, soit seulement un tiers de stade Ms. Cet écart pourrait être lié à l'inclusion dans le groupe des stades 4 INSS de patients avec une scintigraphie osseuse positive au niveau médullaire ou squelettique, ou de patients de stade 3 avec une tumeur traversant la ligne médiane. Ces patients présentent pourtant un pronostic plus favorable que les autres stades 4. D'après ce postulat, le protocole INES a mis en place l'essai 99.2 incluant tous les patients de moins de 12 mois de stade 4S et ceux de stade 4 du fait d'une tumeur initiale infiltrant la ligne médiane ou d'une scintigraphie osseuse positive sans anomalie radiologique associée ²⁸.

L'essai 99.3 incluait les nourrissons présentant une dissémination tumorale pulmonaire (pleurale ou parenchymateuse), neurologique centrale, ou osseuse avec anomalies radiologiques associées.

Le protocole a établi deux essais réservés aux patients métastatiques non-amplifiés MYCN : l'essai 99.2 pour les stades Ms et l'essai 99.3 pour les stades M²⁹. Les patients inclus dans 99.2 recevaient un traitement par chimiothérapie seulement en cas de symptômes menaçants. Dans le cas contraire, une stratégie de surveillance simple était conduite. La chirurgie n'était réalisée qu'en l'absence de facteur de risque. Les patients inclus dans l'essai 99.3 recevaient un minimum de 4 cycles de chimiothérapie. Les résultats de ces études ont été publiés par De Bernardi *et al.* 2009.

Parmi les 170 patients éligibles, 125 ont été inclus dans 99.2 et 45 dans 99.3. La population de 99.2 est sensiblement plus jeune avec un âge médian à 3 mois (*vs* 7 mois dans 99.3). Le site métastatique le plus fréquent était hépatique pour 99.2 et osseux pour 99.3. Dans le groupe 99.2, 16 patients ont présenté une progression et 5 sont décédés. Parmi les patients peu symptomatiques, 30 ont reçu de la chimiothérapie (la plupart 1 ou 2 cycles), sans aucun décès dénombré. Parmi les patients avec des symptômes plus importants, 97% soit 36 ont reçu de la chimiothérapie (la plupart 1 ou 2 cycles) et 3 sont décédés. Dans le groupe 99.3, 6 patients ont présenté une progression et 2 sont décédés. Ils ont reçu en moyenne 6 cycles de chimiothérapie. Le traitement a été plutôt bien toléré dans l'ensemble avec quelques toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4, et aucun décès de cause toxique.

Chez ces patients, la survie (EFS et OS) était excellente. Parmi les 125 enfants traités dans 99.2, l'EFS à 5 ans était de 87.8% et l'OS à 5 ans de 95.7% ; et parmi les 45 enfants traités dans 99.3, l'EFS à 5 ans était de 86.7% et l'OS à 5 ans de 95.6 %. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre l'absence ou la présence de symptômes (97.7% *vs* 97.3%), entre une tumeur initiale résécable ou non (96.8% *vs* 100%), entre l'absence ou la présence de scintigraphie osseuse positive sans anomalie radiologique associée (97.2% *vs* 100%). Aucun patient n'est décédé de complications liées à la chirurgie ou la chimiothérapie.

Cette étude confirme la nécessité de traitement seulement des nourrissons avec métastases au niveau pulmonaire, du système nerveux central et osseux confirmé à l'imagerie (radiologie conventionnelle ou TDM). Les autres nourrissons peuvent bénéficier d'une surveillance simple et n'être traités qu'en cas de symptômes menaçants. Dans cette étude la majorité des enfants ont ainsi pu être inclus dans le groupe 99.2 et éviter la chimiothérapie initiale en cas d'absence de symptôme.

- Données issues du protocole 99.4

Les enfants de moins de 1 an de haut risque avec un NB amplifié MYCN, recevaient un traitement intensif incluant notamment une chimiothérapie d'induction, une chirurgie et une CTHD avec ACSP (autrement appelée « mégathérapie »). Les résultats de cette étude ont été publiés par Canete *et al.* 2009³⁰.

Parmi les 46 nourrissons inclus, 35 étaient éligibles après confirmation d'une amplification homogène de MYCN et d'un suivi permettant d'avoir des données exploitables. 97% avaient une maladie métastatique (24 avec stade M et 10 avec stade Ms), seul 1 patient avait une maladie de stade 3 INSS. Les métastases hépatiques et médullaires étaient prédominantes, suivies par les métastases osseuses. Les métastases du système nerveux central (SNC), pulmonaire ou pleurale étaient rares.

Le traitement a démontré être bien toléré, avec une absence de décès de cause toxique et une bonne gestion des toxicités (quelques cas de maladies veino-occlusives, et quelques cas de toxicités non hématologiques de grade 3 et 4). 30% des patients ayant reçu une chimiothérapie d'induction ont présenté une progression de leur maladie, ou n'ont pas répondu. Les 16 patients ayant bénéficié de la mégathérapie étaient encore vivants à la fin de l'étude. L'irradiation du site tumoral initial a été réalisée chez 10 patients avec une dose médiane de 21 Gray (Gy), sans toxicité significative.

Les patients inclus dans l'essai 99.4 avaient une EFS à 2 ans à $29\% \pm 7\%$ et une OS à 2 ans à $30\% \pm 8\%$. La survie médiane était de 12 mois. Le stade de la maladie et le taux de Lactate Déshydrogénase (LDH) étaient significatifs sur la survie (OS et EFS). Seulement 20% des patients stade 4 ont survécu à 2 ans, 59% des stades 4s. Les patients présentant des métastases hépatiques avaient une meilleure survie que ceux présentant d'autres sites métastatiques. Tous les patients avec des métastases pulmonaires ou pleurales sont décédés. Il s'agit d'une analyse per protocole. En effet les patients sans confirmation d'une amplification homogène de MYCN ont été exclus de l'étude.

- [Survie à long terme : données issues des protocoles 99.2, 99.3 et 99.4](#)

Dans l'article de Di Cataldo *et al.* publié en 2016 ³¹ et se focalisant sur les patients italiens et espagnols, il est réalisé une estimation des taux de survie à 10 ans. Dans cette étude, tous les patients métastatiques ont été étudiés, inclus ou non dans INES (99.2, 99.3 et 99.4). Les patients non inclus étaient traités selon l'un des 3 protocoles INES en fonction de leur stade et de leur statut MYCN (correspondant au groupe 99.9).

Parmi les 98 enfants métastatiques inclus, 28 étaient de stade 4 et 70 de stade 4s. 80 enfants ont été inclus dans les protocoles INES : 52 dans le 99.2, 15 dans le 99.3, et 13 dans le 99.4 ; alors que 18 patients étaient dans le groupe d'étude 99.9. Le statut MYCN a été obtenu pour 86 patients, et 16 d'entre eux étaient amplifiés. Vingt-sept patients ont eu au moins un évènement (20 cas de progression de la maladie et 7 cas de rechute, seulement 1 cas survenant à 5 ans après le diagnostic) et 19 sont décédés (tous de leur maladie). 79 patients étaient considérés comme guéris de leur maladie. L'EFS à 5 ans était de 73% et à 10 ans de 70%. L'OS à 5 ans était de 81% et à 10 ans de 74%. La médiane de suivi était de 101 mois. Seul le statut MYCN était significatif pour l'EFS, mais pas pour l'OS. L'impact fort de MYCN sur le pronostic renforce la nécessité de la recherche systématique de l'amplification de MYCN et le traitement adéquat.

Dans cette étude les taux de survie des patients répondant aux critères d'inclusion des protocoles INES étaient meilleurs que les taux de survie incluant aussi les patients de 99.9. L'EFS et l'OS à 5 ans dans INES 99.2 étaient respectivement de 87.8% et 95.7% ; alors que les stades Ms avaient une moins bonne survie à 5 ans (EFS 78% et OS 87 %). Pour les patients inclus dans INES 99.3, l'EFS et l'OS à 5 ans étaient respectivement de 86.7% et 95.6% ; alors que les stades M avaient une moins bonne survie à 5 ans (EFS 61% et OS 68 %). Il semblerait que les taux de survie à 10 ans dans cette étude soient plus faibles, avec une baisse de l'EFS de 73 à 70% et une baisse de l'OS de 81 à 74%, renforçant l'idée de nécessité d'une surveillance rapprochée avec un risque d'évènements tardif et particulièrement pour les stades Ms.

L'article de Di Cataldo étudiait uniquement les patients issus de l'Espagne et de l'Italie, représentant seulement 13.07% de la population totale de l'étude INES (98/750). Notre étude INES-FU a permis l'analyse de l'ensemble des patients, d'où une différence notable dans les données de survie.

5. Base rationnelle de l'étude INES-FU

L'étude prospective et multicentrique INES (NB99) initiée par le groupe SIOOPEN a recruté 750 nourrissons atteints de NB âgés de moins de 1 an au diagnostic entre 1999 et 2004. Comme précisé précédemment, les résultats de ces essais ont désormais été publiés et ont permis une amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Dans le protocole INES, l'âge médian au diagnostic était d'environ 6 mois. Pour cette raison, cette population représente une opportunité unique d'évaluer la survie et les toxicités de la prise en charge du NB survenant dans les premiers mois de vie, ainsi que l'histoire naturelle du NB. Ces patients ont été traités de façon très précoce par des chimiothérapies et/ou chirurgie et/ou CTHD et/ou radiothérapie qui peuvent avoir des effets à long terme, visibles seulement lorsque l'enfant grandit.

Grâce à cette base de données du protocole INES, l'étude INES-FU (Follow-up) a été ouverte en 2014 afin d'évaluer la survie et le devenir à long terme de ces enfants, avec un recul de 10 ans, et tenter d'évaluer les taux de survie en fonction de facteurs pronostiques connus. L'étude permettait un recul plus important sur la survie dans cette population, avec une évaluation à 10 ans qui semblait plus appropriée pour une population aussi jeune que le standard de 3 ans ou moins. Le CRF ou Case Report Form était l'instrument principal de la collecte de données de l'étude. Les données ont été collectées dans le cadre de INES-FU d'avril 2014 à mars 2016 auprès des investigateurs principaux de chaque centre ayant recruté pour le protocole INES.

Le neuroblastome métastatique a deux présentations chez le nourrisson : le stade M dans la classification INRG, similaire aux enfants plus âgés et plus fréquent dans le deuxième semestre de vie, avec des sites métastatiques localisés au niveau des os et de la moelle osseuse, et parfois au niveau du système nerveux central, des poumons et de la plèvre. L'autre présentation est le stade Ms typique du nourrisson de moins de 6 mois avec une tumeur initiale et une dissémination variable au niveau du foie, de la peau et de la moelle osseuse. De nombreuses études ont démontré un excellent taux de survie chez les NB de stade Ms en lien avec la possibilité de régression spontanée, parfois précédée d'une présentation clinique sévère avec progression rapide et contrôle difficile avec le traitement^{32 33}. Dans l'étude INES, les patients de stade M ou 4 présentent un bon taux de survie avec des doses standards de chimiothérapie, ce qui n'est pas le cas de patients présentant une amplification MYCN : principal facteur de mauvais pronostic chez le nourrisson³⁴.

Dans cette étude INES-FU nous souhaitons analyser la survie à long terme de 750 patients, au moins 10 ans après le diagnostic et le traitement de leur NB. Une meilleure connaissance des effets secondaires tardifs et de la survie à long terme semble importante pour permettre de fournir un suivi approprié à l'avenir, afin de détecter plus précocement les récurrences et de pouvoir intervenir sur de potentielles complications tardives.

II. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Neuroblastoma in Infants: Long Term Survivals from INES Protocols - A SIOPEN Study -

AUTHORS

J. Savagner¹, C. Munzer¹, A. Garaventa², R. Haupt², S. Sorrentino², H. Rubie¹, J. Michon³, G. Schleiermacher³, A. Di Cataldo⁴, A. Canete⁵, K. Wheeler⁶, R. Landenstein⁷, A. F. De Lacerda⁸, B. Brichard⁹, M. Beck-Popovic¹⁰, D. Valteau-Couanet¹¹, C. Coze¹², B. Dumont¹³, A.S.Defachelles¹⁴, M. Gambart¹.

1. Paediatric Haematology-Oncology Department, Hôpital des enfants CHU, Toulouse, France
2. Department of Hematology-Oncology, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy
3. Paediatric Haematology-Oncology Department, Institut Curie, Paris, France
4. Department of Pediatric Hematology-Oncology, University Hospital, Catania, Italy
5. Hospital Universitario y Politecnico La Fe, University of Valencia, Valencia, Spain
6. Department of Paediatric Oncology, Children's Hospital Oxford, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom
7. St Anna Children's Hospital and Department of Paediatrics of the Medical University, Vienna, Austria
8. Department of Paediatric and Adolescent Oncology, Portuguese Institute of Oncology, Lisbon, Portugal
9. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium
10. Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pediatric Haematology Oncology Unit, University Hospital Lausanne, Lausanne, Switzerland
11. Department of Pediatrics, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
12. Paediatric Haematology-Oncology Department, Hôpital pour enfant de La Timone, AP-HM, Marseille, France
13. Paediatric Haematology-Oncology Department, Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique IHOPe, Lyon, France;
14. Department of Pediatric Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille

Corresponding author : M Gambart, gambart.m@chu-toulouse.fr

ABSTRACT

Purpose: Neuroblastoma is frequent in infants, with a characteristic presentation and a possibility of spontaneous regression even in disseminated diseases. Despite an overall very good prognosis, some young children with MYCN amplification continue to have poor survival. A long-term analysis of these patients assessing survivals at 10 years from diagnosis is relevant in estimating the risks of late relapse, progression or toxicity due to very young exposure to treatment.

Materials and Methods: Estimation of the 10-year Event-Free and Overall Survivals in 750 infants under 12 months old at diagnosis with Neuroblastoma, enrolled in the prospective INES protocols between 1999 and 2004. All follow-up data from INES patients were updated, survival analyses were performed in order to determine prognostic factors.

Results: In total population, 10-year OS was 91.13 % \pm 1.0%, and 10-year EFS 82.38 % \pm 1.4%; with significantly better outcomes in infants under 6 months, compared to those aged from 6 to 12 months, even considering MYCN amplified population only. MYCN amplification was the strongest prognostic factor and was correlated with substantially lower survival rates among metastatic patients for both INRG Ms and M stages.

Discussion: Survival in infancy appeared to remain excellent and stable over time, as a 10-year prospect did not change the number of events. However, survival in metastatic stages remained poorer than localized, and should be treated more aggressively; with the necessity of an accurate risk stratification. For each treatment group, there was no significant difference in long-term prospect compared to previous publications from INES. No lethal toxicity affecting long-term survival occurred. High Risk infants under 6 months represent a major challenge as they are particularly vulnerable and require therapeutic optimization.

INTRODUCTION

Neuroblastoma is frequent in infancy, accounting for 8% of all childhood cancers, with approximately 50% of children diagnosed during the first year of life ¹. Infants under 12 months old at diagnosis represent a particular population, as they are especially vulnerable to anti-mitotic treatment and develop specific type of Neuroblastoma in which the tumour can show spontaneous regression ^{35 19 20}. Survival rates in this population tend to be higher than older children's, however patients with MYCNA tumours still have poor prognosis ^{34 5 18}. Stratification of these patients is a major concern, and identification of prognostic factors allows us to de-escalate or intensify their treatment strategies.

The INES protocols were launched by the SIOPEN group from 1999 to 2004, recruiting 750 infants under 1 year old diagnosed with Neuroblastoma at any stage (except for non-MYCNA INSS stage 1) in 9 European countries (Austria, Belgium, France, Italy, Portugal, Spain, Switzerland and United-Kingdom). They were sorted into 4 trials (99.1, 99.2, 99.3, and 99.4) according to their stage and MYCN status, in an attempt to identify the most appropriate therapy. Infants who could not be included in these trials were enrolled in the 99.9 arm. Results of each protocol have now been published and contributed to improving Neuroblastoma management ^{27 29 30}.

The 99.1 trial for inoperable localized Neuroblastoma without MYCNA proposed low-dose chemotherapy in infants with the aim to achieve complete resection ^{36 37}. 120 patients were enrolled, approving the possibility to avoid intensive chemotherapy with 26% of infants treated by low-dose chemotherapy only, and 60% of them without Anthracycline ²⁷. 5-year OS was 99% ± 1% and 5-year EFS was 90% ± 3%. Patients recruited in the trials 99.2 and 99.3 for metastatic, non-MYCNA tumours, respectively without and with bone, pulmonary or CNS lesions (corresponding to INRG Ms and M stages) received chemotherapy for all M stages and only in case of threatening symptoms for Ms stages encouraging observational strategy for others. For 125 infants from 99.2, 5-year OS was 96% and 5-year EFS was 88%; and with no difference in survival in children presenting threatening symptoms. Regarding the 45 infants from 99.3, 5-year OS was 96% and 5-year EFS was 87% ²⁹. The 99.4 trial was built for any stage MYCNA Neuroblastoma (except stage 1 INSS), treated as High-Risk patients in an intensive multimodal therapy. Thirty-five infants eligible for 99.4, among which 97% were metastatic (24 M and 10 Ms stages). 2-year OS was 30% ± 8% and 2-year EFS was 29% ± 7%, with survival of only 20% of M and 59% of Ms stages ³⁰.

INES population being a great opportunity to develop perspectives in very young patients diagnosed with Neuroblastoma, we established this follow-up study, assessing long term survival in infants.

MATERIALS AND METHODS

Data Collection

The INES-FU protocol and CRF were sent to national coordinators, to collect data in all institutions that enrolled patients in the INES studies. The institutions were invited to send a CRF based on the last examination of all the patients alive or lost to follow-up at last collection. No supplementary investigation was required. Data gathering period was between April 2014 and March 2016. Parents or guardians had provided written informed consent for INES, including long term follow up. The study was approved by local institutional ethic committees.

Patients and Tumour Assessment

Eligible patients were infants under 365 days old with newly diagnosed neuroblastoma included in INES protocols. Staging was initially performed in accordance with the INSS, all patients were reclassified in compliance with the IRNG-SS in order to match current researches²². MYCN copy-number determination with the use of fluorescence in situ hybridization, genomic profile analysis by CGH-Arrays and DNA index assays using flow cytometry were realised by reference laboratories.

Statistical analyses

Descriptive statistics were reported as absolute frequencies and percentages for qualitative variables, while median and ranges were used for continuous variables. EFS was defined as the time from diagnosis to first event (progression or relapse, secondary cancer, death from any cause) or until last follow-up. OS was defined as the time from diagnosis to death or last follow-up. Survivals were estimated by the Kaplan-Meier method and reported at the 10-year time point, differences between groups were assessed by the log-rank test. Standard errors (\pm) were calculated by the method of Greenwood. With the aim to determine prognostic factors in multivariate analyses, Hazard Ratios and 95% confidence intervals were estimated by the Cox regression model, potential interactions were tested. Per group analyses were realised in intent to treat. p-values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. All reported p-values were two sided. All the analyses were performed using the SAS software (version 9.4, Cary, NC, USA).

RESULTS

Patient's characteristics

Data from the 750 INES patients were analysed. General characteristics were summarised in Table 1. Mean age at diagnosis was 6 months-old, 61.73% were under 6 months and one third was under 1 month. We received follow-up forms from 539 patients for INES-FU, and included data of 23 who died during the first 5 years of follow-up, representing 75.07% of all INES population. Median survival follow-up was 9.8 years (0.3 to 16). Ms stage was more frequent in infants under 6 months (32% vs 15% in older patients), while M stage was predominant in patients aged 6 to 12 months (23% vs 7% in younger). Initial tumour site was essentially adrenal (54.53%). Approximately 40% of patients had metastases at diagnosis, mostly in liver (26.80%), then in bone marrow (17.73%). Other metastatic sites were rare. Repartition of metastases was different according to age, with a larger number of liver and cutaneous dissemination in younger infants, and a larger number of bone, lung / pleural, CNS and distant lymph nodes in the 6-12 months population. Bone marrow involvement was similar in both age groups.

MYCN status was available for 714 patients (95.20% of INES); 61 were amplified (8.54%), with 23 in the < 6 months group and 38 in the ≥ 6 months group. Amongst MYCNA, 47.54% were INRG M stage, 26.23% were Ms, 19.67% were L1, and 6.56% were L2. In other words, 30.85% of M stage patients were amplified (vs 8.56% of Ms, 4.46% of L1 and 2.09% of L2). Depending on metastatic sites, MYCNA patients had more dissemination in bone marrow (69.05% vs 43.17% in non-amplified), bones (51.22% vs 22.37%), CNS (12.20% vs 3.13%), distant lymph nodes (20.93% vs 9.73%) and lung/pleura (20.00% vs 7.08%).

Genomic profile was obtained for 210 infants in which 77.14% NCA and 22.86% SCA profiles. SCA profiles prevailed in disseminated diseases (81.25%), while NCA profiles were found in both localised (46.30%) and metastatic Neuroblastoma (53.70%).

119 infants were treated in 99.1 trial, 133 in 99.2, 48 in 99.3, 46 in 99.4; and 404 in 99.9 which represents a large proportion of INES population (53.87%). Distribution of patients in 99.9 arm was similar to the trials considering initial tumour site, histology and age. However, metastatic forms were less frequent in 99.9 (16.83% vs 40.13%), including higher number of patients with INRG L1 Neuroblastoma (64.36% vs 35.87). 17 of the 61 MYCN amplified patients were part of 99.9 (vs 44 patients in 99.4).

Survival analyses

As presented in Figure 1-A and B in total population, 10-year OS was $91.13\% \pm 1.0\%$ and 10-year EFS $82.38\% \pm 1.4\%$, indicating long-term stability in survival. 739 patients were analysed for OS with 65 deaths from any causes. As for late deaths, only 8 patients died more than 5 years after diagnosis: 7 from their diseases and 1 from a car accident. OS without death from any other cause (than Neuroblastoma) is shown in Figure 1-C and remained equivalent with 10-year OS of $91.49\% \pm 1.0\%$. 736 patients were assessed for EFS, with 129 events. Only 5 events excluding deaths occurred more than 5 years after diagnosis, 4 patients had late relapse and 1 patient had a secondary cancer, he had been treated in the 99.2 trial for a localised L2 non-amplified Neuroblastoma and developed a paravertebral ganglioneuroma 9.68 years after diagnosis.

Main survival data are summarized in Table 2. Analyses according to age revealed a higher survival for infants under 6 months compared to those aged from 6 to 12 months. Considering INRG-SS, there was a clear contrast for both 10-year OS and EFS, with lower survival in Ms stages compared to localized L1 and L2 stages, and an even lower survival in M stages. The presence of metastases was significantly associated with poorer prognosis. In M stage patients, there was no difference in survival regarding metastatic site other than Ms sites; by comparing metastases localised in distant lymph nodes vs lungs / pleura vs bones.

This difference was also found considering treatment groups. Results from 99.9 were compared to each trial according to specific characteristics: data from MYCN amplified patients were compared to 99.4 with no difference in survival (99.9 MYCN-amplified: OS $39.22\% \pm 12\%$ and EFS $35.29\% \pm 11\%$). Likewise, there was no difference comparing patients from 99.1-2 and 3 trials (99.9 localized non-amplified: OS $97.54\% \pm 1\%$ and EFS $90.36\% \pm 2\%$; 99.9 MS stage non-amplified: OS $82.61\% \pm 7\%$ and EFS $58.42\% \pm 9\%$; 99.9 M stage non-amplified OS $84.85\% \pm 9\%$ and EFS $78.79\% \pm 10\%$).

Regarding MYCN status, its amplification was significantly correlated with poorer survival. As shown in Figure 3-C and D, age at diagnosis appeared to be a prognostic factor in MYCN amplified population, as children aged < 6 months displayed a better 10-year OS ($50.87\% \pm 10.7\%$ vs $39.10\% \pm 7.9\%$ in MYCNA patients aged 6-12 months) and a better 10-year EFS ($51.81\% \pm 10.5\%$ vs $36.84\% \pm 7.8\%$). On the other hand, survival in non-amplified infants is similar in both age groups for OS and EFS. Survival according to MYCN status and INRG staging suggested lower OS and EFS in each stage in case of amplification (for L1 stages: 10-year OS of $83\% \pm 11\%$ vs $99\% \pm 1\%$ in non-MYCNA, and 10-year EFS of $75\% \pm 13\%$ vs $93\% \pm 2\%$; for L2 stages: 10-year OS of $75\% \pm 22\%$ vs $96\% \pm 2\%$ in non-MYCNA, and 10-year EFS of $75\% \pm 22\%$ vs $84\% \pm 3\%$).

As seen in Figure 4, inequality in survival was particularly notable for Ms stages with 10-year OS at $56\% \pm 12\%$ in MYCN amplified population vs $91\% \pm 2\%$ ($p < .001$), and 10-year EFS at $56\% \pm 12\%$ vs $80\% \pm 3\%$ ($p < .001$); similarly for M stages with 10-year OS at $15.09\% \pm 7\%$ in MYCN amplified population vs $93.64\% \pm 3\%$ ($p < .001$), and 10-year EFS at $17\% \pm 7\%$ vs $84\% \pm 5\%$ ($p < .001$). 117 Ms stage patients were analysed with 16 MYCN amplification; and 94 M stage patients of which 29 were amplified.

There is no significant difference between stages in non-amplified population, even with a metastatic disease (10-year OS: $99 \pm 1\%$ for L1, $96\% \pm 2\%$ for L2, $93\% \pm 3\%$ for M, and $91\% \pm 2\%$ for Ms), and there was no difference depending on age in MYCN infants, even though results tend to show a better survival in younger children (10-year OS $51\% \pm 11\%$ in < 6 months, vs $39\% \pm 8\%$ in > 6 months; $p = .368$).

SCA were correlated to lower survival at 10 years for both OS and EFS, in comparison to NCA. Age at diagnosis tends to impact outcome according to genomic profile, with a lower survival in younger patients but without reaching significance.

Prognostic factors

Many known factors were significant in univariate analyses, as seen in Table 2. Multivariate analyses were performed to estimate which ones had an impact on prognosis, in 343 patients for whom complete data were available, resulting in: MYCN amplification with a HR of 9.77 for OS and 3.48 for EFS. INRG staging was also found to be significant with a HR in Ms stage of 5.93 and in M stage of 16.07, both for OS.

DISCUSSION

In accordance with previous publications on INES population, survival in infants appeared to be excellent and remained stable over time. Survival rates were close at 10 years compared to 5 years, with a decrease of 1% for both OS and EFS (91.13 % \pm 1.0% vs 92.17% \pm 1.0% at 5 years for OS; 82.38 % \pm 1.4% vs 83.11% \pm 1.4% for EFS). In most cases, children died or relapsed from their diseases during the first 3 years following diagnosis. We did not find any lethal toxicity affecting long-term survival, and there was only one secondary cancer. For both localized and metastatic populations even with MYCNA, survival rates tended to stabilize overtime. However, the 5-year follow-up appeared to be sufficient in our study for most infants, as the number of late events or death was very low. In spite of such results, long term examination must be pursued for those young patients, with a substantial risk of relapse or progression, and a strong probability of late toxicities with no visible impact on survival ³⁸.

For each treatment group, we did not find any significant difference in long-term survival, in comparison to that has already been published from INES.

We decided to include all infants in our study even those who were not eligible because of a lack of inclusion criteria at time of recruitment (99.9). For this reason, our survival results differed from Rubie, De Bernardi and Canete publications focusing on trials. Survival in arm 99.9 was slightly higher, potentially due to a lower proportion of MYCNA (4.21% vs 8.54% in total population) and metastatic Neuroblastoma (16.83% vs 40.13%); this difference disappeared by comparing each group of infants by stage as defined in the trials, reinforcing the necessity for treatment stratification.

Some long-term results from INES metastatic patients have already been published by Di Cataldo ³¹, but only referred to the Spanish and Italian population, accounting for 13.07% (98/750) of all INES infants. Survival rates were worse for patients non-included in the trials in this publication (99.9 arm). We showed better survival rates for the same metastatic population (10-year OS of 82% vs 74% in the paper, and 10-year EFS of 72% vs 70%), potentially due to the limited number of data in this paper. Only MYCN status was found prognostic with 16 amplified patients, as we confirmed here in a larger population. Difference in survival can also be explained by an intention-to treat analysis.

The number of updated data from initial INES patients concerned only 563 of the 750 initially enrolled; the 187 remaining patients, from which only 5-year update was available, were analysed in order to assess the sufficiency of our sampling. Both populations were significantly similar according to stage, age, presence of metastases, and histology; the only differences found were the MYCN status (with more MYCNA in the 10-year updated population; $p = .042$), and ploidy (with less pseudo-triploid tumours in the 10-year updated population; $p = .039$); leading to a potential underestimation of survival.

Infants with Low or Intermediate-Risk Neuroblastoma presented high survival rates, their current treatment strategies are based on LINES protocols. Low-Risk patients (localized and Ms diseases) can benefit from the wait and see strategy, in the absence of threatening symptoms with a chance of spontaneous regression, or be treated by surgery +/- chemotherapy as low as possible ³⁹. Ms Population can have critical presentation at diagnosis and require an emergency treatment. We found Ms more frequently in children under 6 months, with lower survival than for localized stages; observational only should therefore be considered carefully ⁴⁰. Neuroblastoma in infancy differs from older children's, as metastatic patients without MYCNA are not considered High-Risks, however survival in M stages remained poor and should be treated accordingly. Among under 1 year old, the prognosis tends to stay the same in infants under or over 6 months; with an intermediate survival, and the requirement of 4 to 6 cycles of chemotherapy until disappearance of metastases ⁴¹.

Metastatic patients without MYCNA showed survival rates over 95% for both OS and EFS; however, from 99.3 trial (M stage) had a greater survival than those from 99.2 (Ms). This difference could be explained by an intensified treatment in the 99.3 group. Our study reaffirmed the association of SCA profiles with worse survival rates in non-MYCNA Neuroblastoma, especially for 1p deletion and 2p gain ^{7 10 8}.

MYCNA Neuroblastoma are rare in infants, with very few studies focusing on them, as INES was one of the first evaluating their outcome specifically. Most trials include these young children with all other High-Risk patients, without making a difference in terms of survival or toxicity assessment ⁴². Early investigations on MYCN amplification is fundamental in the management of these patients ^{43 44}. In our study, MYCNA was predominant in older children and correlated with dissemination of the disease (73.77% of MYCNA), especially for M stage locations, with a more aggressive behaviour acquired by amplified neuroblastic cells ⁴⁵. MYCN status stayed the strongest prognostic factor in all age groups; however, survival tended to be slightly higher in MYCNA infants under 6 months.

In patients over 12-18 months, MYCN status is not considered as soon as there are distant metastases. In our population of young children, MYCNA was very significant even in metastatic stages, with a striking difference in survival, possibly applicable for older children in future researches ⁴⁶.

INES-FU could benefit in the development of future clinical trials, and strengthen the necessity of an international collaboration in research for this kind of rare disease. Our study emphasised the importance of stratification on age, especially for infants under 6 months. Survival in this population is significantly better than older children, as they presented a different type of disease, with more Ms stages and less MYCNA tumours. In these patients, good knowledge of late effects is important to provide appropriate guidelines.

A proper broad-based analysis shall be performed for High-Risk infants under 6 months old in order to help us in improving therapy adaptation, managing adverse events and optimizing follow-up.

Table 1: Patients and tumours characteristics at diagnosis in infants analysed in INES-FU study.

<i>Characteristics</i>	<i>Patients</i>	
	No.	%
Total,	750	100.00
<u>Age,</u>		
<6 months old	463	61.73
≥6 months old	287	38.27
<u>Initial tumour location,</u>		
Adrenal	409	54.53
Abdominal	129	17.20
Thoracic	90	12.00
Cervical	28	3.73
Pelvic	23	3.07
Contiguous	58	7.73
<i>Not available</i>	13	1.73
<u>Metastases,</u>		
Absence	448	59.73
Presence	301	40.13
<i>Not available</i>	1	0.13
<u>Sites of metastases,</u>		
Bone Marrow	133	17.73
Bone	45	6.00
CNS	25	3.33
Cutaneous	47	6.27
Distant Lymph Nodes	32	4.27
Liver	201	26.80
Pleural or Lung	42	5.60
<u>INRG-SS,</u>		
L1 stage	269	35.87
L2 stage	191	25.47
M stage	98	13.07
Ms stage	187	24.93
<i>Not available</i>	5	0.67
<u>Initial histology (INPC),</u>		
Ganglioneuroblastoma	15	2.00
Neuroblastoma	665	88.67
Neuroblastoma, NOS	114	15.20
Neuroblastoma, undifferentiated	90	12.00
Neuroblastoma, poorly differentiated	398	53.07
Neuroblastoma, differentiating	63	8.40
Neuroblastic tumour, not classifiable	14	1.87
<i>Not available</i>	56	7.47
<u>MKI status (INPC),</u>		
Low/Intermediate	302	40.27
High	54	7.20
<i>Not available</i>	394	52.53
<u>Treatment group,</u>		
Trial 99.1	119	15.87
Trial 99.2	133	17.73
Trial 99.3	48	6.40
Trial 99.4	46	6.13
Arm 99.9	404	53.87
<u>MYCN status,</u>		
Non-amplified	653	87.07
Amplified	61	8.13
<i>Not available</i>	36	4.80
<u>Ploidy,</u>		
Di/Tetraploid	94	12.53
Pseudo-Triploid	196	26.13
<i>Not available</i>	460	61.33
<u>Genomic Profile,</u>		
NCA	162	21.60
SCA	48	6.40
<i>Not available</i>	540	72.00

Table 2: Results of the Univariate survival data according to Kaplan-Meier analysis for OS and EFS and of the Multivariate Cox Models analysis on survival for OS, in total population.

Patient and tumour characteristics		Univariate Survival Analyses				Multivariate Survival Analyses			
		OS		EFS		OS			
		No.	10-year OS (%)	p	10-year EFS (%)	p	Hazard Ratio	95% CI	p
Total		750	91.13 ± 1.0		82.38 ± 1.4				
Age	<6 months	463	93.38 ± 1.2	.033	84.45 ± 1.8	.093			
	≥6 months	287	87.59 ± 2.1		79.31 ± 2.4				
Initial Tumour Location	Adrenal	403	88.03 ± 1.7	.006	80.32 ± 2.0	.048			
	Abdominal	127	94.91 ± 2.0		86.56 ± 3.2				
	Cervical	28	100.00 ± 0.0		74.29 ± 8.4				
	Thoracic	90	98.89 ± 1.1		90.47 ± 3.3				
	Pelvic	23	100.00 ± 0.0		91.30 ± 5.9				
	Contiguous	56	86.90 ± 4.7		76.15 ± 5.8				
Metastasis	Absence	455	97.28 ± 0.8	.001	88.53 ± 1.5	.001			
	Presence	284	82.96 ± 2.3		72.20 ± 2.7				
INRG Stage	L1	264	98.85 ± 0.7	.001	92.33 ± 1.7	.001	1		
	L2	188	95.22 ± 1.7		84.13 ± 2.7		3.65	0.8 to 16.5	.093
	M	97	67.78 ± 4.9		62.29 ± 4.9		16.07	4.1 to 62.8	.001
	Ms	187	88.17 ± 2.5		77.25 ± 3.2		5.93	1.5 to 22.5	.009
MYCN Status	Non-amplified	653	95.94 ± 0.8	.001	86.56 ± 1.4	.001	1		
	Amplified	61	43.47 ± 6.5		42.56 ± 6.5		9.30	3.8 to 22.6	.001
Treatment Group	99.1	119	99.11 ± 0.9	.001	85.67 ± 3.4	.001			
	99.2	133	92.53 ± 2.5		84.18 ± 3.2				
	99.3	48	95.83 ± 2.9		85.42 ± 5.1				
	99.4	46	48.42 ± 7.5		47.73 ± 7.5				
	99.9	404	92.55 ± 1.4		84.18 ± 1.9				
MKI	Low/inter	297	95.01 ± 1.4	.001	86.03 ± 2.1	.166			
	High	54	82.68 ± 5.3		79.25 ± 5.6				
Ploidy	Di/tetraploid	94	87.69 ± 3.5	.008	79.69 ± 4.1	.103			
	Pseudo-triploid	193	96.60 ± 1.4		87.18 ± 2.5				
Genomic Profile	NCA	162	98.76 ± 0.9	.019	90.28 ± 2.4	.001			
	SCA	48	88.76 ± 4.8		70.83 ± 6.6				
1p Deletion	No	192	98.43 ± 0.9	.001	87.15 ± 2.5	.076			
	Yes	18	72.59 ± 12.5		72.22 ± 10.6				
2p Gain	No	189	98.14 ± 1.1	.001	87.99 ± 2.4	.006			
	Yes	21	80.67 ± 8.7		66.67 ± 10.3				
3p Deletion	No	203	96.27 ± 1.4	.599	85.36 ± 2.5	.300			
	Yes	7	100.00 ± 0.0		100.00 ± 0.0				
4p Deletion	No	196	96.64 ± 1.4	.672	86.35 ± 2.5	.447			
	Yes	14	92.86 ± 6.9		78.57 ± 10.9				
11q Deletion	No	191	97.05 ± 1.3	.223	88.08 ± 2.4	.003			
	Yes	19	89.47 ± 7.0		63.16 ± 11.0				
17q Gain	No	171	98.83 ± 0.8	.005	89.62 ± 2.4	.001			
	Yes	39	86.08 ± 5.9		69.23 ± 7.4				

Figure 1: Kaplan-Meier Survival analysis in total population: Overall survival (OS) for 739 patients is represented in A, Event-Free Survival (EFS) for 736 patients in B, and OS without death from other causes than the disease in C.

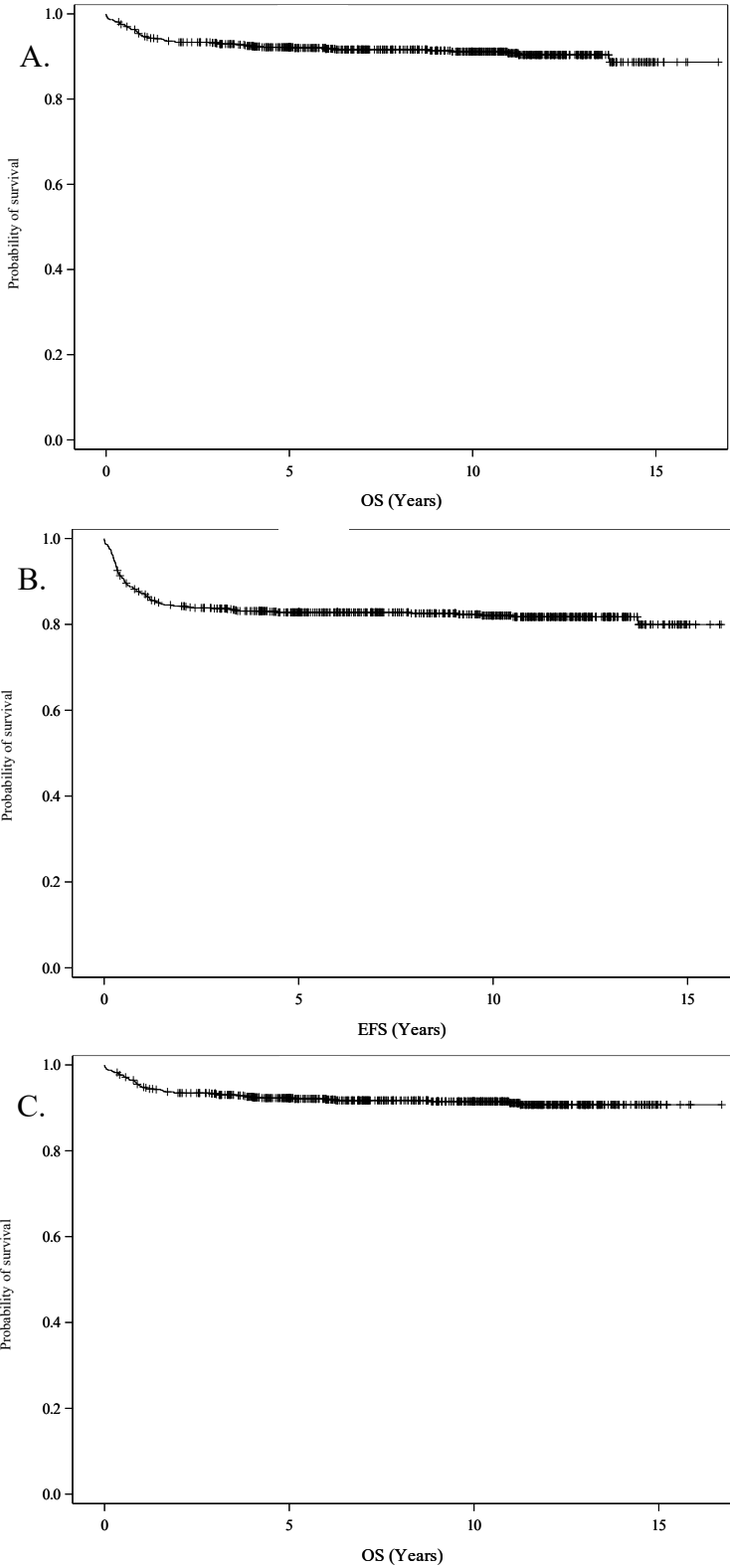


Figure 2: Kaplan-Meier Survival analysis according to INRG classification in A (OS) and B (EFS); and according to trials 99.1-99.2-99.3 and 99.4 in C (OS) and D (EFS) (739 patients were analysed for OS, 736 patients for EFS).

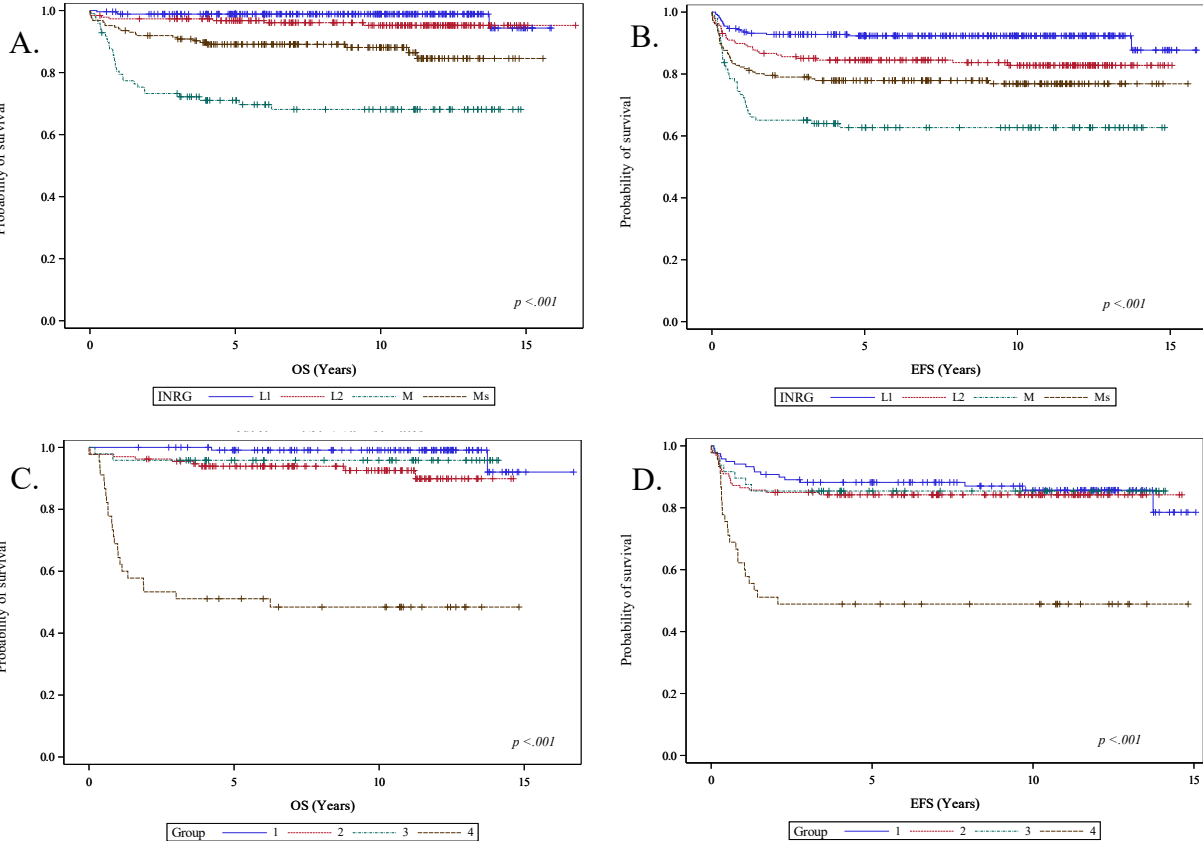


Figure 3: Kaplan-Meier Survival analysis according to MYCN status in A (OS) and B (EFS); and according to MYCN status and age < or ≥ 6 months old in C (OS) and D (EFS). 714 patients were analysed for OS and EFS (of which 61 were MYCNA: 23 <6 months and 38 ≥ 6 months old at diagnosis).

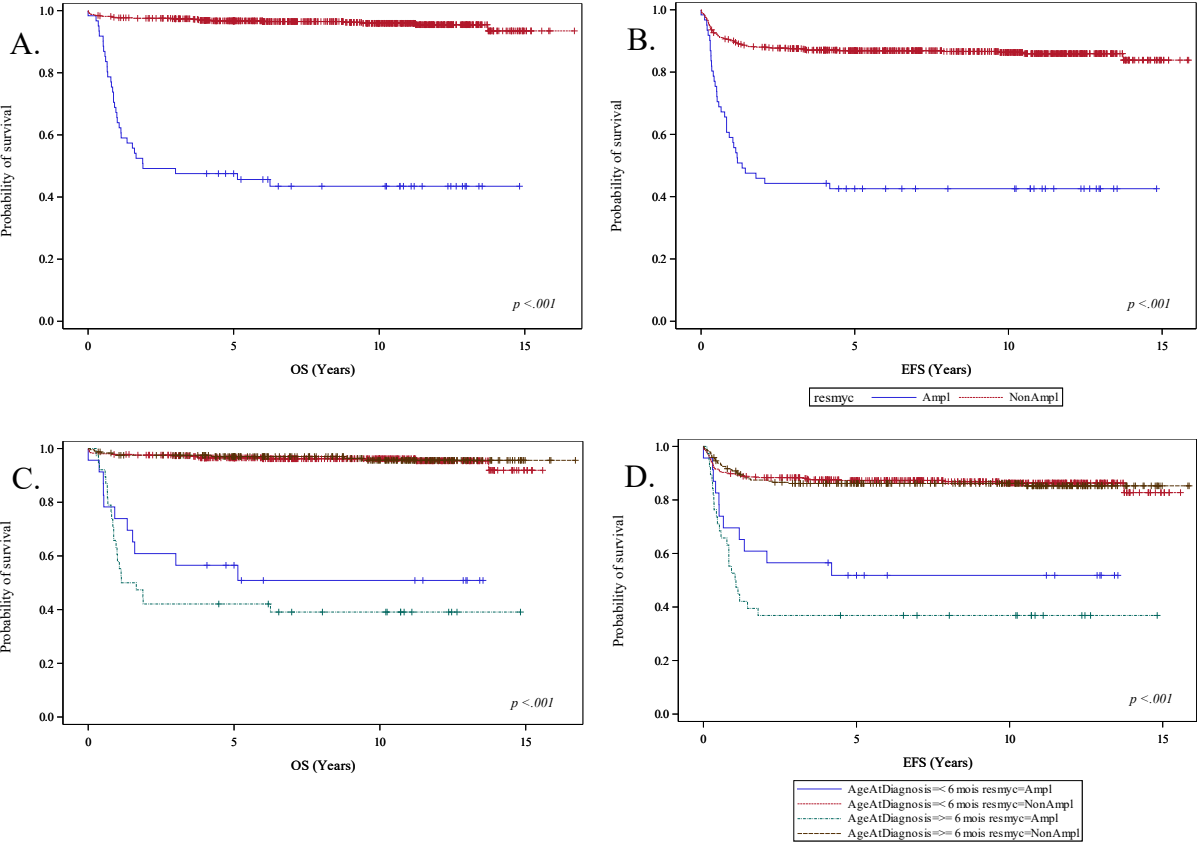
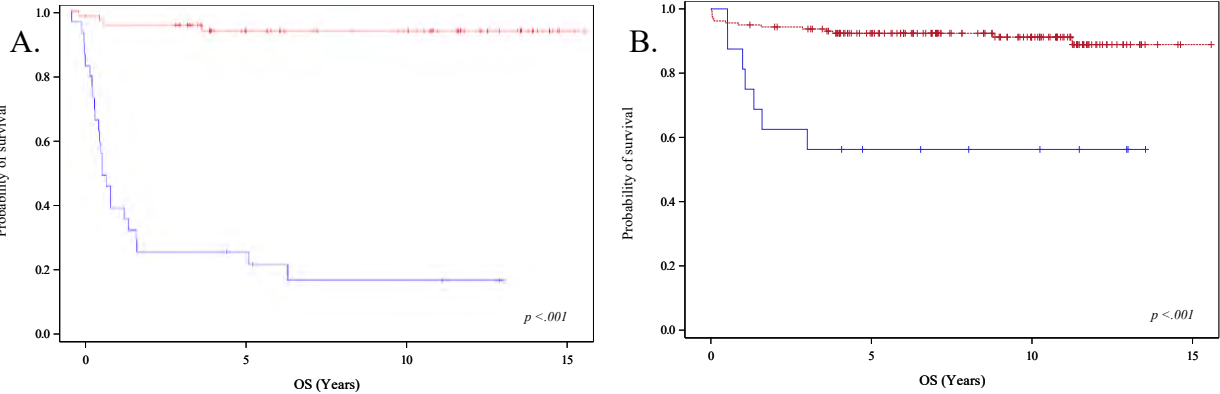


Figure 4: Kaplan-Meier Survival analysis regarding OS according to MYCN status in INRG classification: M stage (A) and in INRG Ms stage (B). 94 patients were analysed for M stage, with 29 MYCNA; and 177 patients were analysed for M stage, of which 16 were MYCNA.



III. DISCUSSION AUTOUR DE L'ARTICLE

1. Résultats complémentaires de l'étude INES-FU :

a. Caractéristiques de la population :

Il est spécifié dans l'article ci-dessus les principales caractéristiques connues et précédemment décrites. Nous allons analyser ici les résultats complémentaires pouvant avoir un intérêt dans la compréhension du NB du nourrisson.

Il est important de noter que les patients présentant une maladie localisée et résécable d'emblée n'étaient pas inclus dans l'étude. Ici, 35.87% de la population présentait une maladie de stade L2 (localisé non résécable); 24.93% présentaient une maladie métastatique de stade Ms (sans atteinte osseuse, pulmonaire ou du SNC); 13.07% % présentaient une maladie métastatique de stade M (dont des atteinte osseuses, pulmonaires ou du SNC) ; et 8.13% avaient un NB amplifiant MYCN.

Les patients n'ayant pas été inclus dans les protocoles INES 99.1-2-3-4 ont été inclus dans le groupe 99.9 et représentaient une part importante de l'échantillon : 404 enfants soit 53.87% de la population totale. Leur analyse dans INES-FU a permis d'apporter une valeur supplémentaire à notre étude avec une meilleure puissance, et une meilleure représentativité avec une population plus exhaustive. La population du groupe 99.9 était comparable à la population totale de l'étude INES-FU en termes d'âge (les moins de 6 mois représentaient environ les deux tiers, alors que les 6-12 mois représentaient le tiers). Cependant la proportion de patients métastatiques était plus faible que dans la population totale (16.83% vs 40.13%). De même, la proportion de patients présentant une maladie amplifiée MYCN était plus faible que dans la population totale (8.13% vs 4.21%). Ces patients amplifiés MYCN étaient répartis selon la classification INRG dans les groupes L1 (47.06%), Ms (11.76%) et M (41.18%). La répartition selon les stades INRG dans cette population est différente de celle de la population totale, avec un nombre plus important de patients de stade L1 (64.36% vs 35.87), et un nombre moins important de patients d'autres stades.

Les patients inclus dans l'étude INES initiale étaient originaires de 8 pays différents : 208 (27.73%) de France, 200 (26.67%) d'Italie, 125 (16.67%) du Royaume-Uni, 117 (15.60%) d'Espagne, 57 (7.60%) d'Autriche, 30 (4.00%) de Belgique, 11 (1.47%) du Portugal, et 2 (0.27%) de Suisse. Tous les pays d'origine n'ont pas réactualisé les données des patients à l'initiation de l'étude INES-FU, les données mises à jour de 539 patients (soit 71.87% des patients INES) ont pu être intégrées. Ces patients étaient originaires de France (199 soit 36.92%), Italie (168 soit 31.17%), Espagne (82 soit 15.21%), Autriche (52 soit 9.65%), Belgique (19 soit 3.53%), Portugal (11 soit 2.04%), Royaume-Uni (6 soit 1.11%), et Suisse (2 soit 0.37%).

Le statut MYCN était disponible pour 714 patients (soit 95.20% de la population totale). Parmi les données analysées, 61 présentaient une amplification de MYCN \geq à 10 copies confirmée par FISH et / ou CGH-array, soit 8.54% des tumeurs. La répartition de l'amplification était différente en fonction de l'âge : 23 patients de moins de 6 mois (soit 5.29% d'entre eux) et 38 de plus de 6 mois (soit 13.62% dans cette catégorie).

La répartition des patients amplifiés MYCN en fonction des stades INRG retrouve : 19.67% de patients de stade L1, 6.56% de stade L2, 47.54% de stade M, et 26.23% de stade Ms ; nous avons donc une proportion plus importante de malades métastatiques chez les patients amplifiés, témoin de tumeurs potentiellement plus agressives. Ainsi, 30.85% des patients de stade M présentaient l'amplification de MYCN ; alors que la part de tumeurs amplifiées chez les patients de stade Ms était plus faible (8.56%) et ne représentaient qu'une faible proportion des tumeurs localisées (4.46% des stades L1 et 2.09% des stades L2). Le statut MYCN était aussi différent en fonction du site métastatique. En effet, parmi les 61 patients amplifiés MYCN, 45 patients soit 72.58% présentaient une maladie métastatique (vs 34.29% des patients non amplifiés présentant des métastases). Ces patients amplifiés avaient une fréquence plus importante de métastases médullaires (69.05% des amplifiés, vs 43.17% des non amplifiés), de métastases osseuses (51.22% des amplifiés, vs 22.37% des non amplifiés), de métastases du SNC (12.20% des amplifiés, vs 3.13% des non amplifiés), de métastases ganglionnaires à distance (20.93% des amplifiés, vs 9.73% des non amplifiés), et de métastases pulmonaires et / ou pleurales (20.00% des amplifiés, vs 7.08% des non amplifiés). Ce nombre plus important de maladie métastatique en contexte d'amplification MYCN n'était pas retrouvé pour les localisations cutanées (6 patients soit 13.95% des amplifiés, vs 18.06% des non amplifiés), et hépatiques (28 patients soit 63.64% des amplifiés métastatiques, vs 71.24% des non amplifiés).

Suite aux travaux présentés dans l'article de Schleiermacher *et al.*¹⁰, l'étude du profil génomique a été réalisée chez 210 enfants, soit 28% des patients analysés (72% des résultats n'étaient pas disponibles du fait de résultats de CGH-array non réalisables devant une quantité d'ADN insuffisante, ou de tissus tumoraux non analysables). Ces patients ne présentaient pas d'amplification MYCN. Les patients présentant un profil NCA représentent 77.14% des échantillons disponibles, alors que ceux avec un profil SCA représentaient 22.86%. La proportion de profil SCA semble plus importante chez les patients plus âgés de 6 à 12 mois avec 27.78% des patients analysés (vs 19.17% des moins de 6 mois). Les altérations chromosomiques segmentaires (SCA) par ordre de fréquence étaient : gain 17q (18.57%) , gain 2p (10.00%), délétion 11q (9.05%), délétion 1p (8.57%) , délétion 4p (6.67%) et délétion 3p (3.33%). La proportion de patients présentant une maladie disséminée semble plus importante dans le cas d'une aberration chromosomique segmentaire, en comparaison de ceux porteurs d'une aberration numérique. En effet, parmi les profils SCA, 81.25% présentaient une maladie métastatique ; alors que parmi les profils NCA, 46.30% étaient localisés et 53.70% métastatiques.

Pour les autres facteurs histo-pronostiques connus, le statut MKI élevé ne semble pas intervenir dans le caractère métastatique de la maladie, avec 15.17% de la population étudiée présentant un MKI élevé et seulement 40.74% d'entre eux avec des maladies de stade M et Ms. Les tumeurs pseudo-triploïdes de bon pronostic représentaient 67.59% des patients, alors que les tumeurs diploïdes de pronostic plus défavorable représentaient 32.41%. La répartition de la ploïdie semble être stable dans la population des nourrissons avec des tumeurs pseudo-triploïdes représentant 66.66% des échantillons chez les moins de 6 mois et 68.18% chez les plus de 6 mois.

b. Analyses de survie :

Notre étude montre une survie excellente des nourrissons atteints de NB, tant pour la survie globale que pour la survie sans évènement. Le nombre de décès dans notre population s'élève à 65. La survie moyenne selon l'OS était de 12.66 ± 0.13 (SE) ans. Cette valeur est sous-estimée du fait du nombre important de données censurées (91.20%). Dans notre étude, seulement 8 patients sont décédés plus de 5 ans après le diagnostic : 7 enfants de leur maladie, et un d'un accident de voiture (expliquant la chute des courbes de survie à 13.73 ans), comme expliqué dans l'article. Parmi ces décès tardifs, la survie médiane était de 8.25 ans. Ces données n'impactent par l'OS à 10 ans, car la survie globale sans les décès de causes non attribuables à la maladie est identique, soit de $91.13 \% \pm 1.0\%$. Le nombre d'évènements (décès, progression, rechute) permettant d'estimer l'EFS s'élève à 129. La survie moyenne sans évènement était de 11.49 ± 0.18 (SE) ans. Cette valeur est sous-estimée du fait du nombre important de données censurées (82.47%). Pour ce qui est des évènements tardifs hors décès, survenant à plus de 5 ans du diagnostic, deux patients ont présenté une rechute tardive (stade L2 INRG, non MYCN amplifié, traité selon 99.1 et 99.9, à respectivement 7.89 et 10.51 ans du diagnostic) et un patient a développé un second cancer, un ganglioneurome para-vertébral ayant entraîné une tétraplégie à 9.68 ans du diagnostic. Celui-ci avait été traité dans l'étude 99.2 pour un NB localisé non MYCN amplifié. Il s'agit du seul évènement carcinologique notable à distance, mais le lien de causalité entre le traitement effectué et cette lésion ne peut être clairement établi. Les ganglioneuromes appartenant à la famille des tumeurs neuroblastiques, il peut s'agir d'une progression d'un résidu plus que d'une seconde tumeur mais les données en notre possession ne nous ont pas permis de conclure.

Le stade de la maladie était l'un des éléments pronostiques majeurs. Comme nous avons pu le voir, la survie pour les patients métastatiques est bien inférieure à celle des patients avec une maladie localisée. Les patients présentant une maladie de stade Ms ont une survie moins bonne que celles de stades L1-L2 mais meilleure que celles de stade M (OS à 10 ans de $98.85\% \pm 0.7\%$ pour les patients de stade L1 INRG-SS, $95.22\% \pm 1.7\%$ pour les stades L2, $88.17\% \pm 2.5\%$ pour les stades Ms et $67.78\% \pm 4.9\%$ pour les stades M ($p < .001$). L'EFS à 10 ans est de $92.33\% \pm 1.7\%$ pour les patients de stade L1, $84.13\% \pm 3.2\%$ pour les stades L2, $77.25\% \pm 3.2\%$ pour les stades Ms et $62.29\% \pm 4.9\%$ pour les stades M ($p < .001$)). La survie en fonction du site métastatique est différente en fonction des localisations appartenant au stade Ms (cutanées, hépatiques, médullaires) et au stade M (osseuses, ganglionnaires, pulmonaires et du système nerveux central). En revanche, l'analyse de la survie en fonction du site métastatique chez les patients du stade M INRG ne mettait pas en évidence de différence significative en fonction des localisations métastatiques (absence de différence d'OS entre les groupes métastases ganglionnaires à distance vs osseuses vs pleurales/pulmonaires ; absence de différence d'OS et d'EFS entre le groupe métastases osseuses vs autres métastases : $p = 0.122$ et $p = 0.520$).

L'autre facteur pronostique majeur était l'amplification de l'oncogène MYCN, significativement corrélée à une survie défavorable, à la fois pour l'OS à 10 ans ($43.47\% \pm 6.5\%$ vs $95.94\% \pm 0.8\%$; $p < .001$) et pour l'EFS à 10 ans ($42.56\% \pm 6.5\%$ vs $86.56\% \pm 1.4\%$; $p < .001$). La population de patients amplifiés représentait 61 patients, dont 23 de moins de 6 mois et 38 de 6-12 mois.

L'âge du diagnostic semble avoir un impact sur la survie en présence de l'amplification de MYCN. En effet, les patients amplifiés âgés de moins de 6 mois présentaient une survie meilleure que les plus âgés, à la fois pour l'OS à 10 ans ($51\% \pm 11\%$ vs $39\% \pm 8\%$; $p < .001$) que pour l'EFS à 10 ans ($52\% \pm 10\%$ vs $37\% \pm 8\%$; $p < .001$).

La présence de l'amplification de MYCN entraîne en diminution de la survie dans tous les stades INRG, et de façon encore plus importante pour les patients métastatiques : groupe Ms (OS à 10 ans : $56\% \pm 12\%$ pour MYCNA vs $91\% \pm 2\%$ ($p < .001$) et EFS à 10 ans : $56\% \pm 12\%$ vs $80\% \pm 3\%$ ($p < .001$)) et ceux du groupe M (OS à 10 ans $15.09\% \pm 7\%$ pour MYCNA vs $93.64\% \pm 3\%$ ($p < .001$) et EFS à 10 ans : $17\% \pm 7\%$ vs $84 \pm 5\%$ ($p < .001$)). Il est particulièrement intéressant de noter qu'il n'a pas été retrouvé de différence de survie significative dans la population de patients non-amplifiés MYCN, quel que soit le stade INRG, et même avec une maladie métastatique (OS à 10 ans pour les patients non amplifiés MYCN : $99\% \pm 1\%$ pour les stades L1, $96\% \pm 2\%$ pour les stades L2, $93\% \pm 3\%$ pour les stades M, et $91\% \pm 2\%$ pour les stades Ms). L'élément pronostique le plus important serait donc cette amplification de MYCN et non le stade de la maladie, sa recherche par FISH ou CGH-array dès le diagnostic chez nos jeunes patients est donc primordiale.

Certaines données ont peu été développées dans l'article, mais demeurent intéressantes dans la prise en charge du neuroblastome : les profils cytogénétiques.

En effet, les variations de ploïdie tumorale influent sur la survie, confirmant les données connues de la littérature, avec la présence d'une diploïdie (ou tétraploïdie) significativement corrélée à une moins bonne survie : OS à 10 ans à $87.69\% \pm 3.52\%$ vs $96.60\% \pm 1.39\%$ pour les patients présentant une tumeur pseudo-triploïde ($p = .008$). De même, l'index de mitoses et de carhyorexie (MKI), représentatif de la prolifération tumorale, influe de façon significative sur la survie. Parmi les 351 patients étudiés, les patients présentant un taux élevé de MKI avaient une OS à 10 ans à $82.68\% \pm 5.30\%$ alors que ceux présentant un MKI faible ou intermédiaire avaient une OS à 10 ans à $95.01\% \pm 1.40$ ($p = .001$). De plus, la présence d'anomalies chromosomiques segmentaires (SCA) est corrélée à la survie dans notre étude, avec OS à 10 ans $89\% \pm 5\%$ (vs $99\% \pm 1\%$ pour les NCA ; $p = .019$) et une EFS à 10 ans de $71\% \pm 7\%$ (vs $90\% \pm 2\%$ pour les NCA ; $p < .001$). Pour ce qui est des SCA : la présence d'une délétion 1p, d'un gain 2p, ou d'un gain 17q étaient significatif au regard de la survie globale (OS) et la délétion 1p, la délétion 11q et le gain 17q étaient significatif pour l'EFS.

Tableau 1 : Récapitulatif de la survie en fonction des caractéristiques générales des patients.

Caractéristiques des patients		Survie dans la population générale				
		OS			EFS	
		No.	OS à 10 ans (%)	Log-Rank P	EFS à 10 ans (%)	Log-Rank P
Total		750	0.91 ± 0.01		0.82 ± 0.01	
Age	<6 mois	463	0.93 ± 0.01	.033	0.84 ± 0.02	.093
	≥6 mois	287	0.88 ± 0.02		0.80 ± 0.02	
Genre	Femme	350	0.92 ± 0.01	.476	0.81 ± 0.02	.408
	Homme	389	0.91 ± 0.02		0.83 ± 0.02	
Site tumoral initial	Surrénalien	403	0.88 ± 0.02	.006	0.80 ± 0.02	.048
	Abdominal	127	0.95 ± 0.02		0.87 ± 0.03	
	Cervical	28	1.00 ± 0.00		0.74 ± 0.08	
	Thoracique	90	0.99 ± 0.01		0.90 ± 0.03	
	Pelvien	23	1.00 ± 0.00		0.91 ± 0.06	
	Multiple	56	0.87 ± 0.05		0.76 ± 0.06	
Métastases	Non	455	0.97 ± 0.01	.001	0.89 ± 0.02	.001
	Oui	284	0.82 ± 0.02		0.72 ± 0.03	
MKI	Bas/inter	297	0.95 ± 0.01	.001	0.86 ± 0.02	.166
	Haut	54	0.83 ± 0.05		0.79 ± 0.06	
Stade INRG	L1	264	0.99 ± 0.01	.001	0.92 ± 0.02	.001
	L2	188	0.95 ± 0.02		0.83 ± 0.03	
	M	97	0.68 ± 0.05		0.63 ± 0.05	
	Ms	187	0.88 ± 0.02		0.77 ± 0.03	
Stade INSS	1	202	0.99 ± 0.00	.001	0.92 ± 0.02	.001
	2	113	0.94 ± 0.03		0.84 ± 0.04	
	3	140	0.96 ± 0.02		0.86 ± 0.03	
	4	97	0.68 ± 0.05		0.62 ± 0.05	
	4S	187	0.88 ± 0.02		0.77 ± 0.03	
Groupe de traitement	99.1	119	0.99 ± 0.01	.001	0.86 ± 0.03	.001
	99.2	133	0.93 ± 0.02		0.84 ± 0.03	
	99.3	48	0.96 ± 0.03		0.85 ± 0.05	
	99.4	46	0.48 ± 0.08		0.48 ± 0.08	
	99.9	404	0.93 ± 0.01		0.84 ± 0.02	

Tableau 2 : Récapitulatif de la survie en fonction des caractéristiques génétiques des patients.

Caractéristiques génétiques		Survie dans la population générale					
		OS			EFS		
		No.	OS à 10 ans (%)	Log-Rank P	EFS à 10 ans (%)	Log-Rank P	
Statut MYCN	Non-amplifié	653	0.96 ± 0.01	.001	0.87 ± 0.01	.001	
	Amplifié	61	0.43 ± 0.06		0.43 ± 0.06		
Profil génomique	NCA	162	0.99 ± 0.01	.019	0.90 ± 0.02	.001	
	SCA	48	0.89 ± 0.05		0.71 ± 0.07		
Délétion 1p	Non	192	0.98 ± 0.01	.001	0.87 ± 0.02	.076	
	Oui	18	0.73 ± 0.13		0.72 ± 0.11		
Gain 2p	Non	189	0.98 ± 0.01	.001	0.88 ± 0.02	.006	
	Oui	21	0.81 ± 0.09		0.67 ± 0.10		
Délétion 3p	Non	203	0.96 ± 0.01	.599	0.85 ± 0.03	.300	
	Oui	7	1.00 ± 0.00		1.00 ± 0.00		
Délétion 4p	Non	196	0.97 ± 0.01	.672	0.86 ± 0.03	.447	
	Oui	14	0.93 ± 0.07		0.79 ± 0.11		
Délétion 11q	Non	191	0.97 ± 0.01	.223	191	0.88 ± 0.02	.003
	Oui	19	0.89 ± 0.07		19	0.63 ± 0.11	
Gain 17q	Non	171	0.99 ± 0.01	.005	171	0.90 ± 0.02	.001
	Oui	39	0.86 ± 0.06		39	0.69 ± 0.07	
Ploïdie	Di-tétraploïdie	94	0.88 ± 0.04	.008	94	0.80 ± 0.04	.103
	Pseudo-triploïdie	193	0.97 ± 0.01		193	0.87 ± 0.02	

c. Potentiels biais de l'étude :

Bien qu'il s'agisse d'une étude multicentrique réalisée à l'échelle européenne et ayant inclus l'ensemble des nourrissons atteints de NB diagnostiqués et pris en charge dans les centres de référence, il persiste certains biais systématiques pouvant avoir impacté l'analyse des données de survie. Il existe notamment des erreurs de classements avec 4 patients inclus à tort dans des protocoles, alors qu'ils ne présentaient pas les critères requis et ont certainement été traités de manière différente, adaptée à leur pathologie.

On ne peut pas exclure les biais d'information et de mesure qui sont inhérents à ce type d'études, notamment dans le remplissage des CRF par les centres malgré l'établissement d'un formulaire détaillé et uniformisé. Il existe aussi un potentiel biais de suivi, avec certains patients dont les données n'ont pas pu être mises à jour, et pour qui le statut à la dernière évaluation était pris en compte (parfois à une date inférieure à 10 ans). Ainsi, 539 patients soit 71.87% des patients INES initialement inclus ont pu être intégrés dans INES-FU. Il ne semble pas que le profil des patients diffère entre les différents bras de suivis. La stabilité des analyses en termes de survie laisse à penser que l'absence de mise à jour des données de 28.13% des patients aurait probablement peu d'impact sur les résultats.

2. Apports de l'étude INES-FU en lien avec les connaissances scientifiques actuelles

Il est intéressant de voir les résultats de la précédente prise en charge du neuroblastome à la lumière de la prise en charge actuelle.

a. Patients de bas risque et de risque intermédiaire :

Il existe une grande hétérogénéité dans la présentation de la maladie et son évolution. Une stratification des patients et de leur maladie est essentielle, selon la classification INRG, incluant notamment le stade, l'âge, l'histologie, le grade de différenciation, le statut MYCN et le profil génomique. Les patients de très bas risque ont une EFS à 5 ans supérieure à 85%, alors que les patients de bas risque ont une EFS à 5 ans de 75-85% et ceux de risque intermédiaire ont une EFS à 5 ans de 50-75%. La stratégie de traitement actuelle des patients de risque faible ou intermédiaire est le protocole LINES du groupe SIOPEN.

Le protocole LINES pour les nourrissons de moins de 1 an de bas risque et de risque intermédiaire est la suivante :

- ★ Masse surrénalienne néonatale et diagnostiquée avant 3 mois : Observation si tumeur de moins de 5 cm sinon chirurgie si opérable.
- ★ Localisé opérable, non amplifié MYCN, sans IDRF : Chirurgie.
- ★ Localisé inopérable, non amplifié MYCN : LINES bas risque (groupes 1-3)
 - Si asymptomatique et absence de SCA : Chimiothérapie type CO ± chirurgie
 - Si symptômes menaçants : VP-CARBO (2 à 4 cycles) ± chirurgie
- ★ Métastatique, non amplifié MYCN :
 - Stade Ms : LINES bas risque (groupes 4-6) soit observation seule en cas de tumeur NCA et absence de LTS, soit VP-CARBO x2-4 cycles ± CAAdO x 2 cycles ± chirurgie en cas de tumeur SCA ou de symptômes menaçants.
 - Stade M : LINES risque intermédiaire (groupe 10) soit VP-CARBO (groupes 2 à 4 cycles) ± CAAdO (2 à 4 cycles) ± chirurgie

La survenue d'un décès précoce chez les nourrissons est le plus souvent lié au volume tumoral initial, avec la nécessité d'un score de risque vital indiquant ou non un traitement (le score de Philadelphie puis le score LTS (Life-Threatening Symptoms) utilisé dans l'étude LINES).

Devant la nécessité d'identification de facteurs pronostiques pour stratifier le traitement, le protocole LINES a intégré le profil génomique dans sa stratégie thérapeutique. Le profil SCA semble moins fréquent dans les formes localisées (environ 10%), et plus fréquent chez les formes métastatiques (Ms : 18% et M : 58%). Chez les nourrissons, le profil génomique SCA est associé avec la présence de métastases, en particulier osseuses. De nombreuses études ont démontré que les profils SCA étaient aussi associés à un risque plus élevé de rechute. Le profil génomique est donc particulièrement utile chez les patients présentant un NB MYCN non-amplifié ^{47 48 49}.

- Patients de stade localisé avec un groupe « risque faible » :

Il est nécessaire de comprendre l'évolution des pratiques et des connaissances ayant permis une diminution progressive de l'intensité des traitements pour ces patients de très bon pronostic. Dans l'étude NBL90 de la SFOP, les patients inopérables recevaient une chimiothérapie par CAAdO ou par VP-CARBO. Le taux de réponse était de 52% avec le traitement par VP-CARBO et de 71% avec VP-CARBO puis CAAdO. Les patients recevaient ensuite une chimiothérapie post-opératoire selon l'âge et la présence d'un résidu. La survie globale était excellente, et soulignait l'importance de la stratification selon l'âge avec un seuil à 12 mois. Cette étude montrait une forte hétérogénéité des pratiques, d'où la nécessité d'une harmonisation de la prise en charge.

L'étude NBL90 retrouvait des taux de survie supérieurs à 95% chez les nourrissons avec une maladie localisée et non opérable sans amplification de MYCN, mais avec un recours à une chimiothérapie intensive (par 2 cycles de VP-CARBO puis 2 cycles de CAAdO) prouvant son efficacité mais entraînant une toxicité hématologique non négligeable, et un risque de séquelle à long terme, notamment auditives et rénales ²⁴.

L'utilisation de la chimiothérapie faible dose par CO a ainsi été évaluée comme traitement de première intention pour les situations non urgentes (hors symptômes menaçant ou tumeur en sablier symptomatique), afin de minimiser le risque de toxicité. L'étude NBL94 a prouvé l'efficacité de cette chimiothérapie de faible intensité, en l'absence de facteurs de risque, avec une validation de la désescalade thérapeutique du fait d'une réponse aux cures de CO de 50% et une absence de traitement par anthracycline dans 70% des cas, tout en maintenant une survie excellente ⁵⁰. Par la suite, l'étude LNESG1 du groupe SIOP a évalué le traitement post-opératoire, permettant une harmonisation des critères d'opérabilité (IDRF) et une homogénéisation des critères de risques et des facteurs biologiques prédictifs de rechutes (MYCN, ploïdie, délétion 1p, histologie, etc.). Ses résultats montrent qu'un traitement adjuvant n'est pas nécessaire en cas de chirurgie complète d'emblée, avec une possibilité de désescalade thérapeutique, confirmé dans l'étude LNESG2 ⁵¹. Cette étude a ainsi mis en lumière l'impact pronostique de l'histologie et du profil génomique, et la nécessité d'une stratification pour la prise en charge thérapeutique ^{52 36}.

L'analyse récente du profil génomique des neuroblastomes localisés dans les groupes d'étude LNESG1 et 2 et du COG ⁸ permet d'évaluer l'impact de ces aberrations chromosomique selon l'âge et le stade de la maladie. Toutes les tumeurs diploïdes présentaient des SCA ; et seulement 10% des tumeurs aneuploïdes. Dans les stades L1, le type de SCA et la ploïdie n'étaient pas prédictifs de rechute et de survie, indépendamment de l'âge. Il existait un impact âge-dépendant de la génomique : chez les moins de 18 mois de stade L2, les profils NCA et SCA sont similaires en termes de survie et de rechute, la délétion 1p est la seule SCA associée à une augmentation du nombre de rechutes. En effet, les tumeurs de stade L2 NCA rechutent ou progressent fréquemment chez les patients de moins de 18 mois, mais rarement chez les patients plus âgés. Cela peut refléter la capacité proliférative élevée des tumeurs NCA immatures. Aussi la délétion 1p chez les moins de 18 mois est associée à une fréquence plus élevée de rechute, mais n'impacte pas la survie ^{49 53}.

Les résultats d'INES-FU montrent la survie excellente dans cette population de patients de moins de 1 an atteints de NB localisé non amplifié MYCN avec l'absence d'évènement létal tardifs, apportant ainsi un argument supplémentaire appuyant la poursuite de thérapeutique de faible intensité pour les patients peu ou asymptomatique et ne présentant pas de facteur de risque (notamment le profil SCA). Les patients présentant des facteurs de risque doivent recevoir le traitement minimal efficace, avec une chimiothérapie néo-adjuvante permettant la réalisation de la chirurgie pour les tumeurs non opérables d'emblée, la résection demeurant indispensable pour la majorité des patients (excepté régression spontanée ou réponse complète après chimiothérapie) ; la chimiothérapie post-opératoire doit rester limitée aux seuls patients présentant des facteurs de risque.

- Patients de faible risque de stade Ms :

Les patients de stade Ms ont la particularité de pouvoir avoir une maladie de régression spontanée, avec un pronostic favorable et une rémission sans traitement dans environ 40% des cas³⁵. Les mécanismes impliqués comprennent notamment une biologie majoritairement favorable de ce type de tumeur, et la possible utilisation de la voie des neutrophorines¹. Cette régression spontanée peut arriver tardivement, classiquement entre 4 à 20 mois après le diagnostic, il n'y a actuellement pas de facteur prédictif permettant d'estimer quels patients présenteront une régression spontanée de leur maladie, et lesquels présenteront une progression voire une évolution métastatique. Ce type de régression spontanée peut aussi survenir dans les stades localisés des neuroblastomes du nourrisson³⁷.

Il a néanmoins été démontré que chez les NRS de stade Ms, le profil génomique SCA était suffisant pour initier un traitement voire l'intensifier, même en l'absence d'autres critères cliniques ou biologiques. A l'inverse, l'absence de profil SCA permettrait une réduction du traitement. Les données de INES-FU semblent concordantes en termes de survie et de pronostic dans cette population et confirment bien les données actuelles connues.

- Patients de risque intermédiaire de stade M :

Les neuroblastomes métastatiques de stade M du nourrisson n'ont pas le même mauvais pronostic que les enfants plus âgés, mais la survie dans cette population reste néanmoins inférieure aux autres stades, et ce même en cas d'absence d'amplification MYCN.

Certaines études évaluant la survie des nourrissons de risque intermédiaire retrouvent de très bons résultats avec une OS à 3 ans de 96±1% (98±1% pour le groupe de bon pronostic et 93±2% pour le groupe de mauvais pronostic). Ce très bon taux de survie chez les patients de risque intermédiaire avec un traitement basé sur les caractéristiques histologiques et biologiques permet une diminution des doses et des durées de traitement chez un nombre important de patients en comparaison avec les traitements habituels de l'époque⁴¹.

Concernant INES-FU, les taux de survie des nourrissons de stade métastatiques semblent bons, mais restent néanmoins inférieurs à ceux des stades localisés, et encore inférieur pour les stades M-INRG en comparaison aux stades Ms ; d'où la nécessité de limiter la surveillance seule aux patients Ms sans LTS et sans facteurs de risque ; et d'intensifier les traitements dans le cas contraire.

b. Patients de haut risque :

Pour les enfants de moins de 1 an, la population de haut risque concerne uniquement les nourrissons avec une amplification de MYCN. Les neuroblastomes amplifiant MYCN chez le nourrisson représentent une minorité de patients, soit environ 10% des cas, avec peu d'études se focalisant spécifiquement sur cette population. La plupart des études incluent ces patients dans les haut-risques sans différenciation d'âge. L'étude INES a permis une analyse de ces patients séparément des plus âgés. La recherche précoce de l'amplification MYCN et la fiabilité de sa méthode de détection sont primordiales pour la prise en charge de ces patients. Le statut MYCN a été confirmé dans notre étude par un laboratoire de référence national dans chaque pays recruteur, et ensuite ré-analysé centralement avec confirmation par le comité de biologie du groupe SIOPEN (ENQUA).

De nombreux articles ont démontré qu'il existait une agressivité plus importante de ces tumeurs amplifiées, et une dissémination plus importante de la maladie^{54 55}. L'amplification MYCN est corrélée à la présence de métastases osseuses et du système nerveux central, avec une plus faible fréquence de métastases de type Ms (en particulier hépatiques). Le traitement de ces maladies nécessite une prise en charge continue, intensive et multimodale⁵⁵. Chez ces patients de haut risque, l'inquiétude principale se porte sur la tolérance d'un traitement intensif chez des patients très jeunes, avec un risque majeur de complications à long terme⁵⁶.

Auparavant, les enfants traités par chimiothérapie conventionnelle survivaient peu (survie à long terme de l'ordre de 5%). De grandes améliorations dans la prise en charge, et particulièrement des soins de support, ont permis le développement de traitements selon le principe de dose-intensité. Ces adaptations ont permis l'amélioration de la réponse au traitement et donc de la survie. En Europe, l'étude ENSG5 s'est penché sur le traitement d'induction et l'établissement du régime de type Rapid COJEC comme étant le plus efficace en termes de tolérance et de survie⁵⁷. Malgré tout, la survie globale restait aux alentours de 30%. Le traitement par RapidCOJEC chez les enfants de 12 à 18 mois ne montrait pas de majoration des toxicités en comparaison aux enfants plus âgés. Les séquelles à long terme rapportées étaient cependant importantes, principalement auditives (49.1% des patients), rénales et endocriniennes (28.1%).

Pour les patients de haut risque traités dans l'essai 99.4, la publication de Canete *et al*³⁰ retrouvait une bonne tolérance globale du traitement, mais la population étudiée restait faible (avec 46 enfants inclus dont seulement 35 éligibles). Dans INES, ces patients ont reçu un traitement par : une induction comprenant des cures de VP-CARBO et de CAAdO, une chirurgie retardée, une CTHD par BU-MEL avec ACSP, puis une radiothérapie du site initial. Dans les résultats préliminaires, 42% des patients n'ont pas pu recevoir la CTHD du fait de l'absence de réponse à l'induction ou d'une progression ; et 63% des patients ayant pu recevoir la CTHD ont survécu. La survie à 2 ans dans la population 99.4 retrouvait une EFS de $29\% \pm 7\%$ et une OS de $30\% \pm 8\%$ ³⁰. Pour la majorité des patients, la chimiothérapie d'induction n'a pas permis de réponse rapide et satisfaisante permettant la chimiothérapie haute dose, avec 28% des échecs ayant eu lieu durant la première phase du traitement. Dans l'étude INES-FU, la survie de la population amplifiée était meilleure, de l'ordre de $43\% \pm 6.5\%$ pour l'EFS et l'OS. Cependant, les taux de survie restent catastrophiques pour les patients métastatiques de stade M amplifiés avec une OS à 10 ans de $15.09\% \pm 7\%$.

Afin d'améliorer la survie de ces patients, l'efficacité de la chimiothérapie d'induction est primordiale afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Les protocoles actuels ont bien évolué, utilisant classiquement le Rapid COJEC ayant donné de bons résultats en étude randomisée.

De nombreuses études ont montré que l'intensification du traitement par CTHD améliorait la survie de l'ordre de 40% à 3 ans chez les patients métastatiques^{58 24 59 60}. La chimiothérapie haute dose par Busulfan-Melphalan avec ACSP a ainsi été validée chez les nourrissons présentant des facteurs de mauvais pronostic, avec une bonne tolérance et peu de décès toxiques²¹.

Dans les protocoles de haut risque, la radiothérapie du site initial est recommandée pour tous les patients, faisant partie de l'intensification post-opératoire avec la CTHD et l'ACSP, la survie globale étant significativement meilleure pour ces patients^{61 62}. Cependant, la réalisation de la radiothérapie chez de très jeunes enfants âgés de seulement quelques mois peut être compliquée, voire inenvisageable selon la localisation et l'extension tumorale. Le risque de séquelles à long terme est très important, notamment avec un taux élevé d'anomalies musculo-squelettiques. La dose recommandée est actuellement de 21.6 Gy, et la réalisation d'un boost de 14.4 Gy en cas de résidu post opératoire est actuellement à l'étude dans HR-NBL2.

Aussi, l'adaptation du traitement chez les plus jeunes enfants de moins de 6 mois est fréquente, et doit encore être explorée. Le traitement d'entretien n'était pas encore recommandé au moment de l'étude INES, il comprend désormais une thérapie de différenciation par Isotrétinoïne (13-cis-RA) induisant la différenciation des neuroblastes, et une immunothérapie par anticorps anti-GD2 (ch14.18/CHO). Les études montrent une bonne tolérance de ces traitements, même chez de jeunes enfants, avec un management des douleurs induites et du syndrome de fuite capillaire. L'immunothérapie est actuellement l'un des traitements essentiels des hauts risque, avec une amélioration de 15% de la survie^{63 64 65 2}.

Depuis l'étude INES, les traitements ont évolué de façon adaptée à la prise en charge des jeunes enfants. La question de la chimiothérapie d'induction a pu être évaluée dans le protocole HR-NBL-1 clôturé en 2019, mais comprend tous les enfants à haut risque. Les résultats préliminaires du protocole HR-NBL1 retrouvent un taux important de toxicité (infectieuses, digestives, hématologiques, auditives) principalement en lien avec l'induction par Rapid-COJEC. Les résultats montrent une meilleure survie avec l'intensification par Bu-Mel, et un travail est actuellement réalisé sur l'intérêt d'une double intensification dans le cadre de HR-NBL2⁶⁶. La survie des patients métastatiques de stade M ne semble pas influencée par la présence d'une amplification de MYCN avec un pronostic à long terme identique, mais le risque de rechute précoce est plus important lorsque MYCN est amplifié⁴⁴. Aussi, les taux de survie des patients localisés MYCN amplifié semblent meilleurs que ceux des patients métastatiques sans amplification. Dans cette étude HR-NBL-1, l'âge au diagnostic garde un impact majeur avec une EFS à 5 ans de 46% +/- 7% (p = 0.025) chez les enfants de moins de 1 an (vs 37% +/- 5% pour les 12-18 mois, 28% +/- 2% pour les 18 mois – 5 ans, 14% +/- 2% chez les plus de 5 ans).

Au vu du mauvais pronostic de ces pathologies amplifiées MYCN, ces nourrissons doivent recevoir un traitement intensif comprenant des soins de support adaptés et une surveillance rapprochée et dès la chimiothérapie d'induction. Ces patients sont actuellement inclus dans l'étude HR-NBL2, les résultats spécifiques des patients de moins de 1 an inclus dans le protocole de HRNBL1 ne sont pas encore disponibles, une analyse de cette population semble indispensable pour leur adaptation thérapeutique et leur tolérance du traitement.

3. Perspectives de prise en charge du neuroblastome du nourrisson

L'étude INES FU permet de donner une vision globale de l'ensemble de la population des nourrissons atteints de neuroblastome et permet d'élargir les possibles projets à venir pour aller plus loin dans la prise en charge de ces patients.

Le suivi à long terme de ces jeunes patients reste important. Habituellement les taux de survie publiés dans la population des nourrissons sont à 5 ans voire moins. Un suivi prolongé dans cette population est utile principalement à cause du risque de rechute tardive. Dans notre étude, il semblerait que les taux de survie à 10 ans soit similaires de ceux à 5 ans. Le risque de rechute ou de progression tardive doit surtout être considéré dans la population des Ms pour qui le nombre d'évènements tardifs semble plus important.

Chez ces jeunes patients, une évaluation des toxicités à long terme est primordiale, du fait de chimiothérapies reçues dans les premiers mois de vie, notamment sur le plan rénal, auditif, cardiaque (pour ceux ayant reçu des anthracyclines), endocrinien, orthopédique, neurologique et neurocognitif. Les patients à haut risque ayant reçu un traitement plus intensif comprenant aussi une CTHD avec autogreffe, de la radiothérapie et de l'immunothérapie doivent être surveillés de façon particulièrement rapprochée. L'étude INES-FU a permis d'établir qu'il ne semblait pas exister de toxicités létales à long terme. Néanmoins, les toxicités non létales doivent encore être étudiées et ce afin d'adapter la prise en charge et d'améliorer la qualité de vie de ces enfants. Cette partie de l'étude INES FU va être étudiée par l'équipe d'Alberto Garaventa.

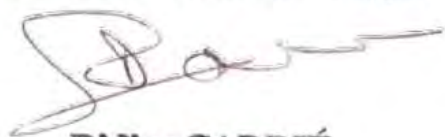
Pour ce qui est de la prise en charge de ces nourrissons, les patients localisés comme métastatiques non amplifiés MYCN présentaient un très bon pronostic, permettant une poursuite de désescalade thérapeutique (selon les protocoles LINES) et un traitement minimaliste guidé par une stratification selon des facteurs de risque histo-pronostiques préalablement établis.

L'étude INES FU souligne l'importance d'améliorer la prise en charge des patients de haut risque, présentant une amplification de MYCN, la mortalité restant actuellement élevée malgré les progrès thérapeutiques. Les patients de moins de 6 mois présentant cette caractéristique restent rares mais leur prise en charge doit souvent être adaptée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient. Une étude européenne focalisée sur cette population de haut risque serait une perspective intéressante ou, dans une moindre mesure, il serait intéressant de prévoir des analyses en sous-groupes de ce type de patients dont l'effectif reste réduit.

IV. CONCLUSION

L'étude INES-FU met en avant l'importance de la stratification sur l'âge mise en place actuellement, notamment pour les nourrissons de moins de 6 mois, et qui présente une maladie bien différente de celles des enfants plus âgés. Elle confirme l'excellent pronostic des patients présentant une tumeur localisée sans amplification de l'oncogène NMYC permettant de poursuivre les stratégies de désescalade thérapeutique. Pour les patients métastatiques, il n'a pas été retrouvé de modification de pronostic à long terme par rapport aux publications en rapport avec les études INES. Les données à notre disposition étant en rapport avec la survie globale et sans évènement de la population de l'étude INES FU, nous pouvons dire que ces survies restent stables dans le temps et qu'il n'y a pas de toxicité létale à long terme ni de sur risque de second cancer. L'ajustement de la prise en charge thérapeutique et du suivi à long terme doit encore être étudiée chez ces nourrissons. La population des moins de 6 mois présentant une tumeur MYCN-amplifiée doit également être analysée spécifiquement afin d'adapter si nécessaire leur schéma de prise en charge du fait de l'immaturation de leur métabolisme.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ



Pr PASQUET Marlène
Immuno Hémato Oncologie
Hôpital des Enfants
330 Av de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE
Tél. : 05 34 55 86 43

ANNEXES

ANNEXE 1

The International Neuroblastoma Staging System = INSS:

	Description
Stage 1	Localised tumour with complete gross excision , with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumour microscopically (i.e., nodes attached to and removed with the primary tumour may be positive).
Stage 2A	Localised tumour with incomplete gross excision , representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumour microscopically.
Stage 2B	Localised tumour with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumour. Enlarged contralateral lymph nodes must be negative microscopically.
Stage 3	Unresectable unilateral tumour infiltrating across the midline , with or without regional lymph node involvement; or localised unilateral tumour with contralateral regional lymph node involvement ; or midline tumour with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement. The midline is defined as the vertebral column. Tumours originating on one side and crossing the midline must infiltrate to or beyond the opposite side of the vertebral column.
Stage 4	Any primary tumour with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, and/or other organs, except as defined for stage 4S.
Stage 4S	Localised primary tumour, as defined for stage 1, 2A, or 2B, with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow (by definition limited to infants younger than 12 months). Marrow involvement should be minimal (i.e., <10% of total nucleated cells identified as malignant by bone biopsy or by bone marrow aspirate). More extensive bone marrow involvement would be considered stage 4 disease. The results of the mIBG scan, if performed, should be negative for disease in bone marrow.

The International Neuroblastoma Risk Group Staging System = INRG-SS:

	Description
Stage L1	Localised tumour not involving vital structures defined by the list of image-defined risk factors (IDRFs)* and confined to one body compartment.
Stage L2	Locoregional tumour with presence of one or more image-defined risk factors (IDRFs)*.
Stage M	Distant metastatic disease (except MS), with positive MIBG. <i>In infants <12 months, MIBG or technetium scintigraphy uptake in the skeleton must be confirmed with a bone abnormality demonstrated on Plain X-ray and/or CT scan.</i>
Stage MS	Metastatic disease in children younger than 18 months with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow (or even other sites such as lymph nodes and/or testes), but NOT bone, lung, pleura or CNS. <i>MIBG or technetium scintigraphy uptake to the skeleton may occur but there should be NO X-Ray or CT evidence of bone involvement.</i>

ANNEXE 2

Image-defined risk factors (**IDRFs**) in neuroblastic tumours:

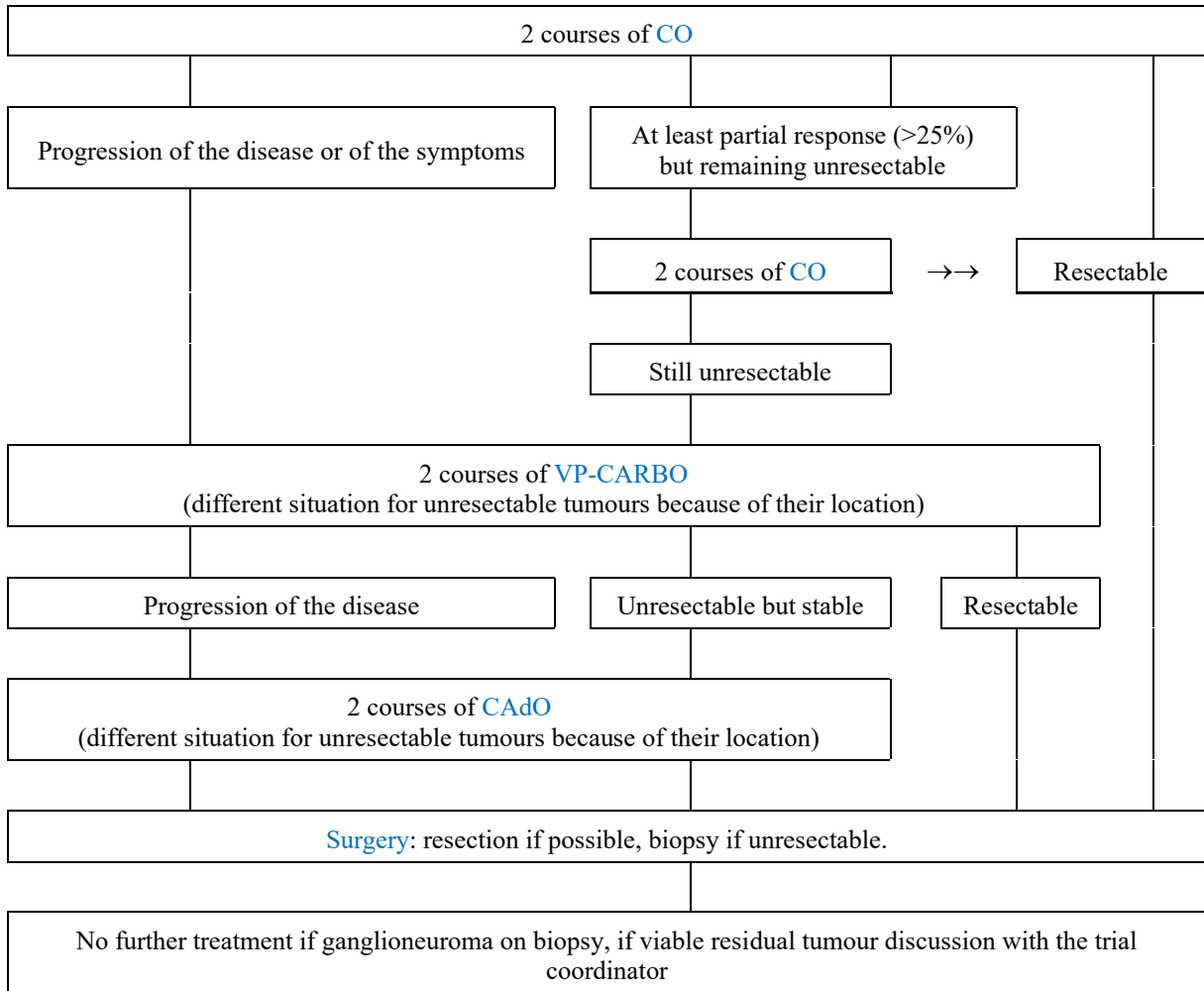
Ipsilateral tumour extension within two body compartments:	Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis.
Neck:	Tumour encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein. Tumour extending to base of skull. Tumour compressing the trachea.
Cervico-thoracic junction:	Tumour encasing brachial plexus roots. Tumour encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery. Tumour compressing the trachea.
Thorax:	Tumour encasing the aorta and/or major branches. Tumour compressing the trachea and/or principal bronchi. Lower mediastinal tumour, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12.
Thoraco-abdominal:	Tumour encasing the aorta and/or vena cava.
Abdomen/pelvis:	Tumour infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament. Tumour encasing branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root. Tumour encasing the origin of the coeliac axis, and/or of the superior mesenteric artery. Tumour invading one or both renal pedicles. Tumour encasing the aorta and/or vena cava. Tumour encasing the iliac vessels. Pelvic tumour crossing the sciatic notch.
Intraspinal tumour extension whatever the location provided that:	More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded and/or the peri-medullary leptomeningeal spaces are not visible and/or the spinal cord signal is abnormal
Infiltration of adjacent organs/structures:	Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block, and mesentery
<i>Conditions to be recorded but not considered IDRFs:</i>	<i>Multifocal primary tumours Pleural effusion, with or without malignant cells Ascites, with or without malignant cells</i>

ANNEXE 3

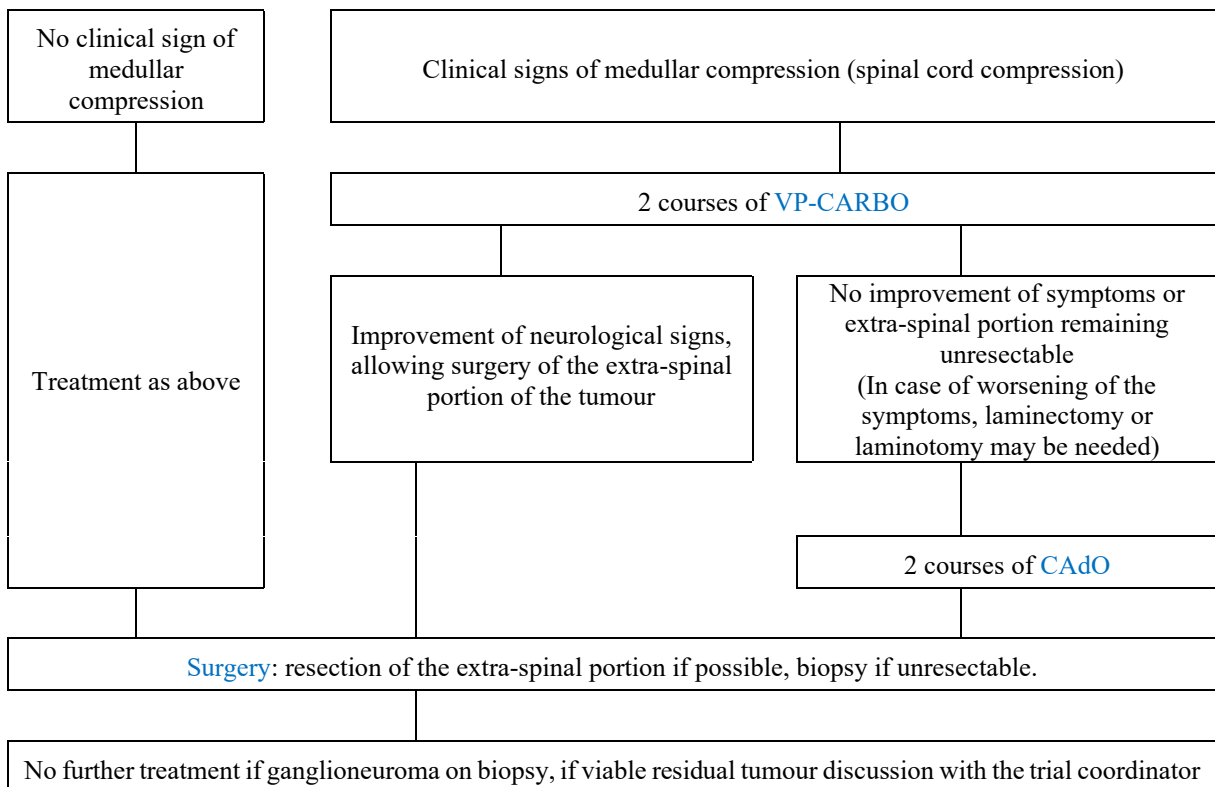
Summary of INES Trial and treatments:

Trial	Eligible patients	Treatment
99.1	Infants with localised and unresectable NB.	2 courses of CO. If partial response: 2 courses of CO: If progression or no response after 4 courses of CO: 2 courses of VP-CARBO If progression or partial response: 2 courses of CAdO Surgery if resectable.
99.2	Infants with metastatic NB, without metastases in the pleura, lung, CNS, or bone. MYCN must be not amplified.	Only patients with life threatening symptoms receive chemotherapy. 2 courses of VP-CARBO. If no response: 2-4 courses of CAdO.
99.3	Infants with metastatic NB, with metastases in the pleura, lung, CNS, and bone; the latter confirmed by X ray or computed tomography scan. MYCN must be not amplified.	2 courses of VP-CARBO. If response: 2 courses of VP-CARBO. If no response: 2 courses of CAdO. After 4 courses, if metastasis persists: 2-4 courses of CAdO.
99.4	Patients with MYCN amplified and metastases at any site.	3 courses of VP-CARBO. 3 courses of CAdO. High Dose BU-MEL. Radiotherapy at the primary site.
99.9	Patients with metastatic NB who did not conform to the eligibility criteria.	As trial 99.2-99.3-99.4 according to patients' characteristics.

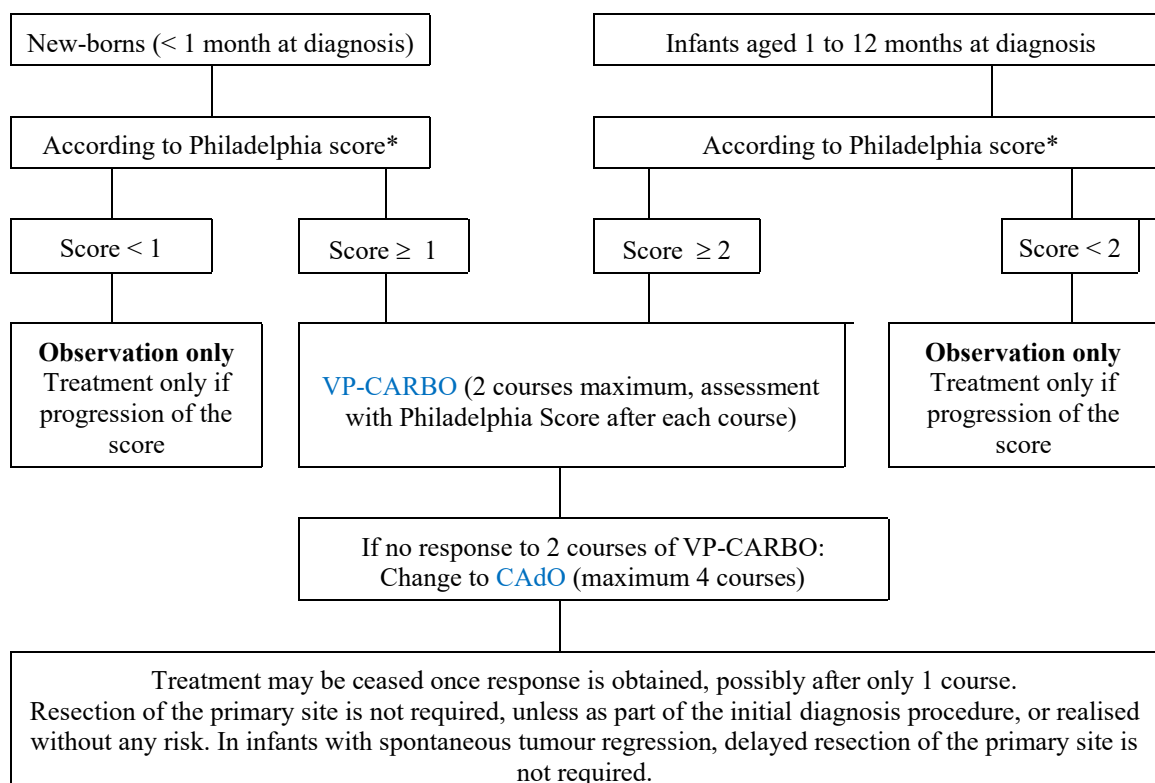
★ NB 99.1 Trial: Unresectable Stage 2 and 3 INSS:



★ NB 99.1 Trial: Specificity of Dumbbell Tumours:



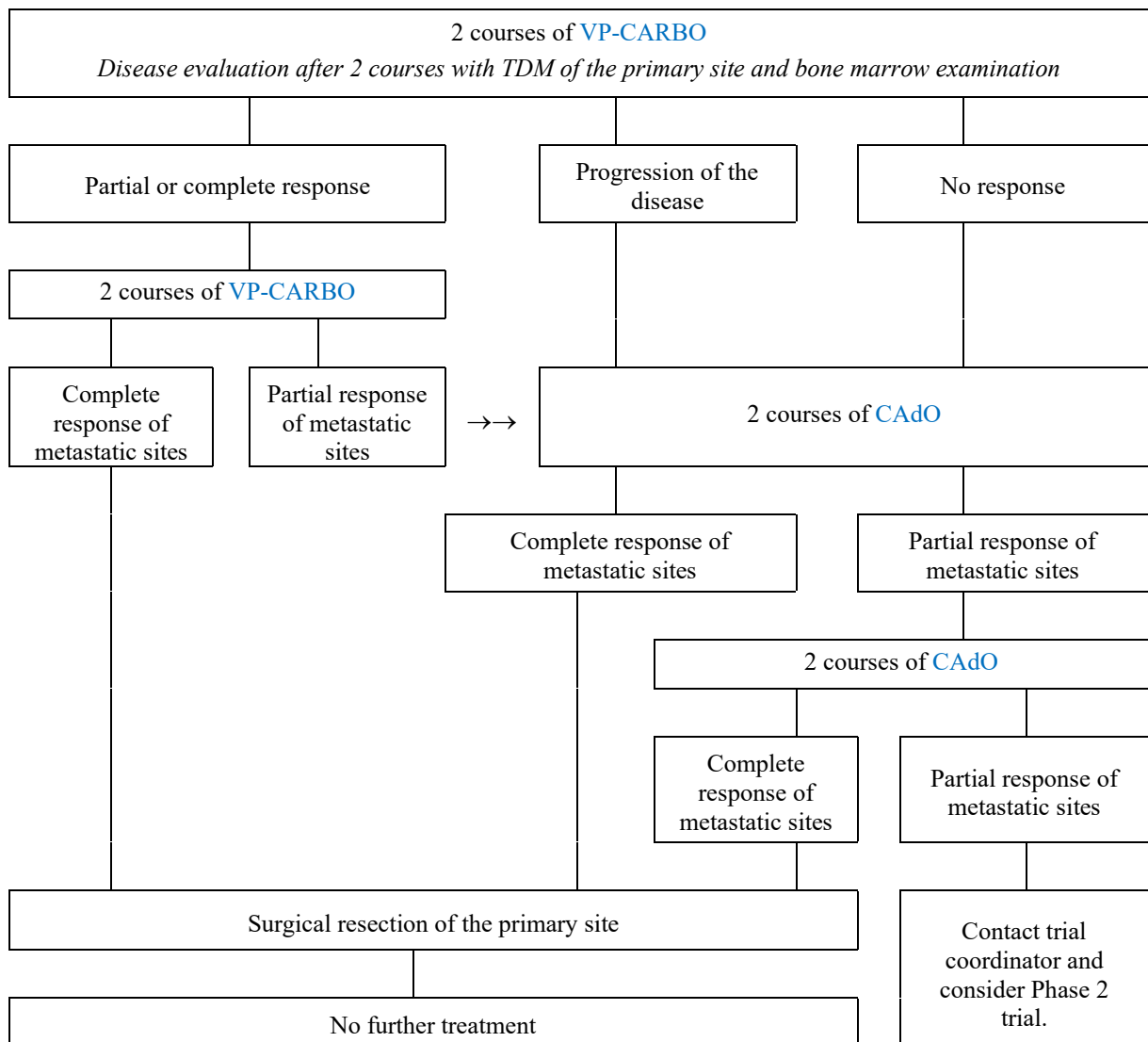
- ★ NB 99.2: Stage 4S & stage 4 with the absence of metastases in bone, lung and SNC, and without MYC N amplification:



*Philadelphia Score:

System	Severity	Score
Gastro-intestinal		
Emesis > 10% of intake	Mild	1
Repeated emesis, requiring IV fluids	Severe	2
Respiratory		
Tachypnoea > 60/min with need of O ₂	Mild /moderate	1
Need for CPAP or mechanical ventilation	Severe	2
Venous Return		
Leg oedema	Mild	1
Leg oedema with scrotal and/or sacral oedema	Severe	2
Renal		
Oliguria, output < 2 ml/kg/hour	Mild	1
Oliguria with signs of renal failure	Severe	2
Hepatic		
Thrombocytopenia/DIC	Severe	2
Platelets < 50 x 10 ⁹ /L		

- ★ NB 99.3: Stage 4S & stage 4 with the presence of metastases in bone, lung and SNC, and without MYC N amplification :



- ★ 99.4: Any stage with MYC N amplification (except for Stage 1 treated with surgery only)

2 courses of VP-CARBO, followed by 2 courses of CAAdO
Full assessment, including metastatic sites
Resection surgery (if not previously done), in case of at least 1 VGPR was obtained. <i>If complete response or VGPR of the metastatic site is not obtained after initial chemotherapy, further treatment is at discretion of the clinician.</i>
Harvest of peripheral stem cell (or bone marrow) after bone marrow examination. Stem cell stored pending use following surgery and further chemotherapy.
Post-surgery chemotherapy with 1 course of VP-CARBO followed by 1 course of CAAdO
High Dose Chemotherapy (Bu-Mel) + PBSC (Peripheral blood stem cell) support or BMT (bone Marrow transplant)
Radiotherapy if the primary site (not before 2 months after HD chemotherapy)

- ★ Chemotherapy regimen details:

CO: Vincristine (0,05 mg/kg), day 1
Cyclophosphamide (5 mg/kg), days 1 to 5

VP-CARBO: Carboplatin (6.6 mg/kg), days 1 to 3
Etoposide (VP16) (5 mg/kg), days 1 to 3
Courses of VP-CARBO are given at 21 days intervals.

CAAdO: Vincristine (0,05 mg/kg), day 1 and day 5
Cyclophosphamide (10 mg/kg), days 1 to 5
Doxorubicin (1 mg/kg), days 4 to 5
Each course is given at 21 days intervals.

BU-MEL: Busulfan (120 mg/m²/24 hours and 30 mg/m² per dose: given every 6 hours starting for a total of 16 doses), days -7 to -3
Melphalan (140 mg/m²), day -2
Stem cells rescue at day 0. Clonazepam as continuous infusion from day -7 to day 0.

- ★ Radiotherapy guidelines:

Treatment should be given to the residual tumour volume with an appropriate margin of 1 to 2 cm as indicated clinically.

A total dose of 30 Gy will be delivered to the target volume in daily fractions of 1.5 Gy.

If radiotherapy is to be given after complete surgical resection then the tumour bed should be treated as indicated on the pre-operative scans. The mid plane dose should be treated to 21 Gy in 14 fractions of 1.5 Gy. Any visible residual disease following high dose chemotherapy regimen should be boosted with an additional 9 Gy in 6 fractions, making a total dose of 30 Gy (20 fractions).

BIBLIOGRAPHIE

1. Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362(23):2202–11.
2. Ladenstein, Pötschger, Valteau-Couanet, et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEH High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers* 2020;12(2):309.
3. Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003;98(10):2274–81.
4. Bogen D, Brunner C, Walder D, et al. The genetic tumor background is an important determinant for heterogeneous *MYCN* -amplified neuroblastoma. *Int J Cancer* 2016;139(1):153–63.
5. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, et al. Significance of *MYCN* Amplification in International Neuroblastoma Staging System Stage 1 and 2 Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Database. *JCO* 2009;27(3):365–70.
6. Bellini A, Pötschger U, Bernard V, et al. Frequency and Prognostic Impact of *ALK* Amplifications and Mutations in the European Neuroblastoma Study Group (SIOPEH) High-Risk Neuroblastoma Trial (HR-NBL1). *JCO* 2021;JCO.21.00086.
7. Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Michels E, et al. Overall Genomic Pattern Is a Predictor of Outcome in Neuroblastoma. *JCO* 2009;27(7):1026–33.
8. Ambros IM, Tonini G-P, Pötschger U, et al. Age Dependency of the Prognostic Impact of Tumor Genomics in Localized Resectable *MYCN* -Nonamplified Neuroblastomas. Report From the SIOPEH Biology Group on the LNESG Trials and a COG Validation Group. *JCO* 2020;38(31):3685–97.
9. Maris JM, Weiss MJ, Guo C, et al. Loss of Heterozygosity at 1p36 Independently Predicts for Disease Progression But Not Decreased Overall Survival Probability in Neuroblastoma Patients: A Children's Cancer Group Study. *JCO* 2000;18(9):1888–99.
10. Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Ribeiro A, et al. Accumulation of Segmental Alterations Determines Progression in Neuroblastoma. *JCO* 2010;28(19):3122–30.
11. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007;369(9579):2106–20.
12. Spitz R, Hero B, Simon T, Berthold F. Loss in Chromosome 11q Identifies Tumors with Increased Risk for Metastatic Relapses in Localized and 4S Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(11):3368–73.
13. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *JCO* 2009;27(2):298–303.
14. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261(1):243–57.
15. 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. *JCO* 1997;15(3):1171–82.
16. Kushner BH, LaQuaglia MP, Cheung NK. Rethinking management of localized neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1993;11(9):1832–4.
17. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al. Biologic Factors Determine Prognosis in Infants With Stage IV Neuroblastoma: A Prospective Children's Cancer Group Study. *JCO* 2000;18(6):1260–8.
18. Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, et al. Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, *MYCN* amplification and/or bone lesions: results of the French Society of Pediatric Oncology. *Br J Cancer* 2000;83(8):973–9.
19. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018;372(2):277–86.
20. Bénard J, Raguénez G, Kauffmann A, et al. *MYCN*-non-amplified metastatic neuroblastoma with good prognosis and spontaneous regression: A molecular portrait of stage 4S. *Molecular Oncology* 2008;2(3):261–71.
21. Valteau-Couanet D, Benhamou E, Vassal G, et al. Consolidation with a busulfan-containing regimen followed by stem cell transplantation in infants with poor prognosis stage 4 neuroblastoma. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25(9):937–42.
22. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(2):289–97.
23. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *British Journal of Cancer* 2008;99(7):1027–33.
24. 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. *New England Journal of Medicine* 1999;341(16):1165–73.

25. Rubie H, Plantaz D, Coze C, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with primary chemotherapy. Neuroblastoma Study Group, Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(1):247–50.
26. Bergeron C, Dubourg L, Chastagner P, et al. Long-term renal and hearing toxicity of carboplatin in infants treated for localized and unresectable neuroblastoma: Results of the SFOP NBL90 study. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(1):32–6.
27. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al. Excellent Outcome With Reduced Treatment in Infants With Nonmetastatic and Unresectable Neuroblastoma Without *MYCN* Amplification: Results of the Prospective INES 99.1. *JCO* 2011;29(4):449–55.
28. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable Biology and Outcome of Stage IV-S Neuroblastoma With Supportive Care or Minimal Therapy: A Children's Cancer Group Study. *JCO* 2000;18(3):477–477.
29. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al. Excellent Outcome With Reduced Treatment for Infants With Disseminated Neuroblastoma Without *MYCN* Gene Amplification. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(7):1034–40.
30. Canete A, Gerrard M, Rubie H, et al. Poor Survival for Infants With *MYCN* -Amplified Metastatic Neuroblastoma Despite Intensified Treatment: The International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(7):1014–9.
31. Di Cataldo A, Agodi A, Balaguer J, et al. Metastatic neuroblastoma in infants: are survival rates excellent only within the stringent framework of clinical trials? *Clinical and Translational Oncology* 2017;19(1):76–83.
32. Pritchard J. Why does stage 4s neuroblastoma regress spontaneously? *The Lancet* 1994;344(8926):869–70.
33. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996;27(6):521–8.
34. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of Multiple Copies of the *N-myc* Oncogene with Rapid Progression of Neuroblastomas. *New England Journal of Medicine* 1985;313(18):1111–6.
35. Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized Infant Neuroblastomas Often Show Spontaneous Regression: Results of the Prospective Trials NB95-S and NB97. *JCO* 2008;26(9):1504–10.
36. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *JCO* 2005;23(33):8483–9.
37. Twist CJ, Naranjo A, Schmidt ML, et al. Defining Risk Factors for Chemotherapeutic Intervention in Infants With Stage 4S Neuroblastoma: A Report From Children's Oncology Group Study ANBL0531. *JCO* 2019;37(2):115–24.
38. Ackermann S, Cartolano M, Hero B, et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018;362(6419):1165–70.
39. Kohler JA, Rubie H, Castel V, et al. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without *MYCN* amplification: Results of the SIOPEN study. *European Journal of Cancer* 2013;49(17):3671–9.
40. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, et al. Prognostic Value of the Stage 4S Metastatic Pattern and Tumor Biology in Patients With Metastatic Neuroblastoma Diagnosed Between Birth and 18 Months of Age. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(33):4358–64.
41. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after Reduced Chemotherapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma. *New England Journal of Medicine* 2010;363(14):1313–23.
42. Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group, Iehara T, Hamazaki M, et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their *MYCN* status. *Int J Clin Oncol* 2013;18(3):389–95.
43. Lee JW, Son MH, Cho HW, et al. Clinical significance of *MYCN* amplification in patients with high-risk neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer* 2018;65(10):e27257.
44. Moreno L, Guo D, Irwin MS, et al. A nomogram of clinical and biologic factors to predict survival in children newly diagnosed with high-risk neuroblastoma: An International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 13];68(3).
45. Morgenstern DA, Pötschger U, Moreno L, et al. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatric Blood & Cancer* 2018;65(11):e27363.
46. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18(4):500–14.

47. Schleiermacher G, Michon J, Ribeiro A, et al. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer* 2011;105(12):1940–8.
48. on behalf of the Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), Schleiermacher G, Michon J, et al. Chromosomal CGH identifies patients with a higher risk of relapse in neuroblastoma without MYCN amplification. *Br J Cancer* 2007;97(2):238–46.
49. Mosse YP, Diskin SJ, Wasserman N, et al. Neuroblastomas have distinct genomic DNA profiles that predict clinical phenotype and regional gene expression. *Genes Chromosom Cancer* 2007;46(10):936–49.
50. Rubie H, Coze C, Plantaz D, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. *Br J Cancer* 2003;89(9):1605–9.
51. Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, De Bernardi B, Michon J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group: Image-Defined Risk Factors in Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(9):1536–42.
52. Navarro S, Amann G, Beiske K, et al. Prognostic Value of International Neuroblastoma Pathology Classification in Localized Resectable Peripheral Neuroblastic Tumors: A Histopathologic Study of Localized Neuroblastoma European Study Group 94.01 Trial and Protocol. *JCO* 2006;24(4):695–9.
53. Pinto N, Mayfield JR, Raca G, et al. Segmental Chromosomal Aberrations in Localized Neuroblastoma Can be Detected in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Samples and Are Associated With Recurrence: Segmental Chromosomal Aberrations in Localized Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(6):1019–23.
54. Moreno L, Vaidya SJ, Pinkerton CR, et al. Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: The ENSG5 trial experience. *Pediatric Blood & Cancer* 2013;60(7):1135–40.
55. Moreno L, Vaidya SJ, Schrey D, et al. Long-term analysis of children with metastatic neuroblastoma treated in the ENSG5 randomised clinical trial. *Pediatric Blood & Cancer* 2019;66(4):e27565.
56. Laverdière C, Cheung N-KV, Kushner BH, et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer* 2005;45(3):324–32.
57. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2008;9(3):247–56.
58. Pearson ADJ, Craft AW, Ross Pinkerton C, Meller ST, Reid MM. High-dose rapid schedule chemotherapy for disseminated neuroblastoma. *European Journal of Cancer* 1992;28(10):1654–9.
59. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-Term Results for Children With High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13- *cis* -Retinoic Acid: A Children's Oncology Group Study. *JCO* 2009;27(7):1007–13.
60. on behalf of the EBMT Paediatric Working Party, Ladenstein R, Pötschger U, et al. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(S2):S118–27.
61. Laprie A, Michon J, Hartmann O, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer* 2004;101(5):1081–9.
62. On behalf of the Neuroblastoma study group and radiotherapy group of the French Society of Children with Cancer (SFCE), Ducassou A, Gambart M, et al. Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma: Results from clinical trials NB90 and NB94. *Strahlenther Onkol* 2015;191(7):604–12.
63. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363(14):1324–34.
64. Mueller I, Ehlert K, Endres S, et al. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD₂ antibody ch14.18/CHO. *mAbs* 2018;10(1):55–61.
65. Valteau-Couanet D, Minard-Colin V, Pasqualini C. Neuroblastome de haut risque: Place actuelle et perspectives de l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-GD2. *Med Sci (Paris)* 2019;35(12):997–1000.
66. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(8):746.

NEUROBLASTOME DU NOURRISSON : Survie à long terme des patients issus du Protocole INES (INES – FU)

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Le neuroblastome est fréquent chez le nourrisson, avec une présentation caractéristique et la possibilité de régression spontanée, même en cas de maladie métastatique ou localement avancée. Malgré un excellent pronostic général, certains jeunes enfants ayant une tumeur avec une amplification de l'oncogène MYCN ont toujours des taux de survie insuffisants. Le suivi à long terme de ces patients de moins de 1 an est nécessaire à la meilleure compréhension de cette maladie et à l'estimation du risque de progression, de rechutes et de toxicités tardives des traitements. Ceci est rendu possible en analysant leur survie à 10 ans du diagnostic .

Matériels & Méthodes : Il a été effectué une estimation de la survie globale et de la survie sans évènement à 10 ans du diagnostic de neuroblastome, chez 750 nourrissons de moins de 12 mois, inclus dans l'étude prospective INES entre 1999 et 2004. Toutes les données de suivi de l'étude INES ont été mise à jour, permettant les analyses de survie et l'évaluation de facteurs de risque pronostiques.

Résultats : La survie globale à 10 ans dans la population totale est de $91.13\% \pm 1.0\%$, et la survie sans évènement de $82.38\% \pm 1.4\%$. La survie est significativement meilleure chez les nourrissons de moins de 6 mois, en comparaison à ceux âgés de 6 à 12 mois, même en prenant en considération uniquement la population MYCN amplifiée. Aussi, l'amplification de MYCN était le facteur pronostique le plus important, corrélé avec des taux de survie nettement plus faibles notamment chez les patients métastatiques, à la fois pour les stades Ms et M-INRG.

Discussion : Les taux de survie des nourrissons demeurent excellents et restent stables au cours du temps, avec un recul de 10 ans apportant peu de différence. Cependant les stades métastatiques gardent une survie inférieure aux maladies localisées et doivent être traités de manière plus agressive, avec la nécessité d'une stratification thérapeutique adaptée. Pour chaque groupe de traitement, il n'y avait pas de différence significative en comparaison aux résultats à court termes des publications issus de INES. Aucune toxicité létale affectant la survie à long terme n'est survenue. Les patients de haut risque de moins de 6 mois représentent un défi majeur du fait de leur vulnérabilité et leur situation doit amener à une optimisation de la prise en charge actuelle.

TITRE EN ANGLAIS : Neuroblastoma in Infants : Long Term Survivals from INES Protocols - A SIOPEN Study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Nourrisson, INES, neuroblastome, survie, long-terme, suivi, MYCN

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Marion GAMBART