

UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE MÉDECINE

**PLACE DE LA CHIRURGIE  
DANS LES NEUROBLASTOMES DE L'ENFANT**

**THÈSE DE DOCTORAT**

École Doctorale : **CHIMIE – BIOLOGIE**

Discipline : **BIOLOGIE, MÉDECINE, SANTE**

Spécialité : Recherche clinique, Innovation technologie, Santé publique

*présentée et soutenue publiquement par*

**Marc-David LECLAIR**

**le 27 juin 2008,**

devant le jury ci-dessous :

<b><i>Président</i></b>	Monsieur le Professeur Jean-Michel ROGEZ	Nantes
<b><i>Rapporteurs</i></b>	Monsieur le Professeur Yves AIGRAIN	Paris
	Monsieur le Professeur Pierre MOURIQUAND	Lyon
<b><i>Examineur</i></b>	Monsieur le Docteur Olivier HARTMANN	Villejuif
<b><i>Directeurs de Thèse</i></b>	Monsieur le Professeur Yves HÉLOURY	Nantes
	Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZÉ	Nantes

1 – Introduction	4
2 – Rationnel	8
<b>2.1 – Notion de groupes de risques</b>	8
Facteurs pronostiques cliniques	
Anomalies cytogénétiques	
Classification POG/CCG	
Projet de classification INRG	
<b>2.2 – Stratégies thérapeutiques</b>	17
Neuroblastomes du nourrisson	
Neuroblastomes de haut risque	
<b>2.3 – Place de la chirurgie</b>	21
Neuroblastomes de bas risque	
étendue de l'exérèse et risque de séquelles	
neuroblastomes localisés L1	
neuroblastomes localisés L2	
neuroblastomes stade 4s	
quelle place pour une stratégie observationnelle ?	
Neuroblastomes de haut risque	
neuroblastomes localisés amplifiant N-Myc	
neuroblastomes stade 4	
3 – Neuroblastomes pelviens localisés	32

<b>4 – Chirurgie mini-invasive et cancers de l'enfant</b>	<b>48</b>
<b>5 – Laparoscopie et neuroblastomes abdominaux</b>	<b>57</b>
<b>6 – Conclusions et perspectives</b>	<b>69</b>
<b>7 – Annexes</b>	<b>74</b>
7.1 - Listes de communications	
7.2 - Classification INSS	
7.3 - Critères INRG	
7.4 - Critères de Philadelphie	
7.5 – Localized pelvic neuroblastoma. <i>J Clin Oncol</i> 2004 ; 22 : 1689	
7.6 – Chirurgie mini-invasive et cancers de l'enfant. <i>Bull Cancer</i> 2007 ; 94 : 1087	
7.7 – Laparoscopic resection of neuroblastoma. <i>Ann Surg Oncol</i> 2008 ; 15 : 117	
<b>8 – Références</b>	<b>99</b>

## Liste des Abréviations

BRP	Bonne réponse partielle
CCG	Children's Cancer Group
CGH	Comparative Genomic Hybridization
EFS	Event free survival
ENSG	European Neuroblastoma Study Group
FISH	Fluorescent in situ Hybridization
GPOH	German society of Pediatric Oncology and Hematology
Gy	Gray
HVA	acide homo-vanyllique
ICT	Irradiation corporelle totale
IDRF	Image defined risk factors
INES	Infant Neuroblastoma European Study
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification
INRG	International Neuroblastoma Risk Group
INSS	International Neuroblastoma Staging System
LDH	Lactico-déshydrogénase
LOH	Loss of Heterozygosity
MIBG	Méta-iodo benzylguanidine
MP	Maladie progressive
NB	Neuroblastome
NMA	N-Myc amplifié
NR	Non réponse
NSE	Neuron specific enolase
OS	Overall survival
POG	Pediatric Oncology Group
RC	Rémission complète
RP	Réponse partielle
VMA	acide vanyl-mandélique

**L**E NEUROBLASTOME est la première tumeur maligne de l'enfant après les tumeurs du système nerveux central, représentant un peu moins de 10% des cancers diagnostiqués avant l'âge de 15 ans. C'est une tumeur maligne embryonnaire du petit enfant, observée principalement avant 5 ans, et développée à partir de cellules dérivées des crêtes neurales. Il s'agit donc d'une tumeur du système nerveux sympathique, qui peut être observée au niveau des chaînes sympathiques paraspinales et de la médullo-surrénale. Environ 5% des neuroblastomes se développent au niveau des chaînes ganglionnaires sympathiques para-vertébrales cervicales, 20% au niveau thoracique, et 70% dans le rétropéritoine (dont deux tiers au niveau de la surrénale). Le taux d'incidence brut est d'environ 10 à 12 par million d'enfants de moins de 15 ans, ce qui correspond à une centaine de cas par an en France<sup>[32]</sup>.

Le neuroblastome est une maladie remarquable par sa très grande **hétérogénéité clinique et génétique**, qui va de la tumeur « presque bénigne » à une maladie « presque incurable ». Cette apparence d'hétérogénéité cache en fait des maladies différentes, aux caractéristiques moléculaires différentes. Chez certains patients, particulièrement les nourrissons, le neuroblastome peut se développer, éventuellement même disséminer à distance, avant de régresser spontanément. Chez d'autres, en particulier les plus grands, une tumeur primitive ou son reliquat peut

maturer pour se différencier en ganglioneurome bénin. Mais pour une majorité d'enfants, âgés de plus de un an et avec une maladie métastatique d'emblée, le pronostic reste très sombre avec une survie globale de l'ordre de 25% en dépit d'un traitement agressif.

Cette grande variabilité phénotypique repose sur des facteurs pronostiques bien identifiés, qui déterminent la distribution des neuroblastomes en groupes de risques différents. Ces facteurs sont principalement l'âge, le stade, et l'amplification de l'oncogène N-Myc, auxquels s'ajoutent d'autres paramètres tels que l'index d'ADN, le score histo-pathologique, le taux sérique de LDH, ou le profil génomique des cellules tumorales.

L'âge et le stade sont les facteurs pronostiques les plus puissants. Les enfants les plus grands ont un pronostic nettement moins bon que les nourrissons, tout comme ceux avec une maladie disséminée. Très schématiquement, trois groupes de risques (Figure 1.1) peuvent être définis se basant sur l'âge et le stade<sup>[110]</sup> :

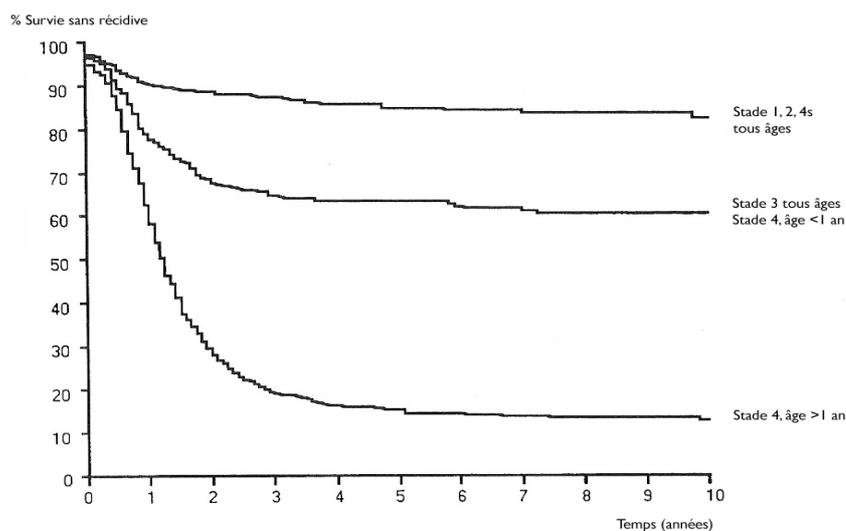


Figure 1.1 : Survie sans événement des patients avec un neuroblastome en fonction du stade INSS et de l'âge. (Données ENSG, Cotterill-S, in [110])

- un groupe qui comprend les enfants avec un neuroblastome stade 1, 2, ou 4s, et qui représente un peu plus de 20% de l'ensemble des neuroblastomes. La majorité de ces enfants peut être traitée par chirurgie seule. La survie dans ce groupe est supérieure à 85%.

- un groupe d'enfants (qui comprend les tumeurs de stade 3 et des nourrissons stade 4) représente aussi environ 20% des neuroblastomes, et va nécessiter un traitement associant chimiothérapie conventionnelle et chirurgie. Environ 60% de ces enfants pourront être guéris.
- une majorité des neuroblastomes (55-60%) sont des stades 4 survenant chez des enfants de plus de un an. Ces enfants ont un pronostic très mauvais malgré un traitement multimodal agressif associant chimiothérapie intensive, chirurgie, autogreffe, radiothérapie et traitement d'entretien.

Cette grande variabilité clinique et pronostique induit la nécessité de **stratégies thérapeutiques adaptées** au groupe de risque, au sein desquelles la chirurgie conserve une place centrale.

La notion d'opérabilité est un élément majeur dans le choix de la stratégie thérapeutique du neuroblastome<sup>[21]</sup>. Les neuroblastomes localisés de stade limité (INSS I, 2A, 2B) peuvent être traités par chirurgie seule<sup>[37]</sup>. Dans les maladies locorégionales plus avancées (INSS 3), un traitement néoadjuvant par chimiothérapie conventionnelle permet d'augmenter les chances d'exérèse complète<sup>[123]</sup> et de diminuer les complications chirurgicales.

Les objectifs de l'intervention chirurgicale pour neuroblastome peuvent être plus complexes que dans d'autres tumeurs malignes. Il est généralement admis qu'une exérèse microscopiquement complète « R0 » n'est pas strictement indispensable au traitement d'un neuroblastome, alors que l'on sait qu'il s'agit d'un élément majeur dans le traitement d'autres tumeurs embryonnaires (rétinoblastome, néphroblastome) ou *a fortiori* dans certains sarcomes pédiatriques (rhabdomyosarcome, ostéosarcome, Ewing, PNET). Quand les recommandations thérapeutiques de la majorité des protocoles actuels de prise en charge du neuroblastome stipulent que le but de la chirurgie est « *de permettre une exérèse la plus complète possible de la tumeur, avec le minimum de risque* », il apparaît que ces deux contraintes peuvent être parfois incompatibles. Le chirurgien doit alors savoir si ce que l'on attend de lui est une exérèse surtout complète, ou surtout sans risque...

Dans les neuroblastomes 4s où la chirurgie n'a probablement qu'un rôle marginal<sup>[46]</sup>, on peut comprendre qu'une tentative d'exérèse ne soit recommandée qu'en l'absence

de risques opératoires majeurs. Dans les neuroblastomes localisés, des données très contradictoires existent quant à l'impact de la qualité de l'exérèse sur la survie<sup>[93,119]</sup>; dans les neuroblastomes métastatiques, le bénéfice d'une chirurgie agressive reste aussi controversé<sup>[18]</sup>.

Au total, même si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse est importante, les bénéfices d'une exérèse complète sont à mettre en balance avec les risques de complications et de séquelles postopératoires. La question des séquelles se pose d'autant plus qu'il s'agit de tumeurs localisées, survenant chez des nourrissons où l'on connaît les possibilités de régression ou de maturation spontanée de la tumeur. Dans ce sous-groupe, l'excellente survie conduit à élaborer des stratégies de désescalade thérapeutique dans lesquelles la chirurgie a un rôle à jouer. La réduction de la toxicité du traitement passe aussi par une diminution du poids de la chirurgie, et le développement de techniques innovantes est un élément qui y participe.

## Objectifs de l'étude

Notre objectif était de contribuer à la réflexion sur la place de la chirurgie dans la prise en charge des neuroblastomes. Nous avons choisi deux angles d'étude, qui concernent des situations assez opposées :

1 : L'analyse de la balance entre le bénéfice oncologique d'une exérèse complète et le risque de complications, dans une localisation particulière de neuroblastome où le risque de séquelles fonctionnelles est important (le neuroblastome pelvien).

2 : L'intérêt de la chirurgie mini-invasive dans les tumeurs solides de l'enfant, avec une évaluation de l'efficacité de la laparoscopie dans les neuroblastomes abdominaux.

Ces travaux apportent un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge de cette tumeur maligne complexe.

## 2.1 - Notion de groupes de risque

L'évaluation du risque dépend de nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques. Dans un effort de développer une classification internationale commune, un comité international travaille depuis 2005 à établir un consensus permettant des comparaisons entre les différentes régions. L'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) system est une classification qui s'appuie sur des facteurs pronostiques choisis à partir de l'analyse d'une grande cohorte internationale de neuroblastomes<sup>[19]</sup>. Les variables retenues sont des facteurs cliniques, histologiques et biologiques.

### *Facteurs pronostiques cliniques*

**L'âge au diagnostic** est un facteur pronostique indépendant majeur dans le neuroblastome. L'âge a traditionnellement été utilisé comme une variable binaire, avec un cutoff à 365 jours, dans un grand nombre de protocoles stratifiant leur stratégie selon l'âge. En fait, une analyse sur un grand nombre de patients montre que l'impact de l'âge sur la survie est une variable de nature continue, et que n'importe quel cutoff entre 15 et 20 mois peut être utilisé<sup>[85]</sup>. L'augmentation de cette limite d'âge permet de reclasser dans des groupes de risques intermédiaires des enfants stade 4 d'un peu plus de un an, et de leur épargner la toxicité d'un traitement intensif alors qu'ils ont sans doute un assez bon pronostic<sup>[43,131]</sup>. La stratification en groupes de risques du Children's Oncology Group, comme celle de l'INRG, adopte une limite à 18 mois.

**Le stade clinique** est à l'évidence un élément important du pronostic du neuroblastome. La classification de l'International Neuroblastoma Staging System

(INSS) publiée en 1988 <sup>[12]</sup> puis amendée en 1993 <sup>[11]</sup> est la plus utilisée sur le plan international (Annexe 7.2). Elle présente l'inconvénient d'être essentiellement une classification postopératoire, puisque par définition, les stades 1 et 2 doivent avoir été réséqués. L'INRG a élaboré un système de classification (INRGSS, page 10) qui évalue l'étendue de la maladie au diagnostic, et qui est donc indépendant du résultat de la chirurgie. La classification des tumeurs localisées et la distinction entre tumeur *opérable* ("L1") et *inopérable* ("L2") est dépendante de la présence de facteurs de risques chirurgicaux <sup>[21]</sup> identifiés sur l'imagerie (IDRF). Elle s'affranchit de la problématique de la ligne médiane, et n'inclut pas la notion d'envahissement ganglionnaire. La notion d'opérabilité est éludée par le postulat que toute tumeur est opérable mais avec des risques chirurgicaux plus ou moins importants. Ces facteurs de risque chirurgicaux ne sont considérés comme pertinents qu'au moment du diagnostic. Cette classification est également la première où le stade métastatique ("M") est défini par la scintigraphie à la MIBG. Le stade Ms est l'équivalent du stade 4s, mais la notion de limite d'âge à un an disparaît.

**L'histologie de la tumeur** est une variable pronostique indépendante importante. La classification décrite par Shimada <sup>[137]</sup> puis modifiée pour créer l'International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) <sup>[136]</sup> classe les tumeurs en histopronostic *favorable* et *défavorable* en fonction du degré de différenciation neuroblastique. La relation entre la différenciation et le pronostic est en réalité complexe, car la séquence de maturation est aussi liée à l'âge. Les tumeurs d'histologie favorable se placent ainsi dans une séquence qui va du neuroblastome peu différencié (<1,5 ans), au neuroblastome différenciant (<5 ans), puis ganglioneuroblastome intermixed puis ganglioneurome. En revanche, les tumeurs indifférenciées, ou peu différenciées (après 1,5 ans), et tous les neuroblastomes après 5 ans sont considérés comme des histologies défavorables.

De multiples autres facteurs cliniques et biologiques sont connus pour influencer la survie, sans être toujours des facteurs indépendants en analyse multivariée. Parmi ceux-ci, citons la localisation primitive (abdominale vs thoracique ou pelvienne), les taux sériques de ferritine, de LDH ou de NSE au diagnostic, ou le rapport HVA/VMA dans les urines.

## International Neuroblastoma Risk Group Staging System – INRGSS

**Stade L1 :** Tumeur locorégionale n'envahissant pas les organes de voisinage avec absence de facteurs de risque en imagerie (cf infra). La tumeur primitive doit être limitée à un seul compartiment, cou, thorax, abdomen, ou pelvis.

**Stade L2 :** Tumeur locorégionale avec présence d'un ou plusieurs facteurs de risque en imagerie

La tumeur peut être ipsilatérale continue d'un compartiment à l'autre, mais une tumeur abdominale gauche et thoracique droite doit être considérée comme métastatique.

La découverte isolée d'une ascite et/ou d'un épanchement pleural (avec ou sans cytologie maligne) est compatible avec un stade L2. Une tumeur de la partie haute de l'abdominale avec des ganglions du médiastin, ou une tumeur pelvienne avec un envahissement ganglionnaire inguinale sont stadées L2.

**Stade M :** Envahissement métastatique à distance, i.e non contigu.

L'envahissement ganglionnaire non régional (distant) et les envahissements ganglionnaires discontinus sont considérés comme stade M.

La scintigraphie  $^{123}\text{I}$ -MIBG est obligatoire. Une seule fixation positive distante est suffisante pour définir le stade métastatique. Une lésion unique douteuse nécessite vérification par imagerie ou biopsie. Une scintigraphie osseuse est nécessaire en cas de MIBG négative (tumeur primitive non MIBG-avide, ou réséquée chirurgicalement avant MIBG). Une fixation osseuse isolée doit être confirmée par une autre modalité.

L'envahissement médullaire est déterminé par la morphologie, éventuellement aidé par l'immunohistochimie ; l'envahissement médullaire n'est pas défini par les études immuno-cytochimiques ni moléculaires.

**Stade Ms :** Métastases limitées à la peau et/ou foie et/ou moelle osseuse. L'envahissement médullaire doit être limité, i.e inférieur à 10% du nombre total des cellules nucléées. La scintigraphie MIBG doit être négative sur le squelette; les scintigraphies osseuses ne sont pas nécessaires.

## Image Defined Risk Factors – INRGSS

### **Cou :**

Tumeur englobant l'artère carotide / vertébrale ou la veine jugulaire interne  
Tumeur étendue à la base du crâne

### **Charnière cervico-thoracique :**

Tumeur envahissant les racines du plexus brachial  
Tumeur englobant les vaisseaux sous-claviers / vertébraux ou l'artère carotide interne  
Tumeur comprimant la trachée

### **Thorax :**

Tumeur englobant l'aorte ou ses branches principales  
Tumeur comprimant la trachée ou les bronches souches  
Tumeur du médiastin inférieur gauche, envahissant la jonction costo-vertébrale entre T9 et T12  
Épanchement pleural avec/sans cytologie positive

### **Charnière thoraco-abdominale :**

Tumeur englobant l'aorte ou la veine cave inférieure

### **Abdomen-pelvis :**

Tumeur infiltrant le pédicule portal  
Tumeur infiltrant les branches de l'artère mésentérique supérieure à la racine du mésentère  
Tumeur englobant l'origine du tronc coeliaque et/ou de l'artère mésentérique supérieure  
Tumeur envahissant un ou deux pédicules rénaux  
Tumeur englobant l'aorte et/ou la veine cave inférieure  
Tumeur englobant les vaisseaux iliaques  
Tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique  
Ascite avec/sans cytologie positive

### **Tumeurs en sablier avec symptômes de compression médullaire**

### **Infiltration / envahissement des structures / organes adjacents :**

péricarde, diaphragme, rein, foie, bloc duodéno-pancréatique, mésentère ou autres

## **Anomalies cytogénétiques du neuroblastome**

Les anomalies moléculaires sont nombreuses dans le neuroblastome, et rendent probablement compte de la grande hétérogénéité clinique de la maladie. Des pertes et des gains de matériel génétique sont fréquents, ce qui s'intègre bien dans les concepts d'oncogénèse impliquant soit des activations d'oncogènes, soit une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs<sup>[88]</sup>.

### **Gain de matériel génétique : Amplification et Surexpression**

**L'amplification de l'oncogène N-Myc** est l'anomalie génétique la plus fortement associée à un mauvais pronostic. La région amplifiée est située sur le bras court du chromosome 2 (2p24). Une amplification de N-Myc avec la présence 10 à 400 copies du gène par cellule est observée dans 20 à 30% des neuroblastomes. Une amplification de N-Myc est rarement observée dans les tumeurs localisées de stade I et II (moins de 5%). C'est un facteur pronostique majeur, indépendamment du stade clinique, de l'âge, ou d'autres facteurs biologiques<sup>[13,122,134]</sup>. La recherche de l'amplification de N-Myc est évidemment la clé de la stratification en groupes de risque.

**L'index d'ADN** renseigne sur la quantité d'ADN et le nombre de chromosomes par cellules tumorales. L'aneuploïdie est une anomalie fréquemment retrouvée dans le neuroblastome. La diploïdie ou la tétraploïdie sont associées à des réarrangements chromosomiques avec des anomalies structurales de délétions, de translocations ou d'amplifications traduisant une instabilité génomique<sup>[8]</sup>. Elles sont souvent observées chez les enfants de plus de un an, et sont associées à un moins bon pronostic. Des contingents cellulaires hyperdiploïdes ou triploïdes, avec des gains de chromosomes entiers et peu d'anomalies structurales des chromosomes, sont eux le reflet d'une instabilité mitotique, sont fréquemment retrouvés dans les neuroblastomes des moins de un an, et sont associés à un meilleur pronostic<sup>[4]</sup>. De façon intéressante, la ploïdie a récemment été montrée comme d'un intérêt pronostique dans le petit sous-groupe de tumeurs localisées de stade favorable mais amplifiant N-Myc<sup>[133]</sup>.

**Le gain du segment 17q** (habituellement par une translocation déséquilibrée avec le chromosome I ou II) est observé dans plus de la moitié des cas de neuroblastomes, et est un facteur indépendant de moins bon pronostic <sup>[9,117]</sup>.

### ***Perte de matériel génétique***

**La délétion du bras court du chromosome I** (1p36 LOH) est une anomalie observée dans 25 à 30% des cas <sup>[89,128]</sup>. Il existe une forte corrélation entre la délétion 1p et des facteurs de mauvais pronostic comme l'âge >1 an, les métastases, et l'amplification de N-Myc, donc il n'est pas certain qu'il s'agisse d'une variable indépendante. Il semble toutefois que la 1p LOH contribue à identifier un sous-groupe de patients avec un risque de rechute plus élevé <sup>[86]</sup>.

**La délétion du chromosome 11q** est présente dans 25 à 45% des tumeurs primitives. De façon notable, cette altération génomique est rarement associée à l'amplification de N-Myc, et est pourtant un facteur indépendant de mauvais pronostic en analyse multivariée <sup>[3]</sup>. Il pourrait s'agir d'un facteur prédictif de rechute métastatique chez des enfants avec des tumeurs localisées ou 4s n'amplifiant pas N-Myc <sup>[143]</sup>.

D'autres anomalies, comme les délétions 14q et 3p sont associées à un moins bon pronostic

De nombreux autres facteurs moléculaires ont été décrits, en particulier avec des mécanismes d'altération de l'expression des gènes. Il s'agit par exemple de l'expression de TrkA <sup>[23]</sup> ou de CD-44 <sup>[22]</sup>.

### ***Analyse du profil génomique***

Avec la multiplication des anomalies cytogénétiques décrites, des analyses séparées par des techniques conventionnelles (FISH, études LOH, caryotypes 24-couleurs) sont longues, complexes et coûteuses. Des techniques d'analyses pan-génomiques se sont donc développées, en particulier l'hybridation génomique comparative (CGH), permettant l'analyse de l'ensemble des pertes et gains de segments d'ADN sur l'ensemble du caryotype en une seule étape. Ces techniques ont permis l'identification

de profils génomiques particuliers avec des caractéristiques pronostiques particulières [78].

**Le profil génomique de type 1**, caractérisé par des pertes et gains de chromosomes entiers, est observé préférentiellement dans les neuroblastomes localisés et chez les nourrissons.

**Le profil de type 2** est fait de pertes (11q, 3p, 4p, 1p) ou de gains (17q, 2p) segmentaires de chromosomes issus de translocations déséquilibrées. Le gain du 17q est quasi constant. Des sous-groupe 2a et 2b sont identifiables selon la présence ou non de la délétion du 1p. Le profil de type 2 est observé plus souvent dans les stades avancés et chez les enfants plus grands, et associé à un pronostic intermédiaire.

**Le profil de type 3** regroupe les tumeurs avec à la fois une amplification de N-Myc et des altérations segmentaires, et est associé à un phénotype très agressif.

Une étude récente montre que l'analyse pan-génomique en CGH est d'un intérêt clinique direct dans les neuroblastomes sans amplification de N-Myc<sup>[129]</sup> (figure 2.1).

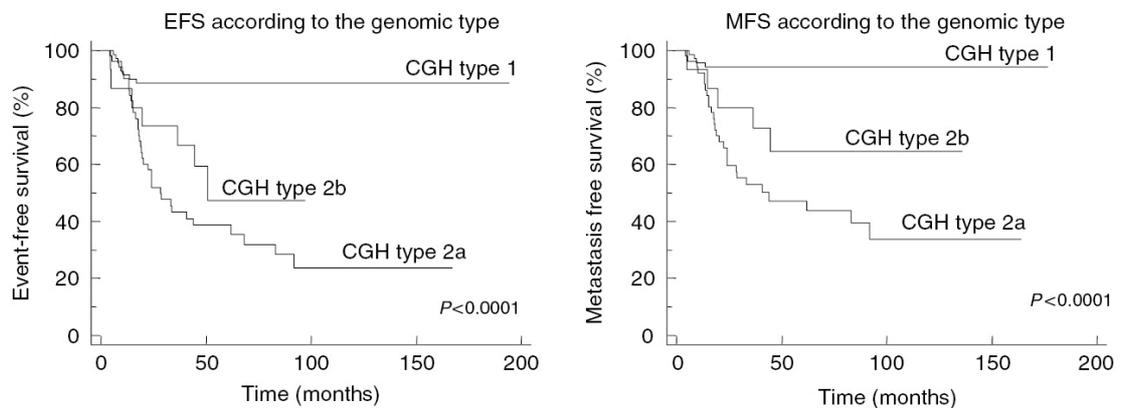


Figure 2.1: Survie sans évènement (EFS) et survie sans métastases (MFS) selon le type génomique déterminé par CGH dans une population de 139 neuroblastomes sans amplification de N-Myc<sup>[129]</sup>

Au total les facteurs pronostiques sont multiples dans le neuroblastome. L'âge au diagnostic, le stade clinique de la maladie, l'amplification de N-Myc sont parmi les facteurs les plus puissants. Les analyses multivariées identifient d'autres facteurs indépendants, tels que l'histopronostic, la ploïdie, la délétion du 1p, le gain du 17q, ou la 11q-LOH. Ces anomalies moléculaires dessinent clairement des groupes de risques qui expliquent pour partie la grande hétérogénéité clinique des neuroblastomes.

## Classification du POG/CCG

Le Pediatric Oncology Group (POG) et le Children's Cancer Group (CCG) utilisent une classification en groupes de risques qui stratifient les patients sur certaines des variables qui viennent d'être détaillées, permettant d'adapter la stratégie thérapeutique au groupe de risque.

L'âge, le stade INSS, MYCN, la ploïdie et l'histopathologie définissent trois groupes<sup>[110]</sup>.

- Un groupe de **bas risque** qui regroupe principalement des stades I, 2 et 4s. Tous les stades I sont inclus dans ce groupe. Sont exclus les stades 2 de plus de 1 an qui sont à la fois N-Myc amplifié et d'histologie défavorable. Les 4s inclus ont tous les autres paramètres favorables. La survie dans ce groupe est supérieure à 95%

- Un groupe de **risque intermédiaire** regroupe les stades 3, et des stades 4s et 4 de moins de an. Il n'inclut que des tumeurs qui m'amplifient pas N-Myc. La survie escomptée dans ce groupe est supérieure à 85%, au prix d'une chimiothérapie conventionnelle, mais sans irradiation.

- Un groupe de **haut risque** inclut tous les stades 4 de plus de 1 an, mais aussi des nourrissons ou des tumeurs locorégionales avec N-Myc amplifié. Sont aussi inclus les stades 3 N-Myc non amplifié, mais avec une histologie défavorable. La survie dans ce groupe est inférieure à 30%, malgré un traitement multimodal intensif.

Ce type de classification est relativement discriminante, dans sa capacité à identifier des patients avec des survies très différentes (figure 2.2).

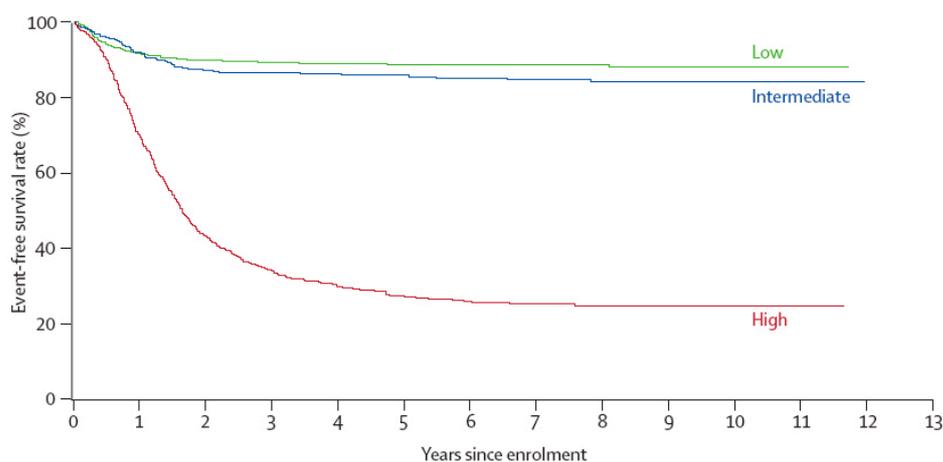


Figure 2.2: Survie sans événement des patients du POG, CCG, et COG entre 1986 et 2001 en fonction du groupe de risque POG/CCG<sup>[87]</sup>

## Projet de Classification INRG

Certains éléments de la future classification INRG sont encore en cours de discussion, et la version présentée *page suivante* est l'état d'avancement des travaux en mai 2007. Les variables retenues pour la stratification sont l'âge (avec une limite à 18 mois), le statut N-Myc, l'histologie, la ploïdie et la délétion 11q, qui définissent la constitution de quatre groupes de risque.

-Groupe **Low risk** : il regroupe **28%** des patients, avec une survie globale supérieure à 95%. Il inclut les tumeurs de type ganglioneurome, ganglioneuroblastome "intermixed" non stade 4, tous les stades I (L1) sans amplification de N-Myc et les 4s N-Myc non amplifié et sans 11q-LOH.

- Groupe **Intermediate risk** : il représente environ **27%** des patients, avec une survie globale supérieure à 90%, mais une survie sans évènement nettement plus faible que les "Low Risk", de l'ordre de 80%. La majeure partie de ce groupe est constituée de nourrissons inopérables (L2, <18 mois) et de nourrissons "M" sans facteur biologique défavorable.

- Groupe **High risk** : il regroupe **moins de 10%** des patients, avec des probabilités de survie globale assez hétérogènes mais surtout des EFS inférieures à 60%. Il inclut les stades I amplifiant N-Myc, et différents petits groupes de L2, et MS avec des facteurs biologiques défavorables.

- Groupe **Ultra-High risk** : il représente **plus de 35%** des patients, avec un pronostic très défavorable. Il est constitué des stades M de plus de 18 mois, et de toutes les tumeurs (sauf L1) avec amplification de N-Myc.

### Page suivante : Projet de Classification INRG : **Légendes**

This table is designed by letting INRG Stage L1 correspond to INSS Stage 1, and INRG Stage L2 to INSS Stages 2 and 3. This is correct for the majority of L1 and L2 patients. For a significant number of patients it is not correct, but it is still the best conversion assumption that can be done with the available data. INSS Stage 4S correspond to INRG Stage Ms, since patients in the age group from 12 to 18 months show greater similarity with INSS Stage 4S than with INSS Stage 4.

Explanations:

INPC Diagn = Diagnostic Category (Revised INPC)

1. = Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor)

2. = Ganglioneuroblastoma, intermixed (Schwannian stroma-rich)

3. = Ganglioneuroma, maturing subtype OR Ganglioneuroblastoma, well differentiated (Schwannian stroma-rich)

4. = Ganglioneuroblastoma, nodular (composite)

Unbal 11q = Unbalanced 11q LOH

Tumor grade: Diff.-ing: Abb. for: Ganglioneuroblastoma nodular, differentiating and Neuroblastoma, differentiating

P/U Diff.: Abb. for: Ganglioneuroblastoma nodular, poorly differentiated or undifferentiated and

Neuroblastoma, poorly differentiated or undifferentiated.

\*: means either P/U Diff. with normal 11q OR Diff.-ing with Unbalanced 11q LOH

Ploidy: H-D.: Hyperdiploid, D.: Diploid

n: Number of patients used for calculation of EFS and OS

Prop. of pts.: Proportion of patients, which is NOT based on n.

INRG Pre-Rx Group: INRG Pre-treatment Group.

- **Projet de classification INRG** (mai 2007) -

<b>INPC Diagn</b>	<b>INSS Stage</b>	<b>Age</b>	<b>MYCN status</b>	<b>Tumor grade</b>	<b>Unbal 11q</b>	<b>Ploidy</b>	<b>n</b>	<b>5-yr EFS ± SE</b>	<b>5-yr OS ± SE</b>	<b>Prop. of pts.(%)</b>	<b>INRG Stage</b>	<b>INRG Risk Group</b>
2or3	<b>1,2,3,4S</b>						162	97±2	98±2	<b>1.8</b>	L1/L2	A Low
1or4	<b>I</b>		NA				1556	93±1	98±1	<b>20.0</b>	L1	B Low
1or4	<b>I</b>		AMP				47	49±12	75±9	<b>0.6</b>	L1	H High
1or4	<b>2,3</b>	<18m	NA		No		176	83±5	97±2	<b>16.5</b>	L2	D Intermediate
1or4	<b>2,3</b>	<18m	NA		Yes		19	58±19	84±14	<b>1.8</b>	L2	I High
1or4	<b>2,3</b>	>18m	NA	Diff.-ing	No		18	80±16	100	<b>2.1</b>	L2	E Intermediate
1or4	<b>2,3</b>	>18m	NA	P/U Diff.*	Yes*		49	61±11	73±11	<b>5.8</b>	L2	J High
1or4	<b>2,3</b>	>18m	AMP				255	47±4	51±4	<b>3.5</b>	L2	N U-High
1or4	<b>4S</b>		NA		No		62	87±7	97±4	<b>6.4</b>	Ms	C Low
1or4	<b>4S</b>		NA		Yes		8	38±30	63±38	<b>0.8</b>	Ms	K High
1or4	<b>4S</b>		AMP				47	41±10	45±9	<b>0.7</b>	Ms	Q U-High
1,2,3,4	<b>4</b>	<18m	NA			H-D	254	85±3	93±2	<b>6.4</b>	M	F Intermediate
1,2,3,4	<b>4</b>	<18m	NA			D	73	71±3	79±9	<b>1.8</b>	M	G Intermediate
1,2,3,4	<b>4</b>	<18m	AMP				241	26±4	29±4	<b>3.7</b>	M	O U-High
1,2,3,4	<b>4</b>	>18m					2406	23±1	31±1	<b>28.2</b>	M	P U-High

## 2.2 – Stratégies thérapeutiques

### **Neuroblastomes du nourrisson**

Les neuroblastomes du nourrisson sont représentés essentiellement par des tumeurs de bas risque, souvent localisées, sans amplification de N-Myc ni facteur biologique défavorable. On y ajoute les nourrissons avec un neuroblastome 4s. La stratégie thérapeutique chez ces enfants a évolué ces dernières années, dans le sens d'une désescalade thérapeutique.

*Neuroblastome localisé du nourrisson* : Le bénéfice d'une chimiothérapie comme traitement adjuvant après chirurgie dans les neuroblastomes localisés du nourrisson, même après chirurgie incomplète, est devenu de plus en plus controversé <sup>[91]</sup>. Des études datant d'une vingtaine d'années montraient déjà que plus de 90% des nourrissons avec un neuroblastome INSS I et 2A étaient guéris après chirurgie, sans nécessité d'un traitement cytotoxique complémentaire <sup>[28,37,93,104,105]</sup>. Le traitement des tumeurs localisées inopérables repose sur une chimiothérapie néo-adjuvante d'intensité variable <sup>[17,123]</sup>, mais sans bénéfice démontré d'un traitement postopératoire chez les nourrissons <sup>[42]</sup>. Un petit sous-groupe de nourrissons a un pronostic défavorable malgré la chimiothérapie. Ce groupe est essentiellement déterminé par l'amplification de N-Myc : dans l'étude des neuroblastomes localisés SFOP NBL90, parmi 115 nourrissons avec N-Myc évaluable, 6 présentaient une amplification dont 5/6 sont décédés <sup>[122]</sup>. D'autres caractéristiques biologiques péjoratives sont à rattacher à ce sous-groupe, en particulier la diploïdie, l'histologie défavorable, et la délétion du 11q.

*Neuroblastome métastatique* : Les nourrissons avec un neuroblastome stade 4s ont globalement un pronostic excellent. La principale difficulté chez ces enfants est l'indication à une chimiothérapie en cas de mauvaise tolérance <sup>[59,101]</sup>. Les neuroblastomes métastatique stade 4 sont rares. La encore, leur pronostic est largement dépendant des facteurs biologiques.

### ***L'étude SIOPEN des nourrissons (Infant Neuroblastoma Study)***

L'étude européenne des nourrissons (2000-2003) a évalué une stratégie basée sur l'évaluation de l'opérabilité, la présence de signes cliniques de mauvaise tolérance (signes neurologiques de compression dans les tumeurs en sabliers, signes de mauvaise tolérance d'un neuroblastome 4s) et l'amplification de N-Myc.

La proportion de tumeurs amplifiant N-Myc est faible dans cette population (8,6%), variant de 3,5% (tumeurs localisées) à 8% dans les stades 4s et 33% dans les stades 4.

Le bras INES 99.1 (données non publiées) évaluait la stratégie française du NBL94 à l'échelle européenne, dans les neuroblastomes inopérables du nourrisson, avec une chimiothérapie première désescaladée associant cyclophosphamide + vincristine (CV), puis Carboplatine-VPI6 et CAdO en cas d'échec<sup>[121]</sup>. Dans cette étude (n=97), un tiers des patients n'ont reçu que du CV, et deux tiers n'ont pas reçu d'anthracyclines. La survie globale dans ce sous-groupe est de 100% et l'EFS de 93% à 2 ans.

L'étude européenne INES 99.2 (données non publiées) avait pour objectif d'évaluer une approche limitant l'utilisation de chimiothérapie semi intensive (carboplatine-VPI6) aux enfants présentant une mauvaise tolérance (score de Philadelphie) dans les neuroblastomes 4s n'amplifiant pas N-Myc. Pour 133 enfants inclus, elle montre une survie globale de 97% à 2 ans. Cinquante-deux enfants (40%) n'ont pas nécessité de chimiothérapie.

Le sous-groupe avec amplification de N-Myc (bras INES 99.4) conserve par contre un mauvais pronostic malgré une chimiothérapie associant Carbo-VP et CAdO, chirurgie, intensification, et radiothérapie, et nécessite probablement un traitement plus intensif.

### ***Etude Observationnelle***

Si les programmes de dépistage développés au Japon, en Amérique du Nord, en Allemagne ou en région Rhône-Alpes ont échoué à réduire la mortalité globale du neuroblastome et l'incidence des tumeurs aux caractéristiques défavorables<sup>[127,147,152]</sup>, ils ont permis une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de certaines tumeurs. Les neuroblastomes localisés du nourrisson issus du dépistage ont montré un potentiel de régression spontanée important<sup>[102]</sup>, ce qui donne des arguments pour chercher à évaluer des stratégies non-interventionnelles. Le GPOH a ainsi montré parmi des neuroblastomes localisés inopérables de moins de 1 an un taux important (44/93) de

régressions spontanées totales ou partielles, en dehors de tout traitement<sup>[158]</sup>, faisant du traitement observationnel une alternative crédible dans le traitement des tumeurs localisées présentant des facteurs de risques chirurgicaux.

Au total, la prise en charge des neuroblastomes des nourrissons est actuellement en pleine mutation en Europe. Les neuroblastomes localisés ne nécessitent probablement aucun traitement complémentaire après la chirurgie, même si elle est incomplète, sauf si ils présentent des caractéristiques biologiques défavorables (N-Myc, diploïdie, 11qLOH, histopronostic défavorable). Les tumeurs inopérables au diagnostic deviennent souvent résécables après une chimiothérapie graduellement adaptée à la réponse. Les neuroblastomes métastatiques 4s, en l'absence de signes biologiques défavorables, ne demandent de traitement systémique qu'en cas de signes menaçant de mauvaise tolérance<sup>[59]</sup> (Score de Philadelphie, 8.4). La place du traitement observationnel, que ce soit dans les neuroblastomes néonataux, ou dans les tumeurs localisées où persistent des facteurs de risque chirurgicaux après chimiothérapie, reste à préciser.

## ***Neuroblastomes de haut risque***

Sous ce terme sont regroupés des tumeurs localisées avec des facteurs biologiques défavorables et les neuroblastomes de stade 4 après 18 mois. La stratégie thérapeutique est complexe, faisant intervenir une phase d'induction par chimiothérapie intensive et chirurgie de la tumeur primitive, une consolidation par un traitement myélo-ablatif (chimiothérapie à haute dose ou ICT, puis autogreffe de moelle purgée ou non), puis un traitement de la maladie résiduelle minime par un traitement d'entretien (acide 13-cis rétinoïque) <sup>[26,54-56,94,120]</sup>. Les protocoles européens actuels évaluent l'intérêt d'un traitement d'induction court et intense, et le type de chimiothérapie haute dose de consolidation optimale. La survie globale reste assez médiocre (de l'ordre de 30%) et surtout, 20% des enfants toujours en RC à 5 ans vont rechuter.

La place de la chirurgie est probablement différente selon qu'il s'agisse de tumeurs localisées de haut risque ou d'une maladie métastatique, et est discutée dans le chapitre suivant.

## 2.3 – Place de la chirurgie

### **Neuroblastomes de bas risque**

Dans ce groupe sont inclus des neuroblastomes localisés, présentant ou non des facteurs de risque chirurgicaux (i.e “opérables” ou “inopérables”), et des neuroblastomes du nourrisson (localisés ou métastatiques). Il regroupent les tumeurs tombant dans les groupes de risques de “A” à “G” de la nouvelle classification INRG. De façon notable, les tumeurs localisées inopérables (L2) présentant des critères biologiques défavorables (11q-LOH, histologie) en sont exclues.

L’analyse des paramètres morphologiques et la reconnaissance de facteurs de risques chirurgicaux est un élément majeur de la décision chirurgicale. L’évaluation préopératoire des facteurs de risques chirurgicaux a été mise en place de façon à éviter d’une part des procédures agressives à haut risque de complications post-opératoires, d’autre part des interventions à haut risque d’exérèse incomplète.

Il est admis que ne doivent être opérées d’emblée que des tumeurs localisées, dont on peut prévoir à la fois que l’exérèse pourra être complète ET que cette résection pourra se faire sans exérèse d’organes de voisinage et sans atteinte significative des structures adjacentes. Parmi d’autres, l’étude européenne LNESGI a montré que chez des enfants opérés d’emblée, les complications chirurgicales sont plus fréquentes lorsqu’il existe des facteurs de risques chirurgicaux, et que la chirurgie a moins de chances d’être complète <sup>[96]</sup>. On ne sera pas étonné que parmi 449 enfants opérés d’emblée d’un neuroblastome localisé, la proportion de résidu macroscopique était 4 fois plus élevée en cas de présence de facteurs de risque (34/123, 28%) qu’en leur absence (23/326, 7%) <sup>[21]</sup>. L’administration d’une chimiothérapie néo-adjuvante permet de réduire l’incidence des complications chirurgicales <sup>[21]</sup> et d’améliorer l’opérabilité, permettant de réaliser une exérèse complète dans un nombre significatif de cas de tumeurs initialement inopérables <sup>[41,42,123]</sup>.

### ***Étendue de l'exérèse et risques de séquelles***

Le risque de complications est très variable selon la localisation et le volume de la tumeur. Le principal risque induit par une chirurgie large d'un neuroblastome abdominal étendu est avant tout vasculaire. Parmi les neuroblastomes latéraux, les tumeurs surrenaliennes peuvent entrer en contact avec le pédicule rénal, et la principale difficulté sera la conservation rénale. Même lorsqu'elle est possible, la dissection peut être responsable d'un spasme (peropératoire ou différé) à l'origine d'une ischémie parfois irréversible<sup>[107]</sup>. Les problèmes de spasmes vasculaires seraient plus fréquents chez les nourrissons<sup>[68]</sup>. Parmi les neuroblastomes médians, développés dans le système sympathique péri-vasculaire, ce sont les branches à destinée viscérale qui sont englobées par la tumeur. Une variété rare de neuroblastome est développée à l'origine de l'artère mésentérique inférieure, et ne pose pas de problème de suppléance en cas de section du tronc artériel<sup>[111]</sup>. Les tumeurs développées autour de l'origine de la mésentérique supérieure et du tronc coeliaque peuvent par contre poser de grandes difficultés techniques. Elles peuvent justifier d'une exérèse en plusieurs temps, afin de limiter le risque de spasme vasculaire. Une complication fréquente est l'apparition d'une diarrhée motrice, qui peut éventuellement persister plusieurs années<sup>[72]</sup>.

Les neuroblastomes thoraciques exposent rarement à des problèmes vasculaires. Les principales séquelles sont ostéo-articulaires, par un effet conjugué de la déformation vertébrale induite par la tumeur, des séquelles de la chirurgie costo-vertébrale, et le cas échéant comme séquelle d'une laminectomie étendue. Les complications neurologiques médullaires d'origine ischémique, bien que théoriques, semblent rarement rapportées dans la littérature. Dans les tumeurs développées à la jonction cervico-thoracique, au niveau du ganglion stellaire, le risque de syndrome de Claude-Bernard-Horner est quasi-constant.

Les neuroblastomes pelviens exposent avant tout à des séquelles neurologiques du fait de leur localisation à la face antérieure des trous sacrés. Les signes de souffrance neurologique sont fréquents au diagnostic, et le risque de majoration par une chirurgie extensive est évident. Les risques sont ceux d'un déficit radiculaire ou tronculaire avec une monoplégie d'un membre inférieur, et surtout d'une vessie neurologique, au pronostic redoutable à long terme.

Au-delà du risque de complications chirurgicales responsables de séquelles se pose le problème de l'exérèse d'organe planifiée. Les recommandations thérapeutiques de différents protocoles européens ou nord-américain sont unanimes pour contre-indiquer une chirurgie première dans une tumeur localisée quand une chirurgie agressive est probable et qu'il est possible de réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante. Par contre, il faut certainement souligner qu'une néphrectomie est licite après chimiothérapie, lorsqu'elle permet de réaliser une exérèse complète. De la même façon, une spléno-pancréatectomie caudale, une hépatectomie limitée ou une cystectomie partielle sont tout à fait envisageables après chimiothérapie, si cela permet d'obtenir une résection macroscopiquement complète.

L'objectif de l'intervention reste une exérèse complète, à mettre en balance avec la gravité potentielle des séquelles prévisibles. La décision doit être prise dans le contexte global des autres éléments pronostiques (biologie, âge, localisation de la tumeur primitive).

### ***Neuroblastomes localisés L1***

Dans les tumeurs localisées ne présentant pas de facteurs de risques chirurgicaux, l'objectif de la chirurgie doit être une exérèse complète. En l'absence de facteur biologique défavorable (mais on est là dans le sous-groupe de "bas risque"), la chirurgie est le seul traitement. L'existence d'un résidu microscopique n'a pas d'influence sur la survie, qui de toutes façons approche 100%<sup>[50,73,93,113]</sup>.

### ***Neuroblastomes localisés L2***

« La résection d'un neuroblastome localisé doit être la plus complète possible, avec le moins de risques possible. » C'est dans le cas des neuroblastomes « inopérables », et en particulier lorsque persistent des facteurs de risque chirurgicaux après traitement préopératoire, que le dilemme est le plus évident. De l'expérience chirurgicale et de la lecture de la liste des « facteurs de risques définis par l'imagerie » (IDRF page 10), on peut considérer que le risque chirurgical est en général soit celui d'une exérèse incomplète, soit celui de séquelles, mais beaucoup plus rarement des deux.

Il apparaît dans la quasi-totalité des études publiées que la qualité de l'exérèse influence la survie.

Il y a plus de 20 ans, JN LeTourneau montrait le bénéfice d'une résection tumorale complète en termes de survie dans une série de neuroblastomes localisés et métastatiques<sup>[79]</sup>.

H Rubie pour la SFOP a rapporté en 1997 les résultats des 316 neuroblastomes localisés inclus dans l'étude NB90, pour lesquels il retrouvait un bénéfice significatif d'une exérèse complète sur la survie<sup>[122]</sup>: Parmi ces enfants, 130 (59%) avaient été traités par chimiothérapie première. La survie sans événement après exérèse complète et après résidu macroscopique étaient de 88% et 77% respectivement ( $p=.02$ ).

En 1996, MR Powis et K Holmes à Londres, rapportent les résultats de 202 neuroblastomes de stade III (Evans) enregistrés dans l'European Neuroblastoma Study Group entre 1982 et 1992<sup>[119]</sup>. Parmi 123 enfants évaluables, ils montraient une tendance à une meilleure survie en cas d'exérèse macroscopiquement complète (74% vs 59%,  $p=.11$ ), différence encore plus marquée en cas d'exérèse microscopiquement complète (89% vs 58%,  $p=.003$ ). Aucune donnée biologique n'est disponible dans cette étude. De façon très intéressante, la différence au bénéfice d'une chirurgie complète était encore plus marquée dans le sous-groupe des plus de un an, et dans les localisations abdominales.

Le Pediatric Oncology Group (POG) a analysé en 1997 le taux de survie sans événement (EFS) à 2 ans de 49 patients de plus 1 an avec un neuroblastome de stade 2B ou 3 avec biologie favorable<sup>[146]</sup>. L'EFS à 2 ans pour 21 enfants dont la tumeur a été totalement enlevée au diagnostic (15 stade 2B, 6 stades 3) était de 85% comparée à 70% pour les 28 enfants avec une exérèse incomplète (5 stades 2B, 23 stades 3). Tous les enfants avaient reçu une chimiothérapie intensive (association de Vincristine, Cisplatine, Etoposide, Cyclophosphamide +/- Doxorubicine ou Carboplatine) et une radiothérapie pour ceux avec une maladie résiduelle persistante après leur deuxième opération.

Ces publications recourent les conclusions des travaux du Children's Cancer Study Group (CCG). G. Haase rapportait en 1989 58 cas de neuroblastomes stade III, pour lesquels il avait observé un taux de survie de 77% pour les 26 patients dont l'exérèse avait été complète, comparée avec un taux de 28% pour les 32 avec une résection

incomplète<sup>[51]</sup>. Dans l'étude la plus récente du CCG, l'analyse de 136 patients dont la résection tumorale était complète était aussi associée avec une meilleure survie (86% vs 56%)<sup>[50]</sup>. Les travaux du CCG montrent également que l'effet de la qualité de l'exérèse est indépendant d'autres facteurs pronostiques comme l'âge, l'histologie selon Shimada, ou l'amplification de N-Myc<sup>[49-51]</sup>. Les différences observées ne reflèteraient donc pas une meilleure opérabilité de certains neuroblastomes, mais une authentique influence de l'étendue de l'exérèse.

Une analyse rétrospective plus récente, colligeant les 2251 cas allemands de neuroblastomes traités entre 1979 et 1999 parvenait aux mêmes conclusions : parmi les neuroblastomes localisés, les stades 3, et particulièrement ceux de plus de un an, sont ceux qui tirent le plus bénéfice d'une exérèse chirurgicale complète<sup>[151]</sup>.

L'étude européenne LNSEGI a enregistré les neuroblastomes localisés de stade INSS I à 3 opérés d'emblée entre 1995 et 1999. Elle montre une survie globale (OS) et une survie sans événement (EFS) significativement plus faibles en cas de résidu macroscopique, en particulier dans les neuroblastomes abdominaux (n=289) : OS et EFS respectivement de 82% et 71% en cas de résidu macroscopique (n=17/289), vs 92% et 94% avec un résidu micro, et 96% et 89% en cas d'exérèse complète (données non publiées). Il reste important de souligner que parmi les 17 enfants avec un résidu macroscopique abdominal, 13 présentaient des facteurs d'inopérabilité (mais avaient tout de même été opérés).

L'ensemble des données disponibles semble donc montrer un bénéfice d'une exérèse complète dans les neuroblastomes « loco-régionaux » inopérables au diagnostic (stade III de Evans, stade 3 INSS). Il est important de noter que très peu de données biologiques sont disponibles dans ces études un peu anciennes. Plusieurs études soulignent que le bénéfice d'une chirurgie agressive est d'autant plus important qu'il existe des facteurs de risque tels que l'âge ou une localisation clinique défavorable (abdomen). On peut extrapoler cette constatation aux neuroblastomes présentant des facteurs biologiques défavorables, qui bénéficieraient peut-être tout particulièrement d'une exérèse complète, sinon d'un traitement adjuvant. Cette notion est retrouvée avec les tumeurs amplifiant N-Myc, qui présentent un risque majeur de rechute locale (*cf infra*). Inversement, la qualité de l'exérèse est probablement secondaire chez les nourrissons, tout comme elle l'est dans les neuroblastomes localisés peu invasifs<sup>[93]</sup>.

### **Neuroblastomes localisés du nourrisson**

Il est démontré que les neuroblastomes favorables du nourrisson, en particulier ceux issus du dépistage, sont capables de régression spontanée <sup>[156,158]</sup>. En cas d'exérèse incomplète, le résidu tumoral est susceptible de régresser sans traitement complémentaire <sup>[60]</sup>. Dans une étude sur 36 neuroblastomes du nourrisson (dont 25 diagnostiqués par dépistage), Kaneko *et al.* montrent que les 22 enfants qui ont eu une exérèse incomplète sont vivants et en RC à distance, et concluent qu'une exérèse complète n'est pas indispensable dans cette population. Ils recommandent de ne pas réaliser de lymphadenectomie et de limiter les dissections vasculaires afin de limiter les risques de spasmes, plus fréquents chez les nourrissons <sup>[68]</sup>. Le groupe allemand a montré des résultats similaires avec l'absence d'influence de l'étendue de la résection initiale ou secondaire parmi 266 nourrissons avec une tumeur localisée sans amplification de N-Myc <sup>[141]</sup>.

Les nourrissons avec une tumeur localisée mais inopérable occupent donc une place à part dans la réflexion sur la stratégie thérapeutique. Chez ces enfants encore plus que les autres, il est fondamental de connaître la biologie tumorale avant de décider du timing et de l'étendue de la chirurgie. En l'absence d'amélioration des facteurs de risques chirurgicaux après chimiothérapie, (ou avant chimiothérapie ?), il peut y avoir une place pour un traitement observationnel dans les tumeurs les plus favorables, misant sur la possibilité de régression spontanée, de maturation, ou de diminution des facteurs de risque avec la croissance de l'enfant <sup>[158]</sup>.

### **Neuroblastomes stade 4s**

Il n'est pas certain qu'une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive soit indispensable chez les nourrissons avec un neuroblastome de stade 4s. Elle n'a en tout cas pas d'intérêt à la phase initiale. La question de la résection ne se pose pas non plus lorsque la tumeur régresse spontanément, ou parfois lorsque la tumeur primitive a été retirée lors de la biopsie initiale. Les données publiées sont contradictoires quant à l'intérêt de l'exérèse chirurgicale différée d'une tumeur primitive persistante <sup>[29,35,46,74,90]</sup>, avec toutefois des arguments pour penser que la chirurgie n'a pas d'impact majeur sur la

survie ou la rechute, et qu'elle ne devra être réalisée qu'en l'absence de risque chirurgical important.

C'est typiquement dans ce contexte où la justification même de la chirurgie est incertaine qu'il doit y avoir une place pour une diminution du poids de l'intervention et donc des techniques mini-invasives innovantes.

### **Quelle place pour une stratégie observationnelle ?**

On a souligné à plusieurs reprises les possibilités de régression spontanée d'une tumeur primitive ou d'un reliquat tumoral, en particulier chez les nourrissons. Les tumeurs diagnostiquées par le dosage systématique de catécholamines urinaires présentent habituellement des caractéristiques moléculaires favorables <sup>[108]</sup>, et sont particulièrement susceptibles de régression spontanée <sup>[66]</sup>. Des stratégies thérapeutiques non interventionnelles ont déjà été évaluées pour ces neuroblastomes issus du dépistage systématique <sup>[103,156]</sup>. Les neuroblastomes de diagnostic prénatal ont une signature moléculaire très comparable <sup>[157]</sup>, et peuvent probablement bénéficier d'approches thérapeutiques similaires <sup>[45]</sup>. Une surveillance simple avec indication à une chirurgie d'exérèse en cas de progression (ou de non régression après un certain délai) serait une stratégie possible, sous réserve d'avoir évalué au préalable le profil biologique de la tumeur <sup>[158]</sup>. C'est là que se discutera le bien fondé d'une approche observationnelle. Si il faut réaliser une biopsie chirurgicale de la tumeur pour s'assurer de l'absence de facteurs biologiques défavorables, et que cette tumeur est facilement réséquable, il devient moins justifiable de la laisser en place. La place d'une exérèse laparoscopique qui permettrait d'obtenir du matériel tumoral, de guérir définitivement l'enfant, avec une morbidité acceptable est à évaluer dans cette indication.

### **Neuroblastomes de haut risque**

Sous ce vocable sont regroupés les neuroblastomes de stade 4 des plus de 12 ou 18 mois, mais aussi des tumeurs localisées présentant des facteurs biologiques défavorables. Les objectifs de la chirurgie sont probablement différents selon les cas.

### ***Neuroblastomes localisés amplifiant N-Myc***

L'amplification de N-Myc avec une tumeur localisée est une situation rare, représentant environ 4% des neuroblastomes, mais avec un pronostic particulièrement défavorable. L'amplification de N-Myc est un facteur extrêmement péjoratif, qui s'accompagne d'un risque élevé de rechute locale [17,122]. Von Schweinitz montre que parmi 41 neuroblastomes localisés avec N-Myc amplifié, ceux qui ont bénéficié d'une exérèse complète ont un pronostic sensiblement meilleur que les autres [152], et recommande donc aujourd'hui une chirurgie agressive en cas de N-Myc amplifié. K. Matthay et le CCG montrait parmi des tumeurs stade III avec une biologie défavorable une survie améliorée lorsque la résection était complète [92]. Plus récemment, le même groupe rapportait 77 neuroblastomes INSS 3 avec un/plusieurs facteurs biologiques défavorables, pour lesquels l'étendue de la chirurgie n'influençait pas la survie [1]. Il est possible que cette différence s'explique par le recours à l'irradiation postopératoire du volume de la tumeur primitive devenue systématique, et qui en participant au contrôle local contribue à diminuer l'impact de la chirurgie.

### ***Neuroblastomes stade 4***

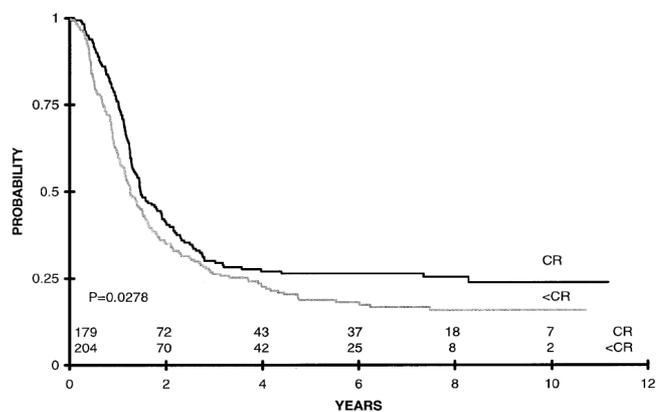
Il s'agit d'une maladie systémique, pour laquelle l'impact du traitement local est controversé. S'il semble clair que c'est avant tout le contrôle de la maladie métastatique qui fait le pronostic des neuroblastomes stade 4, l'étendue de la résection chirurgicale pourrait avoir un impact sur le risque de rechute locale. Indépendamment de cela, après un traitement d'induction qui a pour but d'éradiquer la maladie métastatique, une exérèse complète de la tumeur primitive est cohérente avec l'objectif général de diminuer au maximum le nombre de cellules tumorales susceptibles de développer des résistances aux drogues. De nombreuses publications évaluent l'influence de la qualité de l'exérèse sur la survie, avec des résultats contradictoires.

Parmi les études publiées dans les années 1980 et 90, une majorité tendait à montrer qu'une chirurgie complète diminuait le risque de récurrence locale [77], même si l'intérêt objectif d'une chirurgie agressive était remis en cause par quelques uns [69,72].

Tsuchida a rapporté en 1992 une série de 92 enfants avec un neuroblastome stade 4. Une résection complète avait été possible dans 80% des cas. L'étendue de l'exérèse influençait la survie, avec un risque de rechute locale plus élevé en cas de chirurgie incomplète [149]. Plusieurs autres études ont montré un lien entre une exérèse incomplète de la tumeur primitive et un moins bon pronostic [7,31,49,76,77,100,116,145]. En 2004, LaQuaglia et al. ont rapporté l'expérience monocentrique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [77]. Parmi 141 neuroblastomes stade 4 traités au fil des protocoles successifs entre 1979 et 2002, ils retrouvent un taux de résection complète de 73% et un fort impact sur la survie globale et le risque de récurrence locale. D'une manière générale, si l'on observe que des tumeurs stade 4 qui n'ont eu qu'une biopsie ont une survie inférieure à celles partiellement ou totalement réséquées, on ne sait pas si cela ne reflète pas seulement une moins bonne résécabilité des tumeurs les plus biologiquement défavorables [55].

On peut penser que ce n'est pas la chirurgie, mais le recours à des chimiothérapies intensives qui a contribué à améliorer (un peu) le pronostic de ces malades. On relève que peu d'études évaluent les résultats à long terme des stratégies intensives actuelles, et que l'effet possible d'une chirurgie complète s'efface peut-être devant l'impact de l'intensification thérapeutique. Dans une étude rétrospective sur 20 ans (1979-1999), Von Schweinitz et al. montrent un bénéfice d'une chirurgie complète dans les neuroblastomes stade 4, avec une EFS à 5% après une biopsie seule, 12% après une exérèse partielle, et 22% après une résection complète, mais montrent également que cet effet s'efface après 1990 avec l'introduction d'une chimiothérapie intensive de consolidation [151].

Le groupe du CCG a rapporté les résultats chirurgicaux des malades de haut-risque, traités selon un schéma comparable aux stratégies thérapeutiques actuelles par chimiothérapie d'induction, chirurgie, radiothérapie de la tumeur primitive, et chimiothérapie intensive de



Courbes EFS de Kaplan-Meier de neuroblastomes stade 4 selon l'étendue de la résection : Exérèse complète (CR, n=179) vs incomplète (<CR, n=204). p=0.0278 in [1]

consolidation <sup>[1]</sup>. Cette étude incluait 449 stade 4, et 73% des enfants inclus avaient pu bénéficier d'une chirurgie complète ou subtotale (<5% résidu macroscopique). On observait une EFS un peu supérieure après chirurgie complète (26% vs 19%,  $p=0.0278$ ), sans impact significatif sur la survie globale.

Castel et al. ont rapporté l'expérience espagnole de 98 neuroblastomes stade 4 traités entre 1992 et 1999 <sup>[18]</sup>. Soixante enfants ont pu bénéficier d'une résection totale ou subtotale, et 74% ont reçu un traitement de consolidation myéloablatif. L'étendue de la chirurgie n'influait pas la survie dans cette série, qui est remarquable par son taux assez faible de rechutes locales (16%). Une série comparable de 76 neuroblastomes de haut risque (69 stade 4) montre un excellent contrôle de la maladie locale par une approche combinant chirurgie et radiothérapie, se traduisant par une EFS de 57%, et justifiant selon les auteurs une stratégie locale agressive <sup>[150]</sup>. Enfin, Browne et al. montrent dans une cohorte de 30 patients (traités par chimiothérapie intensive, chirurgie, et irradiation) une meilleure EFS parmi les 63% d'enfants ayant bénéficié d'une chirurgie complète, sans impact sur la survie globale ni surtout sur le risque de rechute locale, et concluent qu'avec l'augmentation de l'intensité des traitements des neuroblastomes de haut-risque, une chirurgie d'exérèse large éventuellement risquée ne se justifie pas <sup>[14]</sup>.

Une des contraintes de la chirurgie est certainement de ne pas retarder le traitement post-opératoire <sup>[55]</sup>. Actuellement, un traitement de consolidation myélo-ablatif est réalisé après le traitement d'induction et la chirurgie. Il semble essentiel de ne pas retarder cette chimiothérapie intensive. La chirurgie mini-invasive, si elle permet une exérèse chirurgicale comparable à la chirurgie ouverte, est probablement une approche qui peut contribuer à minimiser l'impact de la chirurgie et à garantir une reprise rapide du programme thérapeutique. Elle est éventuellement indiquée dans des cas sélectionnés où la tumeur primitive ne présente pas de facteurs de risques chirurgicaux majeurs

**A**u total, on perçoit que la place de la chirurgie dans le traitement du neuroblastome est variable selon les modes de présentation de cette maladie très hétérogène. Si l'objectif de la chirurgie est assez univoque (l'exérèse si possible macroscopiquement complète de la tumeur primitive), le « coût acceptable » est en revanche complexe à appréhender. Les neuroblastomes localisés requièrent une résection complète, éventuellement facilitée par un traitement médical initial. « L'agressivité » de la chirurgie est à moduler en fonction des autres facteurs de risque tumoraux, mais aussi du type de risque en jeu. La balance entre l'étendue de la résection et l'atteinte des structures avoisinantes fait intervenir de multiples paramètres.

Nous avons étudié (Partie 3) une localisation particulière de neuroblastome localisé (neuroblastome pelvien), pour laquelle les risques de séquelles fonctionnelles d'une exérèse élargie sont majeurs, mais qui paradoxalement est une localisation de bon pronostic comparée aux autres localisations rétropéritonéales abdominales.

A l'opposé des situations où la chirurgie de la tumeur primitive est complexe et où le bénéfice d'une résection complète est à mettre en balance avec les risques de séquelles, il existe des situations où la résection de la tumeur primitive ne posera à l'évidence pas de problèmes techniques. C'est dans ces cas que des approches dites « mini-invasives » peuvent contribuer à diminuer le poids de la chirurgie. Nous étudions l'apport d'une approche chirurgicale laparoscopique dans certaines indications de neuroblastomes abdominaux (Parties 4 et 5).

Ce travail a fait l'objet d'une soutenance devant le jury du DIU d'oncologie pédiatrique, puis d'une publication dans le **Journal of Clinical Oncology** en mai 2004 (article complet en Annexe 7.5), sous la référence :

Localized pelvic neuroblastoma. : excellent survival and low morbidity with tailored therapy. The 10-year experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP).

MD LECLAIR, O HARTMANN, Y HELOURY, L FOURCADE, A LAPRIE, F MECHINAUD, C MUNZER, H RUBIE. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1689-95

VOLUME 22 · NUMBER 9 · MAY 1 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Localized Pelvic Neuroblastoma: Excellent Survival and Low Morbidity With Tailored Therapy—The 10-Year Experience of the French Society of Pediatric Oncology

Marc-David Leclair, Olivier Hartmann, Yves Heloury, Laurent Fourcade, Anne Laprie, Françoise Mechinaud, Caroline Munzer, and Herve Rubie

### A B S T R A C T

#### Purpose

To assess the results and morbidity of treatment of children with localized pelvic neuroblastoma (NB).

#### Patients and Methods

All consecutive cases of localized pelvic NB registered in the French multicenter prospective studies NBL90 and NBL94 between 1990 and 1999 were reviewed. Resectability was decided on the basis of clinical and radiologic evaluation. In unresectable tumors, primary chemotherapy (combinations of carboplatin-etoposide and vincristine-cyclophosphamide-doxorubicine) was administered before surgery.

#### Results

Forty-seven children (with 26 resectable tumors and 21 unresectable) were included in this study. At the end of treatment, 31 children were in complete remission (66%). Long-term neurologic sequelae were observed in seven patients (15%), directly attributable to surgery in three cases. After a median follow-up of 48 months (range, 13 to 129 months), 44 patients are alive. Six children experienced local relapse; four of these children achieved subsequent remission. The projected overall survival and event-free survival (EFS) rates at 5 years are, respectively,  $93\% \pm 4\%$  and  $84\% \pm 5\%$ . Survival of children treated with preoperative chemotherapy are similar to those treated by primary surgery (80% and 88% respectively). The extent of surgical resection seemed to have no influence on the outcome (EFS rates 76% and 89% in case of gross residue and complete resection or microscopic residue, respectively).

#### Conclusion

Our data confirm the excellent survival of localized pelvic NBs. Considering the efficacy of preoperative chemotherapy, patients with pelvic NB should be carefully screened for primary surgery. The risk of neurologic impairment during radical excision should be balanced with the good survival of children with minimal residual disease.

*J Clin Oncol* 22:1689-1695. © 2004 by American Society of Clinical Oncology

From the Service de Chirurgie Infantile and Service d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, Nantes; Département de Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif; Service de Chirurgie Pédiatrique, CHRU Dupuytren, Limoges; Département de Radiothérapie, Institut Gustave Regaud; and Unité d'Héματο-oncologie, Hôpital des enfants, Toulouse, France.

Submitted April 8, 2003; accepted February 23, 2004.

Supported by the Association for Cancer Research and the Clinical Research Program of the French Ministry of Health (grant No. [3]95-06-N).

Presented in part at the 13th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Urology, April 2002, Budapest, Hungary.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

Address reprint requests to Marc-David Leclair, MD, Service de Chirurgie Infantile, Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, 44093 Nantes Cedex 01, France; e-mail: marc-david.leclair@chu-nantes.fr.

**L**e neuroblastome est la tumeur solide extra-cérébrale la plus fréquente chez l'enfant de moins de 5 ans [5]. C'est une tumeur embryonnaire développée à partir de cellules dérivées des crêtes neurales, au niveau de la médullosurrénale et des chaînes sympathiques para-spinales. Le neuroblastome peut donc s'observer dans de nombreuses localisations, avec une fréquence variable : localisation cervicale (< 5 %), thoracique (20 %), abdominale (70 %), ou pelvienne (5 %). La localisation pelvienne est donc une localisation rare, réputée de bon pronostic [27,42,122], mais qui pose des problèmes spécifiques. L'exérèse chirurgicale d'une tumeur pelvienne peut être techniquement difficile, alors que la qualité de l'exérèse est probablement un facteur pronostique important dans le traitement des neuroblastomes localisés [51,79,106]. Pourtant, l'exérèse chirurgicale d'une tumeur pelvienne peut générer des séquelles fonctionnelles majeures affectant de façon importante la qualité de vie des survivants.

Le but de ce travail était d'évaluer les modalités et les résultats de la prise en charge des neuroblastomes pelviens localisés traités dans les centres investigateurs de la Société Française des Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE) entre 1990 et 1999.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **Population de patients**

Ce travail regroupe les enfants traités consécutivement pour un neuroblastome pelvien localisé dans un des centres investigateurs de la SFCE et enregistrés dans les études NBL 90 (1990-1994) ou NBL 94 (1995-1999). Ces deux études prospectives prévoyaient l'inclusion de tous les cas consécutifs de neuroblastomes survenant chez des enfants de 0 à 16 ans (20 ans dans le NBL 94) non préalablement traités, après obtention d'un consentement éclairé.

Pour ce travail ont été retenus après analyse de la base de donnée les neuroblastomes de localisation pelvienne (présentant éventuellement un prolongement intra-abdominal), en excluant les neuroblastomes abdominaux avec prolongement endo-pelvien régressant sous chimiothérapie.

## **Bilan initial**

La tumeur primitive était évaluée par une échographie avec mensuration des 3 dimensions, et par un examen tomodensitométrique (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM), ainsi qu'une scintigraphie à la <sup>131</sup>métaiodobenzylguanidine (MIBG) systématique [95]. Le bilan d'imagerie précisait les rapports avec les structures vasculaires (extension au carrefour iliaque) et viscérales, l'atteinte ou le dépassement de la ligne médiane, l'extension intra-abdominale, le franchissement de la grande échancrure sciatique, l'envahissement des forams intervertébraux, et l'existence d'un prolongement intra-canalair « en sablier ». Le volume tumoral était évalué en fonction du produit des 3 dimensions ( $d_1 \times d_2 \times d_3 \times 0,523$ ).

Le bilan d'extension comportait une scintigraphie à la MIBG, une scintigraphie osseuse au Tc<sup>99</sup> en cas d'absence de fixation de la tumeur primitive à la MIBG, des radiographies du squelette complet chez les nourrissons (NBL90), une radiographie de thorax de face (NBL 94), et une évaluation de l'envahissement ostéo-médullaire avec au moins 4 sites de myélogramme et 2 biopsies ostéo-médullaires.

Ce bilan initial était complété par une étude de l'excrétion urinaire des catécholamines [6] (acides homovanillique (HVA), vanillylmandélique (VMA) et dopamine) rapportés à la concentration de créatinine, ainsi que des concentrations sériques de lactate déshydrogénase [138] (LDH), ferritine [53].

Le diagnostic de neuroblastome devait systématiquement être confirmé par l'histologie [136] (à l'examen anatomo-pathologique de la pièce en cas de chirurgie première ou après biopsie en cas de tumeur inopérable) ; les ganglioneuromes matures étaient exclus de l'étude. La recherche de l'amplification de l'oncogène N-Myc [134] (NMA) était recommandée, voire nécessaire dans certains cas (décisionnelle dans NBL94, enfants de moins de 1 an dans NBL90) ; NMA était défini par la présence d'au moins 10 copies de N-Myc par génome haploïde. L'analyse d'autres facteurs biologiques tumoraux comme la ploïdie (DNA-index) ou la recherche d'une délétion du bras court du chromosome 1 (1p-LOH) étaient optionnelles.

## **Chirurgie**

Une concertation entre chirurgiens pédiatres, oncologues et radiologues visait à établir l'opérabilité de la lésion, sur les bases d'une évaluation du tableau clinique et du bilan d'imagerie. Tout neuroblastome dont l'exérèse pouvait entraîner de façon prévisible des complications per- ou post-opératoires graves (hémorragiques, neurologiques) ou un sacrifice d'organe important devait être considéré comme inopérable et bénéficier d'une chimiothérapie pré-opératoire ; de manière plus générale, toute tumeur dont on pouvait prévoir que l'exérèse serait macroscopiquement incomplète en raison de sa taille, de sa

structure, de sa localisation (tumeur médiane, tumeur en sablier) ou de ses rapports vasculaires (pédicule artériel iliaque interne) était réputée inopérable. Des recommandations étaient diffusées auprès des centres participants : l'intervention devait être réalisée par des équipes chirurgicales et anesthésiques rompues à la chirurgie oncologique pédiatrique ; un compte-rendu opératoire détaillé devait être rédigé, mentionnant de façon exhaustive les constatations per-opératoires concernant l'extension loco-régionale, l'examen du lit tumoral, et la réalisation de biopsies ganglionnaires systématiques.

Le stade post-chirurgical de la maladie, prenant en compte la qualité de l'exérèse et l'envahissement ganglionnaire à l'analyse histologique, était défini selon la classification pTNM<sup>[2]</sup> et la classification de l'International Neuroblastoma Staging System<sup>[11]</sup> (INSS) (cf Annexe 7.2). Dans le cas particulier des enfants inclus dans l'étude NBL 90 où la classification INSS n'était prévue que pour les tumeurs opérées d'emblée, une extrapolation du stade INSS a été réalisée *a posteriori* pour les tumeurs inopérables, à partir de l'analyse des données présentes dans les comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique.

## **Chimiothérapie**

**Etude NBL 90** : Deux combinaisons de drogues étaient utilisées<sup>[122,123]</sup>:

- Carboplatine + Etoposide (CE) associant carboplatine (600mg/m<sup>2</sup> sur 3 jours) et etoposide (450mg/m<sup>2</sup>) sur 3 jours.
- Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine (CAAdO) : cyclophosphamide (1,5g/m<sup>2</sup> sur 5 jours), doxorubicine (60mg/m<sup>2</sup> à J5), et vincristine (1,5mg/m<sup>2</sup> à J1 et J5).

Tous les enfants avec un neuroblastome localisé inopérable recevaient 2 cures de chaque association avant la chirurgie d'exérèse. Au maximum, 3 cures de chaque combinaison étaient administrées, limitant la dose totale de cyclophosphamide à 4,5g/m<sup>2</sup> et de doxorubicine à 180mg/m<sup>2</sup>. Les doses étaient réduites de 30 à 50 % chez les enfants de moins de 1 an et chez les moins de 10kg. Le délai entre le J1 de deux cures était de 21 jours (sauf 28 jours dans le sens CE-CAAdO).

Chez les enfants de plus de 1 an, une chimiothérapie post-opératoire était indiquée en cas de résidu tumoral (même microscopique) et/ou d'envahissement ganglionnaire (stade  $\geq$  pII), avec 2 cures de chaque association en cas de tumeur opérée d'emblée, ou 1 cure en cas de chimiothérapie pré-opératoire. En cas de résidu macroscopique persistant après la chimiothérapie, une deuxième intervention était recommandée.

Chez les enfants de moins de 1 an, aucune chimiothérapie post-opératoire n'était réalisée quelle que soit la qualité de l'exérèse, sauf en cas d'amplification de N-Myc.

**Etude NBL 94 :** Par rapport au protocole précédent, cette étude a introduit des modifications dans le schéma général de prise en charge, avec pour objectif un allègement du traitement chez les patients porteurs d'un neuroblastome localisé n'amplifiant pas N-Myc.

Pour les enfants de plus de 1 an opérés d'emblée, on ne réalisait plus de traitement post-opératoire en cas résidu tumoral macroscopique < 10 % du volume tumoral initial (pSII, pSIIIa, pSIIIb ou INSS2), en l'absence d'amplification de N-Myc. Cette attitude qui faisait l'objet d'un essai multinational ne concernait pas les tumeurs inopérables des plus de 1 an.

Pour les nourrissons inopérables, une nouvelle combinaison de drogues (CV) associant cyclophosphamide (5mg/kg/j pendant 5 jours) et vincristine (0,05mg/kg à J1) était utilisée, à raison de 4 cures en pré-opératoire. Cette désescalade de chimiothérapie remplaçant les 2CE + 2CAAdO du protocole NBL90 faisait l'objet d'un essai national SFOP. Une évaluation de la réponse après 2 cures permettait le retour à 2CE + 2CAAdO en l'absence de réponse.

Après 1997, les enfants avec une amplification de N-Myc étaient traités par chimiothérapie intensive (combinaison de Busulfan et Melphalan à hautes doses) associée à une irradiation locorégionale.

### **Radiothérapie**

Une radiothérapie du lit tumoral était indiquée pour les enfants de plus de 1 an inclus dans l'étude NBL90 en cas de persistance d'un résidu macroscopique mesurable après 6 cures de chimiothérapie et exérèse chirurgicale (éventuellement itérative). Dans l'étude NBL94, les indications d'irradiation des résidus macroscopiques étaient restreintes aux enfants N-Myc non évaluables, mais étendues à toutes les tumeurs NMA. Le volume cible était le volume tumoral au diagnostic, avec toutes les aires ganglionnaires envahies, compte tenu d'une marge de sécurité périphérique de 2cm. La dose délivrée s'étendait de 24 à 34Gy selon l'âge, avec possibilité de surimpression localisée, mais respectant une dose maximale de 5Gy sur les gonades.

### **Evaluation de la réponse au traitement**

L'évaluation de la réponse au traitement était fondée sur l'étude des variations du volume tumoral, selon les règles de l'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) <sup>[11]</sup> (cf Annexe 7.3)

- Rémission complète (RC) : disparition de toute cible tumorale
- Bonne réponse partielle (BRP) : diminution du volume de la tumeur primitive  $\geq 90\%$
- Réponse partielle (RP) : diminution du volume de la tumeur primitive  $\geq 50\%$

- Non réponse (NR) : diminution du volume de la tumeur primitive < 50 % ou progression < 25 % ; pas d'apparition de nouvelle lésion.
- Maladie progressive (MP) : augmentation du volume tumoral > 25 % ou apparition de nouvelles lésions.

### **Analyse statistique**

Les résultats concernant les variables continues étaient exprimés par la médiane et extrêmes. Les comparaisons entre les variables discontinues étaient réalisées selon les cas avec le test exact de Fisher [114] ou le test du Chi<sup>2</sup>. Les probabilités de survie étaient calculées entre la date du diagnostic et la date du décès, de l'évènement ou de la fin du suivi par la méthode de Kaplan-Meier [70]. Dans l'analyse de survie sans événement (EFS), la rechute ou le décès quelqu'en soit la raison étaient considérés comme des évènements. La recherche de facteurs influençant la probabilité d'EFS était réalisée en analyse univariée par le test de log-rank [25] (modèle de Cox). Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif.

## **RESULTATS**

### **Caractéristiques générales**

Entre 1990 et 1999, 623 enfants consécutifs porteurs d'un neuroblastome localisé ont été enregistrés dans les protocoles NBL 90 et NBL 94, parmi lesquels 47 (7.5%) neuroblastomes pelviens. Les caractéristiques générales des patients sont rapportées dans le *tableau 3.1*.

L'âge médian au diagnostic était de 15,1 mois (0-178) : 3 tumeurs (6 %) étaient découvertes à la période néonatale, 19 (40 %) avant l'âge de 1 an, et 41 (87 %) avant l'âge de 5 ans.

Quatorze enfants (30%) présentaient au diagnostic des signes de compression neurologique médullaire ou radiculaire sous la forme d'un déficit sensitif ou moteur, ou de troubles sphinctériens (incontinence, rétention aiguë d'urine, constipation sévère). Parmi les autres signes cliniques associés, on notait une compression urétérale symptomatique nécessitant une néphrostomie, une hématurie macroscopique, deux syndromes opso-myocloniques, une diarrhée hydrique sévère liée à une sécrétion de VIP, et une hypertension artérielle associée à des épisodes de sueurs. Au total, il existait des signes associés chez 21 enfants (45 %).

Une scintigraphie à la MIBG était réalisée chez 40 enfants (85 %), et montrait une hyperfixation au niveau de la tumeur primitive dans 31 cas (78%). L'étude de l'excrétion urinaire des catécholamines (n=42) montrait une élévation d'au moins un des 3 métabolites (VMA, HVA,

ou dopamine) dans 39 cas (93 %), parmi lesquels 6 (14 %) avaient une élévation isolée de la dopamine.

Parmi les 37 enfants évalués, un seul patient, âgé de 31 mois, présentait une amplification de l'oncogène N-Myc.

Le sous-type histologique de la tumeur était un neuroblastome (n=32) ou un ganglioneuroblastome (n=15). Le calcul d'un score histopronostic selon la classification de l'INPC n'était réalisable que chez les enfants avec une tumeur opérée d'emblée ; parmi les 13 patients évaluables (NBL94), 2/13 avec un histopronostic défavorable.

Caractéristiques des patients		n =	%
Patients		<b>47</b>	<b>100</b>
<b>Sexe</b>			
	masculin	23	49
<b>Age</b>			
	médiane (mois)	<b>15</b>	
	extrêmes (mois)	0 – 178	
	≤ 12 mois	19	40
	> 12 mois	28	60
<b>Signes cliniques associés</b>		<b>21</b>	<b>45</b>
	troubles sphinctériens	8	17
	compression spinale ou radiculaire	6	13
	Syndrome opsomyoclonique	2	4
	Autres	5	11
<b>Catécholamines urinaires élevées (n=42)</b>		<b>39</b>	<b>93</b>
	VMA (n=42)	28	67
	HVA (n=42)	30	71
	VMA/HVA > 1 (n=42)	15	36
	dopamine (n=42)	34	81
<b>Scintigraphie MIBG</b>		40	85
	MIBG positive	31	78
<b>Type histologique (n=47)</b>			
	ganglioneuroblastome	15	32
	neuroblastome	32	68
<b>N-Myc oncogene assay</b>		37	78
	N-Myc amplification	1	2,5

Tableau 3.1 : Caractéristiques générales des patients au diagnostic

Les caractéristiques morphologiques des tumeurs sont détaillées dans le *tableau 3.2*. Chez 9 enfants (19%), il existait un prolongement intra-canalair (neuroblastome en sablier). La taille médiane de la tumeur dans sa plus grande dimension était de 75mm (35-185), avec 38 enfants (81%) dont la tumeur mesurait plus de 50mm.

Vingt et une tumeurs (45%) ont été considérées comme « inopérables » sur la base des données cliniques et de l'imagerie, et 26 comme « opérables ». La distribution du stade T parmi les tumeurs inopérables n'était pas différente de celle des tumeurs opérables, indiquant

que la taille tumorale n'était pas l'unique critère déterminant l'opérabilité. Il n'y avait pas de différence de proportion de tumeurs considérées comme opérables entre les 2 études successives (12/22 dans le NBL90, vs 14/25 dans NBL94,  $p=.99$ ).

Caractéristiques	n=	%
<b>Technique radiologique (n=46)</b>		
Echographie	35	<b>76</b>
Tomodensitométrie	34	<b>74</b>
IRM	22	<b>48</b>
<b>Site primitif de la tumeur</b>		
droit	7	<b>15</b>
gauche	15	<b>32</b>
médian	25	<b>53</b>
<b>Volume tumoral (cm<sup>3</sup>)</b>		
médiane	117	
extrêmes	20-900	
Dépassement ligne médiane	34	<b>72</b>
Extension intra-abdominale	9	<b>19</b>
Foramen inter-vertébral	17	<b>37</b>
<b>Extension intra-canaulaire (sablier)</b>	<b>9</b>	<b>19</b>
<b>Rapports avec axes vasculaires (n=41)</b>		
à distance	8	<b>19</b>
au contact	20	<b>49</b>
enchâssés	13	<b>32</b>
<b>Stade TNM</b>		
T1	9	<b>19</b>
T2	29	<b>62</b>
T3	9	<b>19</b>
N0	32	<b>68</b>
N1	11	<b>23</b>
Nx	4	<b>9</b>
<b>Stade clinique</b>		
CS I	7	<b>15</b>
CS II	24	<b>51</b>
CS III	16	<b>34</b>
<b>Stade INSS</b>		
I	4	<b>8.5</b>
2A	4	<b>8.5</b>
2B	5	<b>11</b>
3	34	<b>72</b>
<b>Opérabilité</b>		
opérable	<b>26</b>	<b>55</b>
inopérable	<b>21</b>	<b>45</b>

Tableau 3.2 : Caractéristiques morphologiques des tumeurs primitives

**Chimiothérapie première :** Vingt et un enfants (45%) avaient une tumeur considérée comme « inopérable » et ont été traités par chimiothérapie première : 19 ont reçu 2 CE + 2

CAAdO (y compris 1 nourrisson après non réponse à 2 CV), et 2 nourrissons ont reçu 4 cures de CV. Parmi les 20/21 enfants évaluables, le taux global de réponse à la chimiothérapie est de l'ordre de 70%, avec une BRP chez 5 enfants, 9 en RP, et NR dans 6 cas. Après ce traitement, tous ces enfants ont été opérés.

**Chirurgie :** Parmi les 21 enfants avec un NB « inopérable », le traitement préopératoire a permis une exérèse macroscopiquement complète dans 11 cas (52%), avec un résidu microscopique dans 7/11 cas. Vingt-six enfants ont bénéficié d'une chirurgie première pour une tumeur « opérable » : une exérèse macroscopiquement complète était possible dans 17 cas (65%), parmi lesquels 10 avaient un résidu microscopique. On notera que dans le groupe des tumeurs considérées au diagnostic comme opérables, l'exérèse était macroscopiquement incomplète dans un tiers des cas (9/26, 35%). Si l'on considère l'ensemble des 47 enfants, les résultats de l'exérèse chirurgicale étaient une exérèse complète dans 11 cas (23%), macroscopiquement complète avec un résidu microscopique chez 17 enfants (36%), et une exérèse incomplète dans 19 cas (41%). On n'observait pas de différence de résultat de l'exérèse selon l'opérabilité au diagnostic ( $p=.64$ ).

	<b>Opérables</b>		<b>Inopérables</b>	
	n=	%	n=	%
<b>Opérabilité</b>	26		21	
<b>Exérèse totale</b>	17	<b>65</b>	11	<b>52</b>
exérèse complète	7	27	4	19
résidu microscopique	10	38	7	33
<b>Exérèse incomplète</b>	9	<b>35</b>	10	<b>48</b>
résidu macroscopique <10%	7	27	7	33
biopsie (ou résidu >10%)	2	8	3	14

Tableau 3.3 : Résultats de l'exérèse chirurgicale

**Traitement adjuvant :** Parmi les 36 enfants présentant un résidu micro ou macroscopique postopératoire, 19 (53%) ont reçu un traitement adjuvant. Une chimiothérapie complémentaire a été administrée chez 9/17 enfants avec un résidu microscopique, et 10/19 avec un résidu macroscopique, en fonction de leur âge et du protocole de traitement. Une radiothérapie a été réalisée chez 5 enfants qui présentaient un résidu tumoral après chimiothérapie postopératoire. La dose médiane délivrée était de 36 Gy (25-45), sans toxicité immédiate rapportée. A distance de l'irradiation (médiane de suivi 55 mois), 4 d'entre eux étaient vivants, sans preuve objective de troubles majeurs de croissance du bassin, à un âge

médian de 187 mois (75-212). Deux filles présentaient des signes de vessie neurologique (attribuée à la chirurgie (n=1) ou déjà présents au diagnostic (n=1)), dont une présentait également une insuffisance ovarienne radio-induite.

### **Technique et morbidité chirurgicale**

L'exérèse chirurgicale était réalisée par une voie d'abord abdominale le plus souvent (43/47). Trois enfants ont été opérés par voie sacropérinéale exclusive, et un par une double voie abdominale sus-pubienne et périnéale. Aucun des 9 enfants avec un neuroblastome en sablier n'a nécessité de laminectomie de décompression. Chez 4 d'entre eux, le prolongement tumoral intra-canalair a fait l'objet d'une résection ultérieure par une voie neurochirurgicale, après la laparotomie.

En ce qui concerne les complications et la morbidité chirurgicale, 2 patients ont présenté une hémorragie significative durant l'intervention. Trois néphrectomies ont été réalisées pendant un chirurgie première, en violation des recommandations protocolaires. Sept enfants (15%) présentaient des séquelles neurologiques persistantes à distance, sous la forme d'un syndrome de la queue de cheval (n=3), d'une vessie neurologique (n=2), d'une monoplégie (n=2), ou d'une paralysie tronculaire ou radiculaire (n=2). Dans 3 cas, ces complications sont apparues en postopératoire, chez des enfants sans signes neurologiques au diagnostic. A l'inverse, on peut noter que parmi les 14 enfants présentant des signes neurologiques déficitaires au diagnostic, 10 (71%) avaient totalement récupéré à la fin du traitement.

On ne retrouvait aucune différence dans l'incidence des complications en fonction de l'opérabilité : les complications neurologiques, hémorragies peropératoires, et néphrectomies ont été observées chez 4 des 26 enfants avec un neuroblastome opérable, contre 4/21 traités par chimiothérapie première ( $p=.99$ ).

### **Evolution et survie**

A l'issue du traitement, le statut de la maladie était : 31 enfants en RC (66 %), 12 enfants en BRP (26 %), 3 enfants en RP (6 %) et 1 enfant en NR (2 %).

La durée médiane du suivi est de 48 mois (13-129 mois). La survie globale était de 93 %  $\pm$  4% à 5 ans, et la survie sans événement de 84 %  $\pm$  5%. (*figure 3.1*)

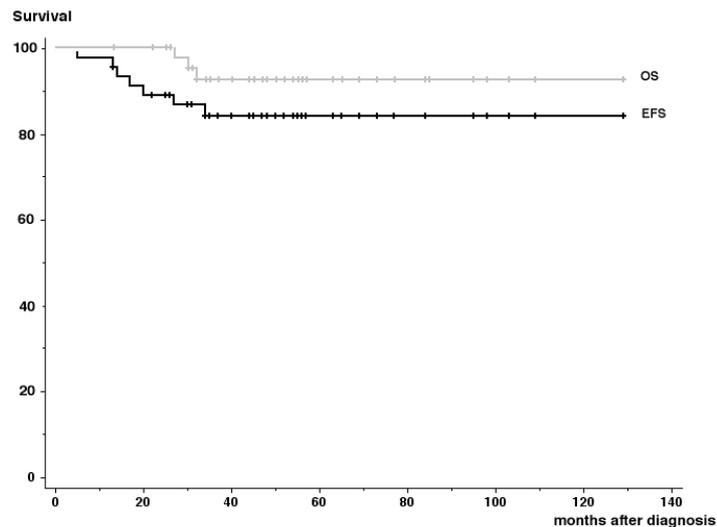


Figure 3.1 : Probabilités de survie calculées selon méthode de Kaplan-Meier.  
 OS : (overall survival) survie globale 93%  $\pm$ 4, EFS (event free survival) 84%  $\pm$ 5

Une rechute tumorale locale est survenue chez 6 enfants, dans un délai médian de 15,5 mois (5-49 mois). Leur tumeur primitive était classée INSS 2B (n=1) ou INSS 3 (n=5) au diagnostic, et avait été incomplètement réséquée dans 4/6 cas. Quatre de ces 6 enfants avaient reçu un traitement postopératoire, dont 2 une radiothérapie. Quatre d'entre eux sont toujours vivants avec un recul médian de 44 mois (27-51) après la rechute.

Trois enfants sont décédés, à 27, 30 et 32 mois du diagnostic : l'un est décédé de cause non liée à la maladie (myocardiopathie et pneumopathie virale fulminante), et les deux autres après rechute et progression tumorale. L'un de ces enfants présentait une amplification de N-Myc.

### Facteurs pronostiques

En analyse univariée (tableaux 3.4 et 3.5), l'âge, le sexe, l'excrétion de catécholamines, la fixation à la scintigraphie MIBG ne modifiaient pas le pronostic. Le seul enfant avec une amplification de N-Myc est décédé de rechute tumorale 30 mois après le diagnostic. Une tumeur volumineuse au diagnostic (T3) était associée à un moins bon pronostic (EFS: 53%  $\pm$ 17% pour T3, vs 92%  $\pm$ 5% pour T1+2,  $p=0.01$ ), tout comme un envahissement ganglionnaire initial (EFS: 58%  $\pm$ 17% pour N1, vs 90%  $\pm$ 5% pour N0,  $p=0.02$ ). A l'inverse, on ne retrouvait pas de différence significative de survie entre les neuroblastomes INSS3 et les INSS1+2A+2B, avec des EFS respectivement de 81  $\pm$ 7% et 91%  $\pm$ 9% ( $p=0.40$ ). La survie des enfants avec un neuroblastome opéré d'emblée était comparable à celle des enfants jugés initialement inopérables (EFS de 88%  $\pm$ 7% et 80%  $\pm$ 9%, respectivement,  $p=0.54$ ). On ne retrouvait pas non plus de différence de survie selon la période d'inclusion : les enfants traités selon le protocole

NBL90 avait une EFS de 81% ±8%, et ceux du NBL94 une EFS de 87% ±7% ( $p=.53$ ) en dépit de la désescalade du traitement adjuvant dans cette dernière. Avec cette stratégie thérapeutique, l'existence d'un résidu tumoral ne semblait pas avoir d'impact majeur sur la survie (figure 3.2) : la EFS était de 76% ±11% en cas de résidu macroscopique, comparé à 89% ±6% en cas d'exérèse complète ( $p=.27$ ). Cependant, on doit relever que les enfants avec un résidu tumoral macroscopique ont été plus intensivement traités, puisque 9/19 ont reçu un traitement adjuvant, dont 5 de la radiothérapie. Enfin, les enfants avec de la maladie résiduelle macroscopique visible en fin de traitement avaient une survie comparable à ceux en rémission complète (respectivement EFS 79% ±11% vs 87% ±6%,  $p=.52$ ), en dépit de la désescalade thérapeutique réalisée chez certains de ceux avec un résidu macroscopique (NBL94).

	Facteur	événement/patients		p (log-rank)
		n=	EFS (%)	
<b>Sexe</b>	masculin	4/23	80	.66
	féminin	3/24	88	
<b>Age</b>	< 1 an	2/19	89	.56
	≥ 1 an	5/28	81	
<b>VMA/HVA</b>	VMA/HVA > 1	1/15	93	.24
	VMA/HVA ≤ 1	6/27	77	
<b>Dopamine</b>	élevée	6/34	82	.68
	normal	1/8	83	
<b>MIBG</b>	positive	4/31	87	.88
	négative	1/9	89	
<b>N-Myc</b>	évalué	5/37	85	.80
	non évalué	2/10	80	
<b>N-Myc</b>	non amplifié	1/36	<b>84</b>	<b>1.10<sup>-4</sup></b>
	amplifié	1/1	<b>0</b>	
<b>Taille tumeur</b>	T1 ou T2	3/38	<b>92</b>	<b>.01</b>
	T3	4/9	<b>53</b>	
<b>Volume tumeur</b>	< 250 cm <sup>3</sup>	3/38	<b>91</b>	<b>.01</b>
	≥ 250 cm <sup>3</sup>	4/8	<b>42</b>	
<b>Sablier</b>	oui	2/9	75	.41
	non	5/38	86	
<b>Atteinte ganglionnaire</b>	N0	3/32	<b>89</b>	<b>.02</b>
	N1	4/11	<b>0</b>	
<b>Stade Clinique</b>	CS I	1/7	<b>80</b>	<b>.04</b>
	CS II	1/24	<b>95</b>	
	CS III	5/16	<b>56</b>	
<b>Opérabilité</b>	Opérable	3/26	88	.54
	Inopérable	4/21	80	

Tableau 3.4 : Facteurs pronostiques pré-thérapeutiques en analyse univariée  
EFS: survie sans événement. ns : non significatif.

Facteur	événement/patients		p (log-rank)	
	n=	EFS (%)		
<b>Protocole</b>	NBL 90	4/22	81	ns
	NBL 94	3/25	87	
<b>Qualité de l'exérèse</b>	complète ou résidu microscopique	3/28	<b>89</b>	ns
	résidu macroscopique	4/19	<b>76</b>	
<b>Stade pTNM</b>	pS I	0/8	100	*
	pS II	0/3	100	
	pS IIIa	3/17	81	
	pS IIIb	2/14	86	
	pS IIIc	2/5	0	
<b>Stade INSS</b>	I	0/4	100	*
	2A	0/4	100	
	2B	1/5	80	
	3	6/34	81	
<b>Statut en fin de traitement</b>	RC	4/31	87	
	non RC	3/16	79	

Tableau 3.5 : Facteurs pronostiques post-thérapeutiques en analyse univariée

EFS : survie sans événement. ns : non significatif.

R. micro : résidu microscopique probable.

\* : log-rank test non appliqué si un des groupes ne contient aucun événement

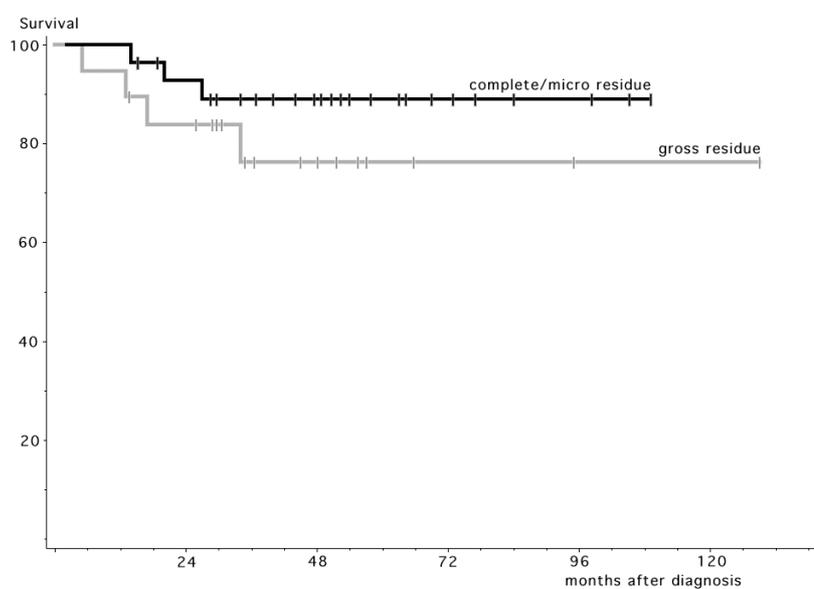


Figure 3.2 : Survie sans événement en fonction de la qualité de l'exérèse.

Complète/résidu microscopique (n=28) 89% ±6% ;

Résidu macroscopique (n=19) : 76% ±11% ; p= .27

## DISCUSSION

Cette étude confirme l'excellente survie des enfants avec un neuroblastome pelvien localisé, et met en évidence les difficultés du traitement chirurgical et le risque de séquelles fonctionnelles. Le NB pelvien est une localisation rare, dont l'incidence dans les deux études consécutives est comparable à celle précédemment rapportée [27,48]. Cette localisation a des caractéristiques cliniques particulières, comme une incidence élevée des signes neurologiques au diagnostic (20 à 35%) et une proportion importante de tumeurs en sablier (20% dans notre expérience). En revanche, dans la présente étude, les autres caractéristiques que sont l'âge, le sex ratio, la fixation à la MIBG, ou les paramètres biologiques sont comparables aux autres localisations de neuroblastomes non métastatiques [28,42,122].

L'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive est considérée comme un élément majeur du traitement du neuroblastome localisé, mais est une étape particulièrement difficile en raison de la configuration anatomique du pelvis [27,44,48,154]. Dans notre série, plus de 80% des tumeurs avaient leur plus grande dimension supérieure à 50mm, en contact ou englobant les axes vasculaires pelviens principaux. Comme le neuroblastome se développe à partir des ganglions paraspinaux des chaînes latéro-vertébrales sympathiques, la localisation pelvienne apparaît dans l'organe de Zuckerkandl, proche de la ligne médiane, au contact des racines sacrées. Pour cette raison, l'accès au pôle inférieur de la tumeur peut être techniquement difficile et source de lésions de l'innervation rectale et vésicale. Dans ces cas, l'exérèse peut être facilitée par une voie d'abord sacro périnéale, ou une double voie abdominale et périnéale. Dans ces indications, le recours à la voie sagittale sacro périnéale décrite par A. Peña pour la cure des malformations anorectales [112] peut être d'un grand intérêt pour la dissection d'un pôle inférieur de tumeur adhérent au sacrum distal [154].

Nous avons observé un taux d'exérèses complètes inférieur à 60%, ce qui est comparable aux autres séries publiées de neuroblastomes pelviens [27,48]. Ce taux est sensiblement inférieur aux 74% d'exérèses complètes rapportées pour les 316 enfants inclus dans le protocole NBL90 [122]. Au début des années 1990, la définition de « l'inopérabilité » était le résultat d'une évaluation subjective, dépendante de la précision des techniques d'imagerie et de l'expertise des équipes chirurgicales [42]. L'évaluation de l'opérabilité d'un neuroblastome est une étape majeure de la prise en charge chirurgicale, considérant qu'une décision inappropriée d'entreprendre une résection chirurgicale peut conduire à une exérèse incomplète ou à des séquelles fonctionnelles. Dans notre étude, près d'un tiers des enfants chez lesquels a été entreprise une chirurgie première avait un résidu macroscopique post-opératoire, suggérant que la décision de les considérer comme « opérables » n'était peut-être pas adéquate. Chez

les enfants présentant un neuroblastome localisé inopérable, l'efficacité et sécurité d'une association de type CE et CAdO a été largement décrite [38], avec des taux de survie supérieurs à 90% [123]. Dans la présente étude, la chimiothérapie première a contribué à rendre opérable un nombre significatif d'enfants, puisque la moitié a pu bénéficier d'une exérèse complète, et que leur survie est *in fine* comparable à celle des tumeurs « opérables ».

Il a été montré que la majorité des enfants avec un neuroblastome localisé de stades INSS I et 2 peut être guérie par la chirurgie seule, et que la qualité de l'exérèse chirurgicale n'influence pas la survie [36,93]. Chez les enfants porteurs d'un neuroblastome plus avancé (même non métastatique) INSS 3 ou stade III de Evans, le bénéfice d'une exérèse large a été évoqué [36]. G. Haase et al. suggèrent que des chirurgies larges, au besoin itératives, visant à réaliser une exérèse complète peuvent avoir un intérêt [49]. Dans la présente série, la qualité de l'exérèse ne semblait pas avoir d'influence significative sur la survie, alors même que la majorité des tumeurs étaient INSS 3. Les enfants avec un résidu tumoral postopératoire avaient une survie similaire à ceux pour lesquels une exérèse complète avait été réalisée, et les survies des patients en rémission complète ou en réponse partielle en fin de traitement étaient identiques. Toutefois, on doit noter que les enfants avec un résidu tumoral ont été plus intensivement traités.

Dans notre série, plus de 70% des tumeurs étaient classées INSS 3, avec une EFS remarquable de 81%. Pour des raisons anatomiques, les neuroblastomes pelviens apparaissent toujours à proximité de la ligne médiane, ce qui explique en partie la proportion de stades 3. Certaines de ces tumeurs « bilatérales » auraient probablement été classées en stade I ou 2 si elles avaient été situées ailleurs que dans le pelvis, ce qui peut contribuer à expliquer le bon pronostic de ce sous-groupe.

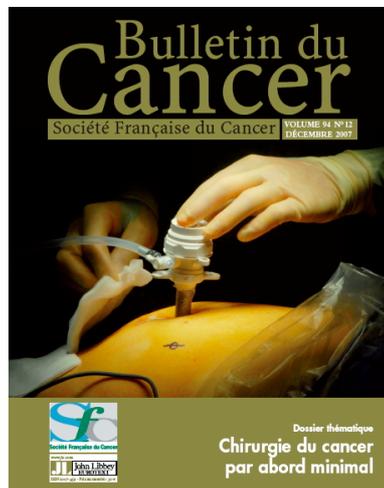
De précédentes études ont montré le pronostic défavorable de la localisation abdominale [42]. A l'inverse, la localisation pelvienne est connue pour avoir un meilleur pronostic, peut-être en relation avec un profil biologique moins agressif et une incidence plus faible des stades avancés. L'incidence des neuroblastomes pelviens présentés ici est de 7.5% au sein de la cohorte de neuroblastomes localisés des deux études NBL90 et NBL94, ce qui est sensiblement plus élevé que l'incidence de moins de 2% rapportée dans des séries de neuroblastomes stade 4 [26,132]. Dans une large étude européenne [24], l'incidence globale des neuroblastomes pelviens était de 3% (43/1277), variant de 7.2% parmi les non-métastatiques à 1.4% dans les stades 4. De plus, l'incidence de l'amplification de N-Myc était de 1/37 dans notre série de NB pelviens, à comparer à une incidence de 10% dans les séries contemporaines de NB localisés de la SFCE

[122]. La survie globale de 93% observée dans cette étude est remarquable, alors que seuls deux tiers de ces enfants ont été mis en rémission complète.

La chirurgie tumorale pelvienne est susceptible de produire des séquelles fonctionnelles importantes, principalement d'origine neurologiques. De précédentes séries publiées de neuroblastomes pelviens [27,44,48] ont rapporté des taux de séquelles variant de 11 à 57%, ce qui est comparable à nos constatations. Nous avons observé 15% de complications neurologiques permanentes, incluant une incontinence fécale et/ou urinaire chez 5 enfants, même si on ne peut affirmer la responsabilité exclusive de la chirurgie d'exérèse. Il est possible que ce taux soit sous-estimé, considérant que au terme du suivi, 9 enfants (19%) de cette série étaient âgés de moins de 3 ans et pas encore propres.

En conclusion, nos données montrent une excellente survie des enfants traités pour un neuroblastome pelvien non-métastatique et soulignent le risque de séquelles à long terme après la chirurgie. L'efficacité de la stratégie reposant sur une chimiothérapie préopératoire suggère que la question de l'opérabilité doit être considérée très attentivement au diagnostic, plutôt que d'envisager une chirurgie d'emblée aux résultats parfois aléatoires et avec un risque de séquelles potentiellement lourdes. Considérant l'excellent pronostic des enfants en rémission partielle, laisser un résidu post-opératoire paraît acceptable lorsqu'un sacrifice neurologique important semble nécessaire pour réussir une exérèse complète. Toutefois, l'objectif de la chirurgie dans le neuroblastome pelvien reste certainement la résection complète de la tumeur.

Le travail suivant a été réalisé à la demande du comité de rédaction du numéro spécial du **Bulletin du Cancer** sur « La Chirurgie du Cancer par abord minimal » publié en décembre 2007. Il s'agit d'un article de revue (*Annexe 7.6*), paru sous la référence :



Minimally-invasive surgery and Cancer in children  
LECLAIR MD, SARNACKI S, VARLET F, HELOURY Y.  
*Bull Cancer* 2007; 94(12): 1087-90

DOSSIER THÉMATIQUE  
© John Libbey Eurotext

*Bull Cancer* 2007 ; 94 (12) : 1087-90

## Vidéo-chirurgie et cancer de l'enfant

*Minimally-invasive surgery in cancer children*

Marc-David LECLAIR<sup>1</sup>  
Sabine SARNACKI<sup>2</sup>  
François VARLET<sup>3</sup>  
Yves HELOURY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de chirurgie infantile,  
Hôpital Mère-Enfant, CHU,  
44093 Nantes Cedex  
<marcdauid.leclair@chu-nantes.fr>  
<sup>2</sup> Clinique de chirurgie infantile,  
Hôpital des Enfants Malades, Paris  
<sup>3</sup> Service de chirurgie pédiatrique,  
CHRU, Saint-Etienne

Résumé. La vidéo-chirurgie, qui comprend la laparoscopie, la rétro-péritonéoscopie et la thoracoscopie, peut être proposée à la phase diagnostique (biopsies) et/ou thérapeutique (exérèses tumorales) dans plusieurs tumeurs malignes de l'enfant. Ses bénéfices potentiels sont une moindre agression pariétale, une diminution potentielle des adhérences postopératoires et, dans une certaine mesure, un meilleur confort postopératoire (douleur postopératoire et consommation d'analgiques, délai de reprise de l'alimentation, durée d'hospitalisation). Les principales indications sont représentées par les biopsies diagnostiques de tumeurs médiastinales, pulmonaires, des masses abdominales rétro-péritonéales extrarénales, l'exérèse des tumeurs neuroblastiques abdominales ou thoraciques et l'évaluation des masses résiduelles de lymphomes en fin de traitement. ▲

Mots clés : laparoscopie, thoracoscopie, vidéo-chirurgie, cancer, enfant

Les cancers de l'enfant sont rares, représentant moins de 1% du nombre total de cancers soit moins de 2000 cas par an en France avant 18 ans. Leur pronostic est en amélioration constante avec une guérison obtenue dans au moins 75% des cas. Ces progrès thérapeutiques conduisent pour certaines tumeurs à élaborer des stratégies de désescalade thérapeutique, dont l'objectif est de réduire la toxicité des traitements sans compromettre le résultat oncologique. Dans ce contexte, la communauté chirurgicale pédiatrique se doit de mener une réflexion sur les moyens de diminuer le poids de la chirurgie dans la prise en charge de ces enfants, le recours à des techniques de chirurgie mini-invasive étant une des approches possibles.

La vidéo-chirurgie, qui comprend la laparoscopie, la rétro-péritonéoscopie et la thoracoscopie, peut être proposée à la phase diagnostique (biopsies) et/ou thérapeutique (exérèses tumorales) dans plusieurs tumeurs malignes de l'enfant [58]. Les publications sur le sujet sont assez nombreuses, mais concernent principalement des études de faisabilité [144]. Une évaluation de la vidéo-chirurgie en oncologie pédiatrique selon des standards conformes aux bonnes pratiques de recherche clinique se heurte essentiellement au petit nombre de cas dans chaque sous-groupe de tumeurs. Ainsi, il n'existe pas à notre connaissance d'étude prospective comparant la vidéo-chirurgie à la chirurgie conventionnelle pour des tumeurs pédiatriques. Les travaux épidémiologiques d'analyse de registres montrent en effet que le taux d'incidence globale des cancers pédiatriques en France est de 132 /10<sup>6</sup>/an avant l'âge de 15 ans [32], soulignant ainsi la relative rareté de chacun des sous-types de cancer. Au sein d'une population d'environ 10 millions d'enfants de 0 à 14 ans (données INSEE recensement 1999), on peut donc attendre en France 120 nouveaux cas annuels de neuroblastome, 80 tumeurs rénales, 60 lymphomes non-hodgkiniens abdominaux ou thoraciques, 20 tumeurs gonadiques, et moins de 15 tumeurs hépatiques. Les bénéfices potentiels de la vidéo-chirurgie sont une moindre agression pariétale, une diminution potentielle des adhérences post-opératoires et dans une certaine mesure un meilleur confort post-opératoire (douleur post-opératoire et consommation d'antalgiques, délai de reprise de l'alimentation, durée d'hospitalisation). On peut admettre que ces avantages théoriques représentent des bénéfices objectifs parfois minces ou difficiles à mesurer, et encore plus difficiles à mettre en évidence dans des populations aussi réduites. Il nous semble toutefois que la somme de ces bénéfices tend indiscutablement à réduire le poids de la chirurgie, ce qui est évidemment à prendre en considération pour des enfants dont le parcours thérapeutique est aussi lourd. Il est donc essentiel d'analyser la morbidité spécifique de la chirurgie mini-invasive dans cette indication, en terme de risque tumoral.

Si le risque de récurrence sur les trajets de trocarts a été discuté dans certains cancers de l'adulte traités par laparoscopie (colo-rectal, vésicule biliaire), aucun cas n'a jamais été décrit chez les enfants traités par chirurgie laparoscopique pour une tumeur maligne abdominale [64]. Les cas décrits chez l'adulte sont spécifiques de certains types de cancers et il n'existe actuellement aucune donnée laissant penser que les tumeurs pédiatriques les plus fréquentes exposent à ce risque. Néanmoins, ce n'est certainement qu'après un enregistrement exhaustif des cas réalisés sur une période suffisamment longue, que l'on pourra conclure sur ce point. Au-delà du risque sans doute exceptionnel de récurrence sur trajet de trocart, il apparaît aussi que la vidéo-chirurgie n'est pas applicable de manière sûre dans toutes les situations de tumeurs solides de l'enfant. Dans certains cas, les difficultés de dissection peuvent conduire à augmenter le risque d'exérèse microscopiquement incomplète, de fragmentation ou de rupture et majorent peut-être le risque de rechute locorégionale. Dans la mesure où le choix du recours à une technique mini-invasive reste très dépendant de l'expérience des équipes et des opérateurs, il apparaît important de définir plus précisément le champ d'application de cette technique en oncologie pédiatrique. Cette analyse ne peut être réalisée qu'à une échelle nationale ou internationale, avec des moyens logistiques et statistiques permettant un recueil et une analyse rigoureuse des données. Nous détaillons ci-après les principales indications, qui si elles ne font pas toutes l'objet d'un consensus, sont au moins celles qui sont le mieux documentées dans la littérature.

### ***Biopsies de tumeurs abdominales et thoraciques***

La réalisation de biopsies d'une tumeur maligne abdominale ou thoracique au diagnostic est une application de la vidéo-chirurgie qui s'est largement répandue. Ces biopsies sont d'autant plus nécessaires que la grande majorité des tumeurs abdominales et thoraciques pédiatriques bénéficient d'une chimiothérapie néo-adjuvante, et que les indications à réaliser une chirurgie première sont assez rares. La biopsie coelio-assistée est techniquement facile parce que le geste opératoire est limité; le bénéfice est donc évident. Les besoins en matériel tumoral se sont majorés ces dernières années, en raison de la prise en compte de facteurs biologiques tumoraux dès le diagnostic permettant de constituer des groupes de risques (neuroblastome, rhabdomyosarcome, lymphome) indispensables à la mise en route d'un traitement adapté. Cet impératif, ainsi que le caractère parfois nécrotique de la tumeur, rendent parfois insuffisantes les techniques de ponction à l'aiguille fine ou de biopsie per-cutanée (Tru-cut®) guidées par échographie ou tomographie. De plus certaines localisations interdisent tout geste

percutané, en raison du risque de pneumothorax, de pneumo-péritoine ou de blessure vasculaire. La vidéo-chirurgie permet alors la réalisation d'une véritable biopsie chirurgicale (ou de plusieurs biopsies Tru-Cut guidées) sans les inconvénients de la chirurgie ouverte. Plusieurs séries assez larges ont rapporté l'utilisation de la vidéo-chirurgie comme une assistance à la biopsie diagnostique de tumeurs solides thoraciques et abdominales pédiatriques, sans complications significatives [63]. La rentabilité diagnostique du geste est probablement excellente. Les risques de dissémination tumorale, d'hémorragie per- et post-opératoires sont cependant non évalués dans cette indication, soulignant la nécessité d'une évaluation prospective sur le long terme.

Le risque de dissémination tumorale lors de la réalisation de biopsies sous contrôle vidéo-chirurgical n'est actuellement pas documenté. Ce risque dépend à l'évidence du type de tumeur maligne considéré. Pour les néphroblastomes, la technique de biopsie est précisément codifiée (biopsie percutanée à l'aiguille fine de la loge rénale par voie postérieure extra-péritonéale) exposant toute autre procédure à un risque élevé de rechute intra-péritonéale. Ces tumeurs sont donc considérées comme des contre-indications absolues à la biopsie par voie transpéritonéale et *a fortiori* par voie laparoscopique. À l'inverse, des tumeurs comme le neuroblastome peuvent être fragmentées lors de leur exérèse, et donc biopsiées, sans conséquence démontrée sur le risque de récurrence locale. On peut penser qu'il s'agit d'une bonne indication pour la biopsie par voie laparoscopique, même si on ne connaît pas l'effet additionnel de l'insufflation de CO<sub>2</sub>.

Une autre application importante de la vidéo-chirurgie est l'évaluation, en cours de traitement, de l'efficacité d'une chimiothérapie. Le cadre nosologique le plus important est représenté par les lymphomes abdominaux et thoraciques. Cette approche permet en outre de préciser l'extension des lésions résiduelles et de proposer ou non une résection si elle apparaît réalisable de manière complète. La chirurgie mini-invasive apparaît dans ces cas comme un outil diagnostique au même titre que l'imagerie ou la TEP qui est encore en cours d'évaluation chez l'enfant dans ces pathologies (beaucoup de faux positifs). Là encore, il est important d'analyser les résultats de cette approche dans la prise en charge des lymphomes de l'enfant.

## **Traitement chirurgical du neuroblastome**

L'exérèse de neuroblastomes thoraciques et abdomino-pelviens est l'intervention qui historiquement a bénéficié le plus tôt de la vidéo-chirurgie. Des équipes japonaises ont été à l'origine de ce développement [61], profitant des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique [153]. En France, plusieurs équipes ont rapporté une expérience préliminaire de surrenalectomie laparoscopique [98], et d'exérèse de neuroblastomes surrenaliens [30], débouchant sur un travail multicentrique récent [80].

Dans ce travail, nous montrons que dans des cas sélectionnés de neuroblastomes abdominaux, la laparoscopie permet une exérèse complète de la tumeur sans augmenter la morbidité, et sans compromettre le résultat oncologique [80]. Il s'agit cependant d'une étude rétrospective, non comparative. Des expériences parallèles ont été rapportées pour la chirurgie du neuroblastome thoracique par voie de thoracoscopie [75,115], démontrant une excellente faisabilité de la technique dans des cas sélectionnés, avec une qualité d'exérèse satisfaisante et l'absence de morbidité spécifique. Si la faisabilité de la vidéo-chirurgie dans ces indications n'est donc pas à démontrer, le bénéfice est difficile à évaluer. Les meilleures indications sont par définition des tumeurs sans facteur de risque chirurgical majeur, dont l'exérèse en chirurgie conventionnelle a une morbidité propre assez faible. Les avantages escomptés sont donc une moindre agression pariétale (éventration, éviscération post-opératoire, occlusions sur bride), un bénéfice esthétique et un moindre retentissement post-opératoire (douleurs, délai de réalimentation, délai de reprise de la chimiothérapie). Cependant ces avantages sont difficiles à mettre en évidence avec les effectifs actuels. Ils sont évidents quand on parle de chirurgie thoracique, mais peut-être moins clairs dans la chirurgie abdominale de l'enfant, où l'incidence des complications postopératoires (éventrations, etc.) est largement inférieure à celle rapportée chez l'adulte.

## **Traitement chirurgical du néphroblastome**

Le néphroblastome est une tumeur solide pédiatrique dont le pronostic a beaucoup progressé au cours des dernières décennies, grâce à l'utilisation d'un traitement multimodal associant chimiothérapie, chirurgie, et parfois radiothérapie. La survie globale est supérieure à 90%, et en dehors de certaines histologies particulières, les risques de rechute loco-régionale sont directement dépendants de la qualité de l'exérèse. Ainsi, la possibilité de réaliser une exérèse

microscopiquement complète et l'absence de dissémination tumorale (fragmentation, rupture) sont des facteurs pronostiques majeurs. Pour les mêmes raisons, la biopsie d'une tumeur rénale au diagnostic n'est réalisée que dans des circonstances particulières, par voie percutanée postérieure (extra-péritonéale) et à l'aiguille fine (*cf supra*).

Les données de la littérature sur la réalisation de néphrectomie élargie par laparoscopie pour tumeur de Wilms sont exceptionnelles. Une seule équipe (Duarte *et al.* São Paulo, Brésil) a rapporté cette intervention, avec 8 cas [33-34]. Elle montre la faisabilité de l'exérèse chirurgicale laparoscopique de néphroblastomes après chimiothérapie, y compris pour des tumeurs assez volumineuses. Les tumeurs rénales, d'un diamètre médian de 10 cm, étaient extraites par une incision sus-pubienne de type Pfannenstiel. Tous les patients avaient bénéficié d'une biopsie au diagnostic, en particulier pour s'assurer de l'absence d'histologie défavorable. Malgré un recul faible qui ne permet pas de juger de l'impact de la technique sur la survie, il semble que la laparoscopie permet d'obtenir dans des indications très sélectionnées un bon contrôle local de la maladie (1/8 tumeurs avait un résidu tumoral microscopique postopératoire).

Certaines équipes françaises ont également rapporté une expérience de néphrectomie élargie par laparoscopie pour néphroblastome. Cette technique reste discutable et discutée dans cette pathologie, compte tenu du risque de récurrence locale engendré par une éventuelle rupture de la tumeur lors de la dissection ou de son extraction. De telles récurrences sont mal contrôlées par la radiothérapie, et ont un pronostic sombre. L'autre paramètre qu'il sera important d'évaluer avec la laparoscopie est l'existence ou non d'une augmentation du risque d'exérèse microscopiquement incomplète (stade 3), qui conduirait à augmenter la proportion d'indications à une radiothérapie. En contrepartie, le bénéfice théorique de la laparoscopie est plus faible que dans d'autres indications, en particulier avec la nécessité de réalisation d'une incision abdominale inférieure pour extraire la tumeur sans risque de rupture. Il apparaît donc essentiel d'enregistrer les données concernant les cas qui sont réalisés, afin de cerner les éventuelles indications et les conditions de réalisation de cette technique.

### **Traitement chirurgical des tumeurs de l'ovaire**

La place de la laparoscopie dans le traitement chirurgical des tumeurs de l'ovaire est difficile à préciser. Si la laparoscopie est un outil qui permet de réaliser une stadification de façon optimale (adénopathies, lésions hépatiques, inspection et prélèvement de liquide et ou de

granulations péricitoneales), l'effraction tumorale d'une tumeur maligne de l'ovaire (tumeur germinale maligne, rares tumeurs épithéliales ou stromales malignes) est un accident grave qui exposerait à un risque majeur de dissémination péricitoneale. Il semble donc exister en chirurgie adulte un consensus pour limiter la laparoscopie à un rôle diagnostique et de staging, et imposer une conversion en chirurgie ouverte lorsqu'il existe des signes loco-régionaux de malignité [15], en particulier des végétations externes, des granulations péricitoneales, ou des ganglions lymphatiques suspects. Il semble raisonnable de suivre ce consensus chez l'enfant et de réserver la laparoscopie pour l'avantage certain qu'elle donne dans le bilan d'extension loco-régional de la maladie. Pour la chirurgie d'exérèse, le bénéfice attendu en terme pariétal est moindre que dans la chirurgie abdominale, l'incision sus-pubienne de Pfannenstiel étant peu douloureuse - car respectant les muscles- et peu visible à l'âge adulte.

### ***Biopsies-exérèses des lésions malignes pulmonaires secondaires***

La très grande majorité des métastases pulmonaires chez l'enfant sont des lésions secondaires de sarcomes (ostéogénique, Ewing, rhabdomyosarcome) ou de néphroblastome, plus rarement d'hépatoblastome. Les objectifs de la chirurgie varient selon le contexte : dans le néphroblastome, la chirurgie de ces lésions a souvent un but diagnostique, permettant l'évaluation de la réponse tumorale histologique à la chimiothérapie. Quand l'exérèse complète est possible, elle est indiquée en complément de la chimiothérapie, accompagnée éventuellement d'une irradiation. Dans les rhabdomyosarcomes, il n'y a habituellement pas d'autre indication qu'à des biopsies diagnostiques. Dans l'ostéosarcome à l'inverse, la résection complète des lésions est un facteur pronostique majeur lors la rechute, et la chirurgie joue alors un rôle central [10].

Dans ce contexte, la place de la thoracoscopie, doit être précisée. Si la faisabilité d'une résection atypique de parenchyme pulmonaire est bien établie [47], il est également admis que l'imagerie ne montre pas toujours la totalité des lésions [71] (faux négatifs) et que la palpation est un facteur déterminant pour le repérage des lésions lorsque l'exérèse doit être complète. La thoracotomie systématique a donc été proposée comme un standard dans la chirurgie d'exérèse des métastases d'ostéosarcomes [16]. A l'inverse, l'utilisation croissante de scanners multibarrettes peut donner lieu à une surestimation des lésions (faux positifs) qui font, là encore, de la palpation de l'ensemble du parenchyme pulmonaire le meilleur examen pour le repérage et l'exérèse complète des lésions. Chez l'adulte, certains auteurs ont proposé

d'associer à la thoracoscopie un repérage pré-opératoire avec « tag » des lésions et/ou une échographie per-opératoire en milieu liquide pour repérage des lésions. Ceci n'est pas réalisé de manière courante chez l'enfant, mais reste certainement à évaluer.

Le risque de dissémination ou de greffe tumorale sur les sites de trocarts a été rapporté de façon exceptionnelle chez de jeunes adultes avec des métastases [126]. On ne connaît pas le rôle propre de l'abord thoracoscopique dans cette évolution, mais il apparaît indispensable de chercher à documenter ce problème.

### ***Chirurgie mini-invasive et « Supportive care »***

La laparoscopie est une technique majeure dans les soins de support apportés à l'enfant traité pour un cancer. Parmi les différentes interventions réalisables, celles concernant la cavité pelvienne sont les plus directement intéressantes. La transposition d'ovaires par laparoscopie permet d'éloigner les gonades du champ d'irradiation en cas d'indication à une radiothérapie externe dans les leucémies aiguës ou les lymphomes. Elle est techniquement aisée, et les suites simples ne grevent pas la morbidité d'un traitement déjà lourd.

La toxicité de certaines chimiothérapies qui entraînent une destruction systématique des fonctions endocrines et exocrines de l'ovaire a conduit à proposer un prélèvement d'ovaire pour cryopréservation en vue de préservation de la fertilité [118]. Cette approche qui est encore aujourd'hui très expérimentale, est réalisée dans de nombreux centres d'oncologie, dans le cadre de protocoles de recherche clinique, et peut être proposée, en particulier parce que sa morbidité est minimale grâce à la technique laparoscopique.

La toxicité muqueuse et digestive de certaines chimiothérapies peut être à l'origine d'une dénutrition, et rendre indispensable un support nutritionnel. Dans ce cadre, la gastrostomie d'alimentation a un rôle important à jouer, en particulier lorsque la durée prévisible de l'assistance nutritionnelle entérale est relativement longue. Certaines équipes considèrent que bien qu'elle soit plus invasive, son impact sur le schéma corporel est moindre que celui d'une sonde naso-gastrique à demeure. La gastrostomie peut alors être réalisée en percutané sous contrôle endoscopique, au besoin complété par un contrôle visuel intra-péritonéal laparoscopique, avec une morbidité faible.

Il existe donc de multiples indications à l'utilisation de techniques de vidéo-chirurgie dans le contexte du cancer de l'enfant. L'enjeu des prochaines années sera certainement de réaliser une évaluation rigoureuse de ces techniques malgré l'obstacle représenté par le faible nombre de malades et l'hétérogénéité des situations cliniques. Cette évaluation devrait permettre de dégager un consensus sur les indications, les limites et les contre-indications de ces techniques mini-invasives dans les tumeurs solides malignes de l'enfant.

Ce travail a été publié dans la revue **Annals of Surgical Oncology** en janvier 2008 (article complet en Annexe 7.7) sous la référence :

Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma  
MD LECLAIR, P DELAGAUSIE, F BECMEUR, F VARLET, C THOMAS, JS VALLA, T PETIT, P PHILIPPE-CHOMETTE, PY MURE, S SARNACKI, J MICHON, Y HELOURY  
**Ann Surg Oncol** 2008; 15(1): 117-24

*Annals of Surgical Oncology* (© 2007)  
DOI: 10.1245/s10434-007-9499-0

## Laparoscopic Resection of Abdominal Neuroblastoma

Marc-David Leclair,<sup>1</sup> Pascal deLagausie,<sup>2,3</sup> François Becmeur,<sup>4</sup> François Varlet,<sup>5</sup> Caroline Thomas,<sup>6</sup> Jean-Stéphane Valla,<sup>7</sup> Thierry Petit,<sup>8</sup> Pascale Philippe-Chomette,<sup>2</sup> Pierre-Yves Mure,<sup>9</sup> Sabine Sarnacki,<sup>10</sup> Jean Michon,<sup>11</sup> and Yves Heloury<sup>1</sup>

---

**Background:** Since indications for laparoscopic adrenalectomy have progressively expanded to pediatric surgery, preliminary reports have studied the laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma (NB). We aimed to report on the indications and the results of laparoscopic resection in a large series of abdominal NBs.

**Methods:** A retrospective multicenter study included 45 children with abdominal NBs (28 localized, 11 stage 4, 6 stage 4s) and laparoscopic resection of their abdominal primary tumor. Primary site of the tumor was the adrenal gland in 41 cases and retroperitoneal space in 4. The median age at surgery was 12 months (1–122); median tumor size was 37 mm (12–70). Resection was performed through transperitoneal laparoscopy (n = 38) or retroperitoneoscopy (n = 7).

**Results:** Complete macroscopic resection was achieved in 43 of 45 children (96%). The median duration of pneumoperitoneum was 70 min (30–160), and the length of hospital stay was 3 days (2–9). Four procedures (9%) were converted to open surgery, and tumor rupture occurred in three cases. Of the 28 children with localized disease, there was a 96% overall survival (OS) rate after a median follow-up of 28 months (4–94). There was one local relapse in this subgroup, with subsequent complete remission. For the entire 45-children cohort, four children died and three presented a recurrence resulting in OS, disease-free survival, and event-free survival rates of  $84\% \pm 8.1$ ,  $84\% \pm 8.2$ , and  $77\% \pm 9.1$  respectively.

**Conclusion:** Laparoscopic resection of abdominal primary allows effective local control of the disease in a wide range of clinical situations of neuroblastoma, with an acceptable morbidity.

**Key Words:** Laparoscopy—Neuroblastoma—Retroperitoneoscopy.

---

**L**e neuroblastome est une pathologie hétérogène, dont le pronostic varie considérablement selon le stade, l'âge, et la biologie de la tumeur. Le rôle de la chirurgie dans la prise en charge du neuroblastome est également variable. Les tumeurs de stade limité avec des éléments biologiques favorables peuvent être traités par chirurgie seule [93,96], alors que la chirurgie dans les neuroblastomes métastatiques n'est qu'un volet d'un traitement multimodal complexe. Des cas très sélectionnés de neuroblastomes de bas risque peuvent même faire l'objet d'une simple surveillance, sans indication opératoire. La surrénalectomie laparoscopique a été largement rapportée et décrite chez l'adulte [40,157], et les indications se sont progressivement étendues à la chirurgie pédiatrique [20,67,97,98,142], bien que l'expérience reste encore limitée. Des études préliminaires ont rapporté la faisabilité de la chirurgie laparoscopique dans les neuroblastomes [30,62,124,153]. Notre objectif était de rapporter les indications potentielles et les résultats de la résection laparoscopique dans une large série de neuroblastomes abdominaux.

## Méthodes

**Patients :** Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective auprès des centres hospitalo-universitaires de chirurgie pédiatrique de la SFCE sur les dossiers de neuroblastomes abdominaux ayant fait l'objet d'une exérèse laparoscopique. Les cas de ganglioneuromes matures ou maturant, ainsi que les tumeurs ayant fait l'objet d'une simple biopsie laparoscopique sans tentative de résection n'ont pas été inclus.

**Staging :** Le diagnostic de neuroblastome était confirmé histologiquement au diagnostic selon la classification INPC [136], soit sur la tumeur après chirurgie première, soit sur du matériel tumoral obtenu à l'aiguille fine en cas de tumeur considérée comme « inopérable ». Le bilan initial comportait un dosage des catécholamines urinaires (excrétion urinaire de dopamine, acides homovanillique et vanillylmandélique). Le bilan morphologique de la tumeur primitive était réalisé par scanner abdominal ou IRM. Une approximation du volume de la tumeur était calculée par le produit de la longueur x largeur x hauteur x 0.523. Le bilan d'extension comportait systématiquement une scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG), une scintigraphie osseuse au Tc99 en cas d'absence de fixation de la tumeur primitive à la MIBG, et un bilan médullaire extensif. La tumeur primitive était classée selon la classification INSS [11].

L'amplification de l'oncogène N-Myc<sup>[134]</sup> était définie par la présence de plus de 10 copies de par génome haploïde.

**Stratégies thérapeutiques :** L'opérabilité de la tumeur primitive était évaluée en fonction des données cliniques et radiologiques. Selon les recommandations chirurgicales, une tumeur était considérée comme inopérable si elle dépassait ou infiltrait la ligne médiane, englobait des axes vasculaires majeurs, ou si il existait un risque prévisible d'exérèse macroscopiquement incomplète en raison de la taille ou de la localisation de la masse<sup>[21]</sup>. Des interventions pouvant résulter en une exérèse d'organe (rein, pancréas, rate) n'étaient pas recommandées sauf après chimiothérapie première.

Les enfants avec un neuroblastome localisé opérable étaient traités par chirurgie d'emblée, tandis que les tumeurs inopérables recevaient une chimiothérapie première. Chez les enfants de plus d'un an, la chimiothérapie consistait en 2 cures de carboplatine + étoposide (CE) suivies éventuellement par 2 cures d'une association cyclophosphamide, vincristine et doxorubicine (CAAdO)<sup>[123]</sup>. Les nourrissons inopérables recevaient une association de cyclophosphamide et vincristine (CV)<sup>[121]</sup>. Une évaluation après 2 cures permettait un retour vers une combinaison de 2 CE + 2 CAAdO en l'absence de réponse.

Les enfants de plus d'un an avec une maladie métastatique étaient traités par des stratégies plus intensives, selon le protocole français NB87<sup>[26]</sup> ou le protocole européen des hauts risques ESIOP HR-NBL01 depuis 2003. Brièvement, une chimiothérapie d'induction basée sur des cures alternatives de CAAdO et de cisplatine + étoposide (NB87) ou de platine à haute dose (COJEC), était suivie par la chirurgie de la tumeur primitive, puis une intensification thérapeutique avec autogreffe. Depuis 2000, une irradiation locorégionale, et un traitement d'entretien par l'acide 13-cis rétinolique<sup>[94]</sup> étaient également réalisés.

Les nourrissons avec un neuroblastome 4s étaient, en fonction de leur tolérance clinique, surveillés, ou traités par irradiation hépatique ou chimiothérapie de type CE<sup>[130]</sup>. L'indication et le moment de la chirurgie de la tumeur primitive étaient laissés à l'appréciation des cliniciens.

Les nourrissons avec une tumeur supra-rénale de diagnostic prénatal de nature inconnue étaient initialement surveillés, puis opérés en cas de non régression après 6 à 9 mois ou d'augmentation du volume de la masse.

**Analyse :** Les résultats concernant les variables continues étaient exprimés par la médiane et extrêmes. Les probabilités de survie étaient calculées entre la date du diagnostic et la date du décès, de l'évènement ou de la fin du suivi par la méthode de Kaplan-Meier<sup>[70]</sup>. Dans l'analyse

de survie sans événement (SSE), la rechute ou le décès quelqu'en soit la raison étaient considérés comme des événements. Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif.

## Résultats

Quarante-cinq enfants ayant bénéficié d'une exérèse laparoscopique d'un neuroblastome abdominal dans 7 centres différents entre 1998 et 2006 ont été inclus dans cette étude. Il y avait 28 neuroblastomes abdominaux localisés, 11 enfants avec un neuroblastome abdominal métastatique stade 4, et 6 nourrissons avec un neuroblastome métastatique 4s et une tumeur primitive surrénalienne. L'âge médian était de 6.8 mois (0-114) au diagnostic, incluant 26 nourrissons de moins de un an. Les caractéristiques cliniques des patients sont détaillées dans le *tableau 5.1*. Il y avait 41 tumeurs primitives surrénaliennes, et 4 tumeurs para-aortiques rétropéritonéales. La médiane du plus grand diamètre était de 37mm (12-70) et le volume médian de 11cm<sup>3</sup> (1-88). Le statut N-Myc n'a pas pu être déterminé chez deux enfants avec des tumeurs très calcifiées. Parmi les 43 tumeurs évaluables, cinq (tous des stades 4) présentaient une amplification de N-Myc. Un sixième enfant avec un neuroblastome 4s N-Myc non amplifié a rechuté avec une amplification à la rechute.

		n =	%
<b>Sexe</b>	patients	<b>45</b>	<b>100</b>
	masculin	23	51
<b>Age au diagnostic</b> (mois)			
	médiane	<b>6.8</b>	
	extrêmes	0 – 114	
<b>INSS</b>			
	Stades 1-3	28	62
	Stade 4	11	25
	Stade 4s	6	13
		<b>25</b>	<b>57</b>
<b>Catécholamines urinaires élevées</b> (44 évaluables)			
	Stades 1-3 (n=28)	12	43
	Stade 4 (n=10)	7	70
	Stade 4s (n=6)	6	100
		<b>33</b>	<b>78</b>
<b>Scinti MIBG positive</b> (41 évaluables)			
	NB localisés (n=24)	16	67
	NB métastatiques (n=16)	17	100
		<b>5</b>	<b>12</b>
<b>MYCN amplifié</b> (43 évaluables)			
	Stades 1-3 (n=26)	0	0
	Stade 4 (n=11)	5	45.5
	Stade 4s (n=6)	0	0

INSS : International Neuroblastoma Staging System. NB : neuroblastome  
*Tableau 5.1* : Caractéristiques des patients

## **Stratégie Préopératoire**

**NB abdominaux localisés :** Parmi les 28 NB localisés, 10 (36%) avaient fait l'objet d'un diagnostic prénatal, 2 étaient des tumeurs supra-rénales très calcifiées découvertes fortuitement sur des clichés d'ASP à 33 et 102 mois, et 1 était dépistée à l'âge de 10 mois sur une échographie rénale de surveillance d'une uropathie complexe. La chirurgie a été réalisée à un âge médian de 9.8 mois (1-102). Quatre enfants (14%) présentant des tumeurs localisées considérées inopérables ont été traitées par chimiothérapie initiale, incluant 4 cures de CV (n=2), 2 CV + 2 CE (n=1), ou 2 CE + 2 CAAdO (n=1).

**NB stade 4 :** Parmi les 11 enfants présentant un neuroblastome métastatique, 5 ont été traités selon le traitement d'induction du protocole NB87, et 5 selon la chimiothérapie du protocole ESIOp. Le dernier cas est une fille de 40 mois traitée par chirurgie première d'une tumeur surrenalienne avec résection d'une métastase hépatique unique. L'âge médian au moment de la chirurgie dans ce groupe était de 32.6 mois (12-122).

**NB stade 4s :** Parmi les 6 nourrissons inclus avec un neuroblastome 4s, trois ont été diagnostiqués dans la première semaine de vie, et les autres à 1.5, 2 et 6 mois. Deux enfants ont été simplement surveillés, et quatre ont été traités par chimiothérapie (une (n=2) ou deux cures de CE (n=2)) pour une maladie progressive ou une mauvaise tolérance clinique. L'exérèse chirurgicale a été réalisée à un âge médian de 7 mois (6-15), après un délai médian de 6 mois (5-9) après le diagnostic. La taille et le volume médians de la tumeur dans ce groupe étaient de 30mm (29-37) et 6 cm<sup>3</sup> (5-10).

## **Chirurgie**

Les caractéristiques des interventions chirurgicales sont détaillées dans le *tableau 5.2*. La résection a été réalisée par une voie laparoscopique transpéritonéale dans 38 cas et rétropéritonéale dans 7 cas. Un autre geste était réalisé au cours de la même intervention dans 12 cas, qu'il s'agisse de biopsies hépatiques (n=5), de prélèvements ganglionnaires (n=3), d'ovariectomie pour cryopréservation avant intensification thérapeutique (n=2), d'une fundoplicature de type Nissen (n=1) ou d'une fermeture de colostomie (n=1). La tumeur était placée dans un sac (37/41) avant extraction par un orifice de trocart (n=36) éventuellement agrandi, ou une incision de type Pfannenstiel (n=3) chez des filles avec des tumeurs volumineuses. Quatre interventions ont été converties (9%) pour des difficultés de dissection (n=2, incluant une tumeur initialement inopérable), un saignement mal contrôlé (n=1), une

tumeur très volumineuse (88 cm<sup>3</sup>). La durée médiane d'intervention était de 85 minutes (50-190).

	<b>n =</b>	<b>%</b>
patients	<b>45</b>	<b>100</b>
<b>Âge - chirurgie (mois)</b>		
médiane	<b>12</b>	
extrêmes	1 – 122	
<b>Voie d'abord</b>		
Laparoscopie	38	84
Retropéritonéoscopie	7	16
<b>Patient position</b>		
Latéral	28	62
Dorsal	16	36
Ventral	1	2.2
<b>Nombre total de trocarts</b>		
3	20	44
4	21	47
5	4	9
<b>Durée (min.)</b>		
Pneumopéritoine	70 (30-160)	
Intervention	85 (50-190)	
Anesthésie générale	180 (90-300)	
<b>Conversions</b>	4	9
<b>Extraction / sac endoscopique (n=41*)</b>		
oui	37	90
non	4	10
<b>Site de l'extraction tumorale (n=41*)</b>		
Orifice de trocart	36	88
Incision de Pfannenstiel	3	7
Autre	2	5
<b>Procédures associées</b>	<b>12</b>	<b>27</b>
Biopsie hépatique	5	
Biopsie / curage ganglionnaire	3	
Autres	4	

Tableau 5.2 : Résultats des interventions chirurgicales  
\* 4 cas de conversion exclus

**Qualité de l'exérèse chirurgicale :** La résection chirurgicale était incomplète dans 2 cas de dissection difficile convertie en chirurgie ouverte, laissant en place un résidu macroscopique. Une exérèse complète a pu être réalisée chez les 43 autres enfants (96%). Quatre d'entre eux présentaient un résidu microscopique, parmi lesquels un cas de tumeur très large convertie en chirurgie ouverte, deux cas de fragmentation tumorale peropératoire, et une effraction capsulaire à l'intérieur de l'endobag au cours de l'extraction.

**Complications :** Le taux global de complications est de 4/45 (9%), avec deux complications notables : un nourrisson a présenté une occlusion du grêle nécessitant un geste chirurgical pour une anse intestinale pincée dans un orifice de trocart de 3mm, et une dissection difficile d'une tumeur surrénalienne s'est compliquée d'une ischémie rénale persistante avec une perte fonctionnelle complète du rein à distance. Les autres complications étaient une rétention d'urine et un abcès de paroi. Concernant les quatre enfants avec une tumeur localisée mais inopérable au diagnostic, une exérèse macroscopiquement complète a été possible chez tous après chimiothérapie. Cependant, d'importants remaniements inflammatoires au contact des éléments du pédicule rénal ont conduit à une conversion, et au cas d'ischémie rénale. La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours (2-8).

### ***Suivi postopératoire***

Aucun des neuroblastomes localisés, ou des nourrissons stade 4s n'a reçu de traitement complémentaire. Dix enfants avec un neuroblastome stade 4 ont reçu une chimiothérapie postopératoire, et 5 ont aussi été irradiés. A la fin du traitement, 43 enfants étaient en rémission complète (96%), un en réponse partielle, et un enfant avec un NB stade 4 et N-Myc amplifié est décédé de maladie progressive sous traitement 5 mois après la chirurgie.

La durée médiane de suivi était de 28 mois (4-94). Les détails des événements sont rapportés dans le tableau 5.3. Cinq enfants sont décédés, de progression tumorale (n=3), de toxicité du traitement (intensification Bu-Mel, n=1), ou d'une cause non-liée (n=1).

Trois enfants, un dans chaque groupe, ont présenté une rechute. Une fille avec un neuroblastome stade 4 a rechuté localement et à distance et est décédée 34 mois après le diagnostic. Un enfant avec un stade 4s initial a présenté une rechute métastatique amplifiant N-Myc 20 mois le diagnostic, et est décédé 10 mois plus tard. Enfin un enfant avec un neuroblastome localisé inopérable, traité initialement par chimiothérapie et une chirurgie incomplète, a présenté un ré-évolution de son résidu macroscopique, considéré comme une rechute. Ce reliquat a spontanément régressé puis disparu sans traitement.

Pour l'ensemble de la cohorte des 45 malades, la survie globale, survie sans récurrence, et survie sans événement étaient respectivement de 77% ±9, 84% ±8, et 77% ±9.

<b>Patient</b>	<b>Stade initial</b>	<b>Exérèse chirurgicale</b>	<b>MYCN amp</b>	<b>évènement (temps après diagnostic)</b>	<b>Statut</b>
02	localisé	complète	non	décès non lié – IMOC (29 mois)	décédé
04	4	complète	non	rechute locale + métastatique (34 mois)	vivant / RC
10	localisé	résidu macro	non	rechute locale (10 mois)	vivant / RC
11	4	complète	oui	décès toxique : toxicité hépatique & pulmonaire Bu-Mel (9 mois)	décédé
18	4s	complète	non*	rechute métastatique (20 mois)	vivant / RC
20	4	complète	oui	décès de maladie progressive (10 mois)	décédé

Tableau 5.3 : Événements.

MYCN amp : amplification de N-Myc au diagnostic. Bu-Mel : Busulfan-Melphalan. RC : rémission complète

\* MYCN amplifié à la rechute

## Discussion

Cette étude rapporte une série importante d'exérèses laparoscopiques dans des situations cliniques variées de neuroblastomes abdominaux. Nous montrons que la chirurgie laparoscopique permet d'obtenir un bon contrôle local de la maladie avec un taux de complications acceptable.

Depuis sa description en 1992 [39], la surrénalectomie laparoscopique s'est largement répandue en chirurgie d'adulte, au point d'être actuellement considérée comme le traitement de référence dans la prise en charge des tumeurs surrénaliennes bénignes [40,157]. Les principales indications chez l'adulte sont les tumeurs surrénaliennes sécrétantes (aldostéronome, phéochromocytome, adénome glucocorticoïde). A l'inverse, les masses surrénaliennes hormonalement actives sont rares chez l'enfant, la plupart des tumeurs étant de type neuroblastique. La nature maligne d'un grand nombre de ces tumeurs a probablement été un frein à la diffusion de la technique laparoscopique dans la communauté chirurgicale pédiatrique [67]. Contrastant avec l'expérience massivement rapportée chez l'adulte, peu de séries pédiatriques de surrénalectomies ont été publiées [20,30,62,67,97-98,124,142,153], rassemblant au total moins d'une centaine de cas.

La laparoscopie est pourtant une excellente indication dans la surrénalectomie, avec nombre d'avantages documentés [40]. L'intervention a été rapportée par voie transpéritonéale et par voie rétropéritonéale [99,125], sans différence majeure de résultat.

Le rôle de la chirurgie dans le neuroblastome est pour une grande part dépendant du stade. La grande majorité des enfants avec une tumeur localisée de stade limité auront une survie excellente avec la chirurgie seule, encore qu'une petite proportion d'entre eux peut présenter des facteurs biologiques défavorables et nécessiter un traitement plus intensif. Les toutes premières expériences de la chirurgie mini-invasive dans le neuroblastome ont été rapportées au Japon où un programme national de dépistage néonatal est développé depuis 1985 [147]. Une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des neuroblastomes de découverte fortuite a renforcé la nécessité d'une approche chirurgicale « non agressive ». Considérant qu'une proportion non négligeable de ces tumeurs peut régresser spontanément [108], certains groupes coopératifs étudient la possibilité d'une simple surveillance de certains neuroblastomes localisés. Chez ces enfants, l'exérèse laparoscopique fournit une alternative séduisante qui va dans le sens de la désescalade thérapeutique. Si l'option d'une surveillance est retenue, il reste

le besoin de déterminer les facteurs de risque biologiques, pour lequel la laparoscopie peut aussi contribuer à réaliser les biopsies de matériel tumoral.

La technique laparoscopique permet d'obtenir un résultat oncologique comparable à la chirurgie ouverte, comme en témoigne le taux d'exérèses macroscopiquement complètes supérieur à 95% observé dans cette série. Dans le sous-groupe de 28 neuroblastomes localisés, le contrôle local de la maladie résulte en une excellente survie et confirme que la chirurgie est un élément majeur dans le traitement de ces enfants. De façon intéressante, la seule rechute locale est survenue sur une tumeur inopérable au diagnostic, avec une résection incomplète, mais a régressé spontanément. Sur les bases de ce travail, il n'existe aucun argument pour penser que la laparoscopie comporterait un risque plus élevé de rechute locale que la chirurgie conventionnelle. Des conclusions comparables avaient été tirées par Iwanaka et al. dans une revue nationale des interventions laparoscopiques pour tumeurs solides chez l'enfant, avec aucune rechute locale parmi 72 résections de neuroblastomes abdominaux localisés<sup>[64]</sup>.

Le rôle de la chirurgie dans les neuroblastomes avancés est plus débattu. Il n'existe pas de preuve formelle que l'exérèse de la tumeur primitive soit indispensable dans les stades 4s<sup>[21,130]</sup>. L'effet de l'étendue de la résection sur la survie est également controversé dans les neuroblastomes disséminés<sup>[1,14,18,69,77]</sup>, en particulier avec les traitements intensifs actuels. La plupart des stratégies thérapeutiques actuelles incluent une radiothérapie du site de la tumeur primitive, ce qui participe au contrôle local<sup>[52]</sup>. Même si la qualité de l'exérèse a un impact sur le risque de rechute local, il est probable que chez les enfants avec un neuroblastome stade 4, la survie globale est *in fine* beaucoup plus liée au risque de rechute métastatique<sup>[18]</sup> qu'à la qualité du contrôle local. Seules les tumeurs amplifiant N-Myc, qui ont un risque de rechute locale nettement plus important, justifient probablement d'un traitement local plus agressif<sup>[151]</sup>.

Quelque soit le protocole de traitement, il existe dans les neuroblastomes de haut risque une nécessité de récupération rapide après la chirurgie pour permettre une reprise de la chimiothérapie postopératoire de consolidation. Il est admis que la chirurgie ou ses complications ne doivent pas retarder le début du traitement d'intensification<sup>[Kaneko97]</sup>. La laparoscopie chez ces enfants est une alternative qui minimise certainement la durée de récupération postopératoire et contribue à diminuer la morbidité chirurgicale. Dans la présente série, 38/45 enfants (84%) sont sortis au 5<sup>ème</sup> jour postopératoire ou avant, et seulement deux patients ont présenté des complications retardant potentiellement le début du traitement adjuvant (un abcès de paroi et une occlusion, sortis à J+8 et J+6 respectivement).

La laparoscopie, comme la chirurgie ouverte, permet si nécessaire de réaliser des gestes associés pendant l'intervention. Le picking ganglionnaire, et dans certains cas un curage sont

parfois nécessaires, et la laparoscopie permet alors une bonne exposition de l'espace rétropéritonéal [61]. La laparoscopie par voie transpéritonéale permet une inspection complète de la cavité péritonéale. Des biopsies hépatiques peuvent être réalisées facilement sous laparoscopie, ou en percutané sous contrôle visuel. Dans les maladies disséminées, la chirurgie peut être l'occasion de réaliser des gestes de soins de support, comme la mise en place d'une gastrostomie, une transposition d'ovaire ou une cryopréservation de tissu ovarien, et la laparoscopie permet de réaliser ces gestes dans le même temps opératoire avec une morbidité minimale.

Une approche rétropéritonéale a été réalisée dans 7 cas (16%) dans cette série. Bien qu'elle soit bien adaptée à la surrenalectomie en elle-même, cette approche ne permet pas une exploration adéquate de la cavité abdominale, ni la réalisation de gestes associés [99,125]. De plus, l'espace de travail très limité rend difficile dans notre expérience l'utilisation d'un sac d'extraction. C'est pourquoi nous considérons que la rétropéritonéoscopie ne doit pas être recommandée comme voie d'abord des neuroblastomes disséminés, et que seules des tumeurs de petite taille, localisées et très calcifiées sont éventuellement éligibles.

Des inquiétudes ont été soulevées au début de l'utilisation de la laparoscopie quant au risque de dissémination de cellules malignes dans la cavité péritonéale. Le risque théorique d'ensemencement est indiscutable chez l'adulte, avec la possibilité de récurrence sur trajet de trocart (RTT) ou de carcinose péritonéale. Le risque semble intimement lié à la biologie de la tumeur, avec un risque de RTT jusqu'à 17% dans les cancers de la vésicule biliaire opérés accidentellement par cholécystectomie laparoscopique, ou d'environ 4% dans le cancer du colon. A notre connaissance, la RTT n'a jamais été rapportée chez l'enfant après laparoscopie dans des cas de tumeurs pédiatriques. Les causes possibles de l'implantation de cellules tumorales dans la paroi seraient l'exfoliation des cellules sous l'effet de l'insufflation, un contact de la tumeur avec la paroi lors de l'extraction, combinés à un effet direct physique ou chimique du CO<sub>2</sub> (38). Une méthode logique pour au moins diminuer ce risque semble être l'utilisation de sac endoscopique pour l'extraction de la pièce, même si malgré tout le risque persiste [109]. La chimiothérapie postopératoire pourrait aussi contribuer à diminuer ce risque [65]. Bien que l'ensemble des données publiées concernant la laparoscopie et les tumeurs malignes de l'enfant restent préliminaires, la masse des données accumulées permet de penser que si le risque de RTT est réel, il s'agit probablement d'un événement exceptionnel.

Les premières publications sur la laparoscopie dans le neuroblastomes montraient que les indications idéales étaient de petites tumeurs [154]. Il semble néanmoins qu'une tumeur

volumineuse ne représente pas une contre-indication en soi <sup>[Saad]</sup> : dans notre série, 15/45 tumeurs (33%) avaient un diamètre supérieur à 50mm, avec une exérèse complète possible dans tous les cas sauf un. Cependant, les plus volumineuses tumeurs peuvent nécessiter une incision supplémentaire pour les extraire, plutôt que de les fragmenter dans un sac. Une incision dans le pli abdominal inférieur, de type Pfannenstiel, fournit un endroit idéal pour l'extraction d'une tumeur très volumineuse.

Le risque de néphrectomie lors de la résection de la tumeur primitive est une complication documentée de la chirurgie du neuroblastome, avec une incidence jusqu'à 15% dans l'expérience du Pediatric Oncology Group <sup>[135]</sup>. Il est généralement admis que la néphrectomie n'est pas acceptable chez un enfant qui n'a pas bénéficié de chimiothérapie <sup>[21,121-123]</sup>. A l'inverse, la néphrectomie est licite si elle permet la réalisation d'une exérèse complète. Elle peut être justifiée par la dissection difficile d'une tumeur qui infiltre le pédicule rénal, plus que par un envahissement direct du rein. Une ischémie rénale prolongée, conduisant à une perte fonctionnelle totale du rein comme cela a été observé une fois dans notre série, peut être le résultat d'un spasme artériel pendant la dissection des éléments du pédicule. Les tumeurs « inopérables » au diagnostic peuvent devenir accessibles à des techniques mini-invasives après chimiothérapie. Toutefois, les rapports avec les éléments vasculaires principaux restent globalement inchangés, même après une réduction importante en volume, et peuvent être à l'origine de difficultés opératoires importantes. Nous pensons que le choix de la laparoscopie ne doit être considéré que dans des indications très sélectionnées de neuroblastomes initialement inopérables.

**L**a laparoscopie représente une alternative crédible à la chirurgie conventionnelle dans le traitement des neuroblastomes abdominaux. Cette technique offre de meilleurs résultats cosmétiques, un meilleur confort postopératoire et probablement un risque moindre d'adhérences intrapéritonéales. Dans les neuroblastomes localisés, la laparoscopie permet d'obtenir un contrôle local de la maladie. Dans les tumeurs disséminées, elle permet l'exérèse de la tumeur primitive avec des suites postopératoires simples qui ne retardent pas la reprise du traitement systémique. Il n'existe pas d'argument pour penser que cette technique s'accompagne d'un risque plus élevé de rechute locale. La laparoscopie nous semble être une technique efficace et raisonnable dans des indications sélectionnées de neuroblastomes abdominaux.

Les données de la littérature montrent sans ambiguïté que l'objectif de la chirurgie du neuroblastome doit être une exérèse complète. Néanmoins, une bonne connaissance des enjeux apparaît indispensable pour appréhender cet objectif. Lorsque certaines études, maintenant anciennes <sup>[36,37,93]</sup> ont montré que des enfants pouvaient être guéris par chirurgie seule et indépendamment de la qualité de l'exérèse, il s'agissait avant tout de la reconnaissance de l'impact majeur de l'âge et du stade clinique sur le pronostic. Il apparaît aujourd'hui que c'est indirectement le poids des facteurs biologiques favorables qui explique que l'étendue de la chirurgie n'a pas d'impact pronostique dans certains cas. Cette notion qu'une exérèse incomplète était acceptable, et que des patients pouvaient être guéris par une résection partielle, a contribué à parasiter le message sur le rôle de la chirurgie.

Après une période où beaucoup de tumeurs localisées présentant des facteurs de risques ont été opérées d'emblée, avec une morbidité importante, le message « pédagogique » de l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant a été largement diffusé auprès de la communauté chirurgicale. Le message hérité des études réalisées dans les années 90 (par exemple NBL90 <sup>[122]</sup>) diffusait en effet 3 notions :

- 1) une exérèse incomplète est éventuellement préférable à une résection complète avec des complications
- 2) une chirurgie d'emblée expose à la survenue de complications qui peuvent être évitées par une chimiothérapie néo-adjuvante

3) une chimiothérapie première permet d'améliorer l'opérabilité de certaines tumeurs présentant des facteurs de risque chirurgicaux.

Il semble que les équipes de chirurgie oncologique pédiatrique ont maintenant largement assimilé ces notions, et que moins d'interventions sont dorénavant réalisées d'emblée en présence de facteurs d'inopérabilité.

Néanmoins, il nous semble que la place de l'exérèse incomplète a été mal comprise, et l'objectif de ce travail était de réévaluer les données disponibles sur la place de la chirurgie dans le traitement du neuroblastome.

Il apparaît que l'acceptabilité d'une chirurgie incomplète est indissociable des facteurs pronostiques, et en particulier de la biologie tumorale. Notre travail sur les neuroblastomes pelviens localisés montre qu'une exérèse incomplète dans deux tiers des cas permet d'obtenir une survie excellente tout en limitant le risque de complications<sup>[81]</sup>. C'est surtout la reconnaissance que la localisation pelvienne est une localisation intrinsèquement favorable, avec une faible prévalence de facteurs biologiques défavorables.

La balance entre résection complète et risque minimal de complications doit donc prendre en compte l'ensemble des facteurs pronostiques.

**Neuroblastome localisé** : il n'existe actuellement pas d'argument pour justifier une chirurgie d'emblée lorsqu'il existe des facteurs de risques chirurgicaux. Toute la difficulté revient à apprécier le risque chirurgical, et force est de constater que c'est l'opérateur lui-même qui est le plus à même de le faire. Les nouvelles techniques d'imagerie, en particulier les scanners à acquisition hélicoïdale multibarrettes, sont devenus des outils extrêmement performants pour décrire les caractéristiques morphologiques de la tumeur. Plusieurs travaux ont étudié l'utilisation d'une liste de facteurs de risque en imagerie<sup>[21,140]</sup>, dans le but d'identifier des critères objectifs contre-indiquant la chirurgie. Ses limites sont de ne pas prendre en compte l'expertise chirurgicale, et de placer sur un même plan des complications très différentes (hémorragie peropératoire...et vessie neurologique). La définition la plus réaliste de l'opérabilité reste celle qui prédit que à la fois l'exérèse pourra être complète de façon presque certaine, et avec un risque minimal (de façon presque certaine).

La persistance de facteurs de risques opératoires chez un enfant qui a reçu une chimiothérapie première appropriée est appréciée de façons diverses. Nous considérons que l'objectif est alors beaucoup plus l'exérèse complète que l'absence de complications.

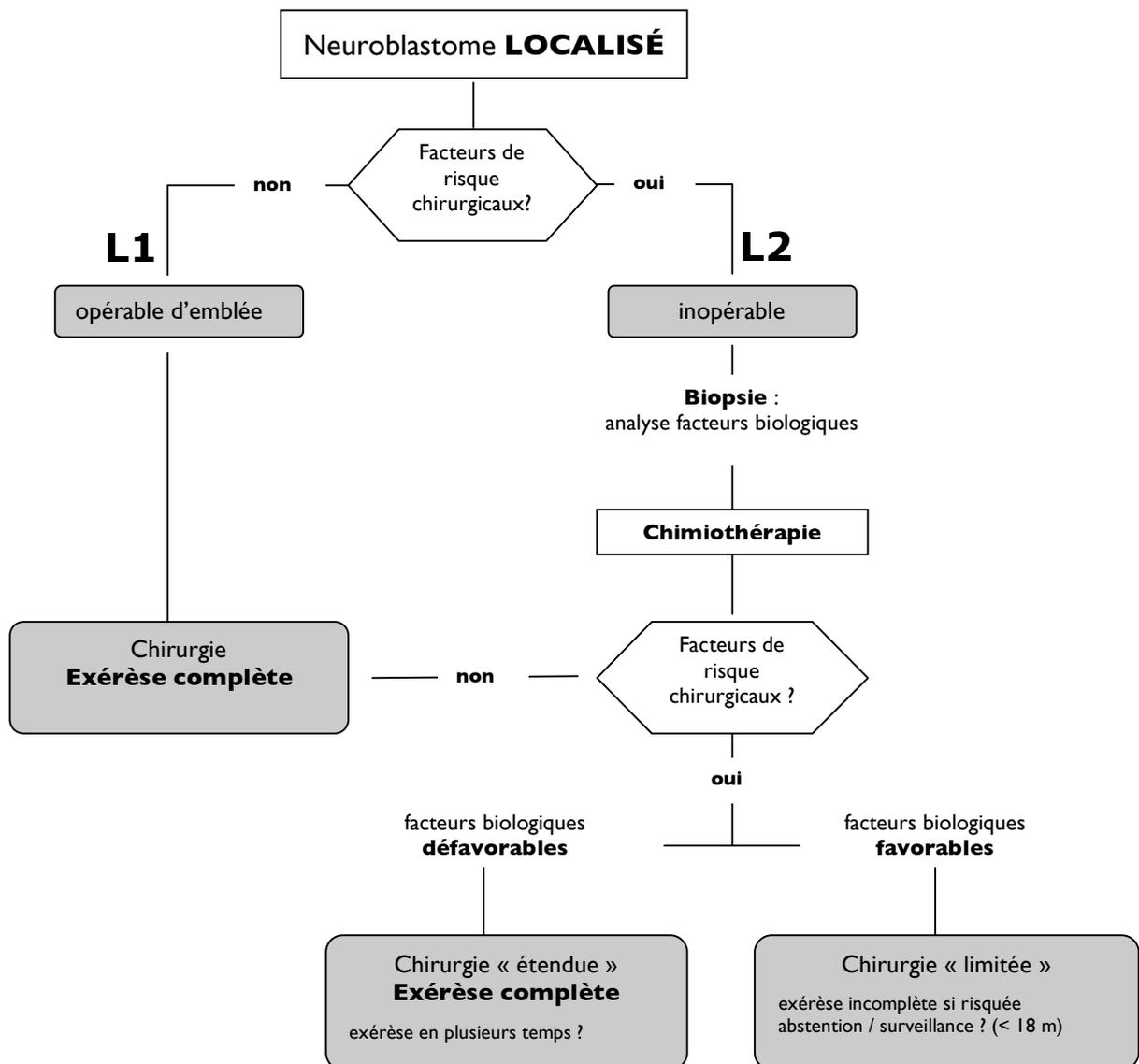
En d'autres termes, un certain nombre de procédures inacceptables dans une chirurgie d'emblée deviennent envisageables si elles permettent d'atteindre la rémission complète, en particulier lorsqu'il existe des facteurs de risques supplémentaires (âge, facteurs biologiques, localisation). C'est le cas par exemple de certaines exérèses d'organes (néphrectomie unilatérale, splénectomie, pancréatectomie caudale, cystectomie partielle ou résection digestive limitée). Une chirurgie d'exérèse en plusieurs temps a aussi sans doute une place dans la stratégie thérapeutique. A l'inverse, chez un nourrisson présentant une tumeur localisée, sans facteur biologique d'agressivité, éventuellement dans une localisation favorable (thoracique, pelvienne), il paraît tout à fait licite de laisser un résidu macroscopique qui est susceptible de régresser sous surveillance, si la résection fait courir un risque important.

**Neuroblastome métastatique** : si le contrôle local est important, il n'existe actuellement pas d'argument pour affirmer qu'une chirurgie complète participe à l'amélioration de la survie globale dans le neuroblastome métastatique. On peut toutefois penser que l'impact éventuel de la chirurgie est actuellement masqué par les difficultés de contrôle de la maladie disséminée. Il serait probablement intéressant de pouvoir évaluer l'intérêt du contrôle local dans le sous-groupe des neuroblastomes stade 4 où la maladie métastatique est bien contrôlée par la chimiothérapie initiale. Avec les traitements intensifs de consolidation, il semble surtout important aujourd'hui de ne pas retarder la chimiothérapie postopératoire par des complications imputables à une chirurgie trop agressive. En cas de facteurs de risques chirurgicaux, on doit pouvoir se contenter d'une exérèse macroscopiquement incomplète, d'autant plus qu'une irradiation postopératoire est maintenant systématiquement réalisée et participe au contrôle local.

Il est devenu évident que les caractéristiques moléculaires du neuroblastome ont un poids majeur dans la décision thérapeutique. Il est donc crucial d'être en mesure de

recueillir du matériel tumoral de bonne qualité et en quantité suffisante. Si les biopsies de type Tru-cut® réalisées sous scanner ou sous contrôle endoscopique ramènent une quantité de matériel habituellement adéquate, la qualité des prélèvements est un enjeu important pour les structures prenant en charge ces enfants. Les critères de qualité de recueil et de transport des échantillons permettant de garantir une cellularité et des analyses interprétables imposent des mesures organisationnelles contraignantes, mais sont devenues indispensables au regard de l'importance des critères biologiques dans la stratégie thérapeutique.

Figure 6.1 – Proposition d'arbre décisionnel d'un neuroblastome localisé



Le poids de la chirurgie dans le traitement global de la maladie est évidemment variable selon les tumeurs et leur localisation.

Nous rapportons dans ce travail une des plus importantes séries publiées de neuroblastomes opérés par laparoscopie, avec une efficacité comparable à la chirurgie ouverte, un taux de complications acceptables sans faire la preuve d'une sur-morbidité [80]. Dans les tumeurs ne présentant pas de facteurs de risques chirurgicaux, le recours à des techniques innovantes mini-invasives comme la vidéo-chirurgie contribue à une diminution de la toxicité du traitement, dans une logique de désescalade thérapeutique. Ces techniques ont la particularité d'être compliquées à évaluer, avec des avantages objectifs parfois minces dans des études randomisées bien conduites [82-84]. Une difficulté supplémentaire dans les tumeurs malignes de l'enfant est la rareté des indications, qui ajoutée à l'incidence réelle des complications rend très complexe une évaluation selon des standards de bonne pratique clinique [83]. Une évaluation prospective et exhaustive nous paraît toutefois indispensable, en particulier pour évaluer le risque de dissémination locorégionale. Nous pensons néanmoins que la vidéo-chirurgie a une place indiscutable dans la prise en charge d'indications sélectionnées de neuroblastomes et d'autres tumeurs pédiatriques.

**L**a chirurgie conserve donc une place centrale dans le traitement du neuroblastome. Une exérèse complète reste un objectif clé dans la majorité des situations, mais le « coût » de la résection doit être adapté aux facteurs de risques.

C'est avant tout la **qualité de la décision chirurgicale**, plus que la qualité de la chirurgie, qui est primordiale dans l'évaluation de l'opérabilité d'un neuroblastome, dans la définition des objectifs de la chirurgie, ou dans la sélection des indications de certaines techniques innovantes. Elle demande une expérience chirurgicale soutenue par un volume d'activité suffisant, mais surtout une bonne connaissance des enjeux oncologiques.

- 7.1 – Liste des communications relatives aux travaux présentés
- 7.2 – Classification INSS
- 7.3 – Critères INRG
- 7.4 – Score de Philadelphie
- 7.5 – Article *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1689-95
- 7.6 – Article *Bull Cancer* 2007; 94(12): 1087-90
- 7.7 – Article *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1): 117-24

## 7.1 – Liste des communications relatives aux travaux présentés

1. Localized pelvic neuroblastoma. The experience of the French Society for Pediatric Oncology (1990-1999).  
MD LECLAIR, O HARTMANN, Y HELOURY, F MECHINAUD, JM GUYS, C MUNZER, H RUBIE.  
13th annual meeting of the European Society for Paediatric Urology, 11-13 Avril 2002, Budapest. Hungary.
2. Neuroblastomes pelviens localisés : experience de la SFOP (1990-1999)  
MD LECLAIR, O HARTMANN, Y HELOURY, F MECHINAUD, JM GUYS, C MUNZER, H RUBIE.  
Réunion annuelle de la SFOP. juin 2002. Besançon. Prix 2002 de la meilleure communication
3. Les neuroblastomes pelviens localisés. Expérience de la SFOP (1990-1999).  
MD LECLAIR, O HARTMANN, Y HELOURY, F MECHINAUD, JM GUYS, C MUNZER, H RUBIE.  
59<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Chirurgie Pédiatrique, Tours. Septembre 2002.
4. Neurogenic mediastinal tumors removal by laparoscopy.  
J VALLA, MD LECLAIR, Y HELOURY, H STEYAERT  
British Association of Paediatric Endoscopic Surgeons annual scientific meeting. 24<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> september 2004. Paris, France
5. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastic tumours. A French multicenter study.  
MD LECLAIR, P DE LAGUSIE, F VARLET, F BECMEUR, C THOMAS, JS VALLA, T PETIT, S SARNACKI, J MICHON, Y HELOURY  
16th annual IPEG meeting for endosurgery in children. 6-9 September 2007. Buenos Aires. Argentina.
6. The role of laparoscopy in neuroblastoma  
MD LECLAIR, Y HÉLOURY  
Lecture at the EPU course of "minimally-invasive surgery in paediatric urology".  
IRCAD-EITS, Oct 2007, Strasbourg
7. L'évaluation des techniques mini-invasives en chirurgie pédiatrique : Quelle méthode ?  
MD LECLAIR  
Réunion annuelle du GECI. Décembre 2007. Luxembourg
8. L'exérèse laparoscopique des neuroblastomes abdominaux.  
MD LECLAIR, P DE LAGUSIE, F VARLET, F BECMEUR, C THOMAS, JS VALLA, T PETIT, S SARNACKI, J MICHON, Y HELOURY  
Réunion annuelle du GECI. Décembre 2007. Luxembourg
9. Laparoscopic surgery for neuroblastoma  
MD LECLAIR  
*round table* "minimally-invasive techniques in paediatric surgical oncology"  
19<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Urology, April 2008, Nice

## 7.2 - Classification INSS [11,12]

---

**Stade 1** - Tumeur localisée avec une exérèse macroscopiquement complète, avec ou sans résidu microscopique ; les ganglions homolatéraux sont histologiquement sains (les ganglions adhérents à la tumeur et enlevés avec elle peuvent être envahis).

**Stade 2A** - Tumeur localisée avec une exérèse macroscopiquement incomplète; les ganglions homolatéraux non adhérents sont histologiquement sains (les ganglions adhérents à la tumeur et enlevés avec elle peuvent être envahis).

**Stade 2B** - Tumeur localisée avec ou sans exérèse macroscopique complète avec ganglions homolatéraux envahis histologiquement. Les adénopathies controlatérales doivent être histologiquement saines.

**Stade 3** - Tumeur latéralisée inextirpable, infiltrant la ligne médiane (avec ou sans envahissement ganglionnaire régional)  
ou tumeur latéralisée avec envahissement ganglionnaire controlatéral,  
ou tumeur médiane avec extension bilatérale par elle-même ou par un envahissement ganglionnaire.

**Stade 4** - Toute tumeur primitive avec dissémination à distance dans les ganglions, l'os, la moelle osseuse, le foie et/ou d'autres organes (sauf si cela correspond à la définition des Stades 4S).

**Stade 4S** - Tumeur primitive localisée (comme définie pour les Stades 1, 2A ou 2B), avec dissémination hépatique, cutanée et/ou au niveau de la moelle osseuse. (restreint aux enfants de moins de 1 an).

---

### NB

Les tumeurs primitives multifocales (par exemple les tumeurs surrenales bilatérales) doivent être classées selon la tumeur la plus grosse, comme défini ci-dessus, et mentionnées "M" (Stade 3M par exemple).

\* La ligne médiane est définie par la colonne vertébrale. Les tumeurs latéralisées et franchissant la ligne médiane doivent infiltrer ou dépasser le côté opposé du rachis.

Dans les Stades 4S, l'envahissement médullaire doit être minime, c'est-à-dire moins de 10% de cellules tumorales parmi les cellules nucléées sur la biopsie ostéo-médullaire ou le myélogramme. Un envahissement plus important doit faire classer le patient en Stade 4.

La scintigraphie à la MIBG ne doit pas montrer d'hyperfixation squelettique.

## 7.3 - Critères INRC :

### Définition de la réponse au traitement <sup>[11]</sup>

Réponse	Tumeur Primitive	Métastases
<b>RC</b>	Pas de tumeur	Pas de tumeur; catécholamines normales
<b>BRP</b>	Diminution de 90-99%	Pas de tumeur; catécholamines normales Hyperfixation <sup>99</sup> Tc squelettique résiduelle possible
<b>RP</b>	Diminution > 50%	Diminution de tous les sites mesurables > 50% <u>Os et moelle osseuse</u> : Diminution du nombre de sites positifs > 50%; Pas plus d'un territoire médullaire envahi*.
<b>RM</b>	Pas de nouvelle lésion; réduction d'une lésion mesurable > 50% (primitif ou métastases) et réduction des autres lésions < 50%; progression < 25% de toute lésion	
<b>NR</b>	Pas de nouvelle lésion; réduction < 50% et progression < 25% de toutes les lésions.	
<b>MP</b>	Toute nouvelle lésion; augmentation > 25% d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire.	

RC : Réponse Complète  
 BRP : Bonne Réponse Partielle  
 RP : Réponse Partielle  
 RM : Réponse Mixte  
 NR : Non Réponse  
 MP : Maladie Progressive

\* Un territoire médullaire peut encore être positif pour être en RP si cela représente une diminution du nombre de sites

## 7.4 - Score de Philadelphie pour les stades 4S <sup>[59]</sup>

afin de guider la décision d'un traitement ou d'une simple surveillance. Le système de score reflète la menace d'un organe, et évalue les poumons, les reins, le tractus digestif, la VCI et le foie. Un score de 0 sous-entend qu'il n'y a aucune menace de l'un des appareils, et un score de 10 signifie que les 5 appareils ont une souffrance sévère. On doit se souvenir que ce score est établi avant toute intervention thérapeutique. Par exemple, si un enfant a une diurèse > 2 mls/kg/heure sous diurétiques, son score est toujours de 1.

Appareil	Sévérité	Score
<b>Gastro-intestinal</b>		
Vomissements > 10% des apports	léger	1
Vomissements répétés, nécessitant une réhydratation IV	sévère	2
<b>Respiratoire</b>		
Polypnée > 60/min avec besoin d' O <sub>2</sub>	léger/modéré	1
Besoin de CPAP ou de ventilation artificielle	sévère	2
<b>Retour veineux</b>		
Oedèmes des membres inférieurs	léger	1
Oedèmes des membres inférieurs atteignant le scrotum et/ou le sacrum	sévère	2
<b>Rénal</b>		
Oligurie, diurèse < 2 ml/kg/heure	léger	1
Oligurie avec signes d'insuffisance rénale	sévère	2
<b>Hépatique</b>		
Thrombopénie/CIVD plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	sévère	2

## Localized Pelvic Neuroblastoma: Excellent Survival and Low Morbidity With Tailored Therapy—The 10-Year Experience of the French Society of Pediatric Oncology

Marc-David Leclair, Olivier Hartmann, Yves Heloury, Laurent Fourcade, Anne Laprie, Françoise Mechinaud, Caroline Munzer, and Herve Rubie

From the Service de Chirurgie Infantile and Service d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, Nantes; Département de Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif; Service de Chirurgie Pédiatrique, CHRU Dupuytren, Limoges; Département de Radiothérapie, Institut Gustave Regaud; and Unité d'Hémo-oncologie, Hôpital des enfants, Toulouse, France.

Submitted April 8, 2003; accepted February 23, 2004.

Supported by the Association for Cancer Research and the Clinical Research Program of the French Ministry of Health (grant No. [3]95-06-N).

Presented in part at the 13th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Urology, April 2002, Budapest, Hungary.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

Address reprint requests to Marc-David Leclair, MD, Service de Chirurgie Infantile, Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, 44093 Nantes Cedex 01, France; e-mail: marc david.leclair@chu-nantes.fr.

© 2004 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/04/2209-1689/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2004.04.069

### ABSTRACT

#### Purpose

To assess the results and morbidity of treatment of children with localized pelvic neuroblastoma (NB).

#### Patients and Methods

All consecutive cases of localized pelvic NB registered in the French multicenter prospective studies NBL90 and NBL94 between 1990 and 1999 were reviewed. Resectability was decided on the basis of clinical and radiologic evaluation. In unresectable tumors, primary chemotherapy (combinations of carboplatin-etoposide and vincristine-cyclophosphamide-doxorubicine) was administered before surgery.

#### Results

Forty-seven children (with 26 resectable tumors and 21 unresectable) were included in this study. At the end of treatment, 31 children were in complete remission (66%). Long-term neurologic sequelae were observed in seven patients (15%), directly attributable to surgery in three cases. After a median follow-up of 48 months (range, 13 to 129 months), 44 patients are alive. Six children experienced local relapse; four of these children achieved subsequent remission. The projected overall survival and event-free survival (EFS) rates at 5 years are, respectively,  $93\% \pm 4\%$  and  $84\% \pm 5\%$ . Survival of children treated with preoperative chemotherapy are similar to those treated by primary surgery (80% and 88% respectively). The extent of surgical resection seemed to have no influence on the outcome (EFS rates 76% and 89% in case of gross residue and complete resection or microscopic residue, respectively).

#### Conclusion

Our data confirm the excellent survival of localized pelvic NBs. Considering the efficacy of preoperative chemotherapy, patients with pelvic NB should be carefully screened for primary surgery. The risk of neurologic impairment during radical excision should be balanced with the good survival of children with minimal residual disease.

*J Clin Oncol* 22:1689-1695. © 2004 by American Society of Clinical Oncology

### INTRODUCTION

Neuroblastoma (NB) is the most common extracerebral solid tumor in childhood.<sup>1</sup> Because this embryonal malignancy arises in cells derived from the neural crest, the primary tumor can develop anywhere from the neck to the pelvis where sympathetic tissue is present. The pelvic NB is a rare location (5% of all NBs) and is usually known to carry a good prognosis,<sup>2</sup> although it is unclear whether extra-abdominal location influences the outcome.<sup>3,4</sup> However, surgery of pelvic NB is a technical challenge, whereas completeness of resection

is believed to play a major prognostic role in the treatment of localized NB.<sup>5-7</sup> Furthermore, surgical resection of a pelvic tumor can lead to major organ dysfunction, affecting survivors' subsequent quality of life.<sup>2</sup> The aim of this study was to assess the morbidity and the outcome after treatment of pelvic localized NB in the experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP) over 10 years.

### PATIENTS AND METHODS

#### Patients

We reviewed the records of children consecutively treated for a localized pelvic NB in the

Table 1. TNM Staging

Stage	Tumor <sub>s</sub>	Nodes	Metastases
Clinical stage			
I	T1: < 5 cm	N0:absent	M0:absent
II	T2: > 5 cm < 10 cm	N0: absent	M0: absent
III	T3: > 10 cm	N0: absent	M0: absent
IV	Any T	N1: present	M0: absent
	Any T	Any N	M1: present
Postsurgical stage			
I	Complete resection	Negative	
II	Complete resection	Positive removed	
IIIa	Microscopic residue	Negative, or positive removed	
IIIb	Macroscopic residue	Incompletely removed	
IIIc	Biopsy	Biopsy	

Abbreviations: T, tumor; N, node; M, metastasis.

SFOP NBL90 and NBL94 prospective studies between 1990 and 1999. All untreated cases of histologically proven NB in children were eligible and accrued onto those studies after informed parental consent was obtained. All children with pelvic primary tumor were included in the present study, except those presenting with pelvic extension of an abdominal NB.

### Staging

The primary tumor measurements were obtained from ultrasound examination and computed tomography scan or magnetic resonance imaging. Imaging analysis focused on the morphologic features of the tumor, such as tumor arising or crossing the presacral midline, involvement of pelvic organs or major iliac vessels, or presence of intraspinal extension. The clinical workup to rule out metastatic spread included skeletal study by iodine<sup>123</sup> metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy,<sup>8</sup> Tc<sup>99</sup> scan in the absence of MIBG primary tumor uptake, complete skeletal x-ray examination in infants, and extensive bone-marrow staging (four bone marrow aspirates and two trephine biopsies). Diagnostic workup also included measurements of urinary excretion of vanillylmandelic acids and homovanillic acids, dopamine levels,<sup>9</sup> serum lactate dehydrogenase<sup>10</sup> and ferritin levels.<sup>11</sup> The diagnosis of NB was confirmed histologically either after primary excision or fine-needle biopsy in case of unresectable tumor, according to the International Neuroblastoma Pathology Committee (INPC) classification.<sup>12</sup> The primary tumor was staged according to tumor-node-metastasis system<sup>13</sup> (Table 1) and International Neuroblastoma Staging System (INSS) criteria.<sup>14</sup> The volume of the tumor was approximated by calculating the product of length  $\times$  width  $\times$  thickness  $\times$  0.523. Analysis of *MYCN* genomic content by Southern blot analysis<sup>15</sup> using second-exon probes was recommended for all children and was mandatory in some cases (infants in NBL90 and all children in NBL94). *MYCN* amplification was defined as the presence of more than 10 copies per haploid genome.

### Surgery

After evaluation of clinical and imaging data, a multidisciplinary team of pediatric oncologist, radiologist, and surgeon decided according to surgical guidelines whether a tumor was suitable for primary excision attempt. A localized tumor had to be considered unresectable if crossing or infiltrating the midline, encasing major iliac vessels, or if there was a predictable risk of macroscopically incomplete resection due to size, structure, or

location of the mass. All dumbbell tumors were deemed unresectable. Procedures resulting in a risk of removal of major organ (eg, rectosigmoid, bladder, ureter, female genital tract), or risk of neurologic sequelae (sacral nerve roots encased in the tumor) were not recommended unless previous chemotherapy had been administered. Postsurgical staging tumor-node-metastasis system and INSS was defined on the basis of surgical findings, postoperative imaging, and pathological reports (Table 1).

### Chemotherapy

Two combinations of chemotherapy were given in the NBL90 study, as previously detailed.<sup>3,16</sup> Briefly, all children with unresectable tumor received two courses of carboplatin and etoposide (CE) followed by two courses of vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin (CA<sub>2</sub>O). Postoperative chemotherapy was indicated in children older than 1 year in case of residual disease (even microscopic) or lymph node involvement. These patients were given four courses (two of CE plus two of CA<sub>2</sub>O) in the case of primary surgery, or two alternating courses in the case of preoperative chemotherapy. As a whole, children received a maximum of three courses of each combination. In case of persistent macroscopic residue after chemotherapy, a second-look surgical procedure was recommended. In infants, no postoperative treatment was indicated whatever the extent of the surgical resection.

The NBL94 study evaluated the efficacy of a less intensive adjuvant therapy in children without *MYCN* amplification. Infants with unresectable NB were to receive low-dose chemotherapy combining two to four courses of cyclophosphamide (5 mg/kg/d days 1 to 5) and vincristine (0.05 mg/kg day 1) in four cycles (CV). Children with resectable tumor received no further treatment after surgical resection whatever the age and the extent of resection. Children with unresectable NBs were treated as in NBL90 study.

After 1997, children with *MYCN* amplification received intensive chemotherapy (combination of high-dose busulfan and melphalan) followed by stem-cell rescue and locoregional irradiation.

### Radiotherapy

In the NBL90 study, a locoregional irradiation was indicated in case of persisting macroscopic residue at the end of treatment, in children older than 1 year. In the NBL94 study, these indications of radiotherapy were restricted to children with nonevaluable or amplified *MYCN*, whatever the age at diagnosis and postoperative

status. In both studies, the target field encompassed the extent of the tumor before surgery. The total radiation dose was the same in both studies, either 24 or 34 Gy for children younger and older than 2 years, respectively.

### Evaluation of Response to Therapy

Response to therapy was assessed according to the International Neuroblastoma Response Criteria<sup>14</sup> during induction therapy, before and 1 month after surgery, at the end of treatment, and every 3 months during follow-up.

### Statistical Analysis

To avoid bias and facilitate comparison with other series, all consecutive patients with newly diagnosed localized pelvic NB were included in this study. Comparison between proportions were performed with the  $\chi^2$  test corrected for heterogeneity, or Fisher's exact two-tailed test<sup>17</sup> when appropriate. Probabilities of overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were calculated from the time of diagnosis to relapse, death, or last follow-up evaluation according to the Kaplan-Meier product-limit method,<sup>18</sup> and given at 5 years. In the EFS analysis, disease progression, relapse and death for any reason were considered events. Differences between survival curves were tested for statistical significance in univariate analysis by the log-rank test.<sup>19</sup>

## RESULTS

### Patient Characteristics

Between 1990 and 1999, 623 consecutive children with localized NB were registered in the NBL90 and NBL94 studies, of whom 47 (7.5%) had a pelvic primary tumor. Patient characteristics are detailed in Table 2. The median age at the time of diagnosis was 15 months (range, 0 to 178 months). Fourteen children (30%) presented with neurologic motor or sensory dysfunction, or sphincteric difficulties; the most common symptoms (11 cases) were urinary retention, constipation, or urinary incontinence. Two children presented with opsomyoclonus syndrome, and one presented with severe watery diarrhea due to vasoactive intestinal peptide secretion.

Urinary catecholamine excretion was measured in 42 patients: 39 (93%) had an increased excretion of at least one metabolite. MIBG scintigraphy was performed in 40 patients (85%) and showed primary tumor uptake in 31 cases (78%).

Histologic subtype of the tumor was neuroblastoma in 32 cases and ganglioneuroblastoma in 15 cases. Histopathologic data according to International Neuroblastoma Pathology Classification were available for resectable tumors only, because diagnosis was obtained by fine-needle biopsy in unresectable cases. In the 13 resectable tumors evaluable (NBL94), two of 13 had unfavorable histology.

Of the 37 children evaluated for *MYCN* genomic content, *MYCN* amplification was found in only one child (2.7%).

Morphologic features of the tumors are detailed in Table 2. In nine children (19%), there was a dumbbell NB with intraspinal extension. Of great importance in such a young population was the size of the primary, in that 38 children (81%) had a tumor diameter larger than 5 cm.

**Table 2.** Patient Characteristics

Characteristic	No. of patients (N = 47)	%
Sex, male	23	49
Age, months		
Median	15	
Range	0-178	
Clinical symptoms at diagnosis	21	45
Sphincteric troubles	8	17
Spinal cord compression	6	13
Opsomyoclonus	2	4
Others	5	11
Elevated urinary catecholamines (n = 42)	39	93
VMA	28	67
HVA	30	71
VMA/HVA > 1	15	36
Dopamine	34	81
MIBG uptake (n = 40)	31	78
Histologic subtype		
Ganglioneuroblastoma	15	32
Neuroblastoma	32	68
<i>MYCN</i> amplification (n = 37)	1	2.7
Primary site in pelvis		
Right	7	15
Left	15	32
Midline	25	53
Tumor volume, cm <sup>3</sup>		
Median	117	
Range	20-900	
Intra-abdominal extension	9	19
Anterior foramina sacralia involvement	17	37
Intra-spinal extension	9	19
TNM stage		
T1	9	19
T2	29	62
T3	9	19
N0	32	68
N1	11	23
Nx	4	9
INSS stage		
1	4	8.5
2A	4	8.5
2B	5	11
3	34	72

Abbreviations: VMA, vanillylmandelic acid; HVA, homovanillic acid; MIBG, metaiodofenyl guanidine; TNM, tumor-node-metastasis; INSS, International Neuroblastoma Staging System.

Twenty-one tumors (45%) were considered unresectable on the basis of clinical and imaging data. Distribution of the T stage in the resectable tumors group was not significantly different from unresectable group, indicating that tumor size was not the only criterion to determine resectability. There was no difference in resectability rate between the two successive studies (12 of 22 tumors in NBL90, v 14 of 25 tumors in NBL94;  $P = .99$ ).

### Treatment

**Primary chemotherapy.** Twenty-one children (45%) had a tumor considered unresectable and were given pri-

mary chemotherapy: 19 received two courses of CE two courses of CA<sub>4</sub>O (including one infant after no response with two courses of CV), and two infants received four courses of CV. Of the 20 children assessable of the 21 total, the overall response rate to preoperative chemotherapy was 70%, with very good partial response in five children, partial response (PR) in nine, and no response in six. Following this treatment, surgical resection was attempted in all children.

**Surgery.** Among the 21 children with unresectable NB, preoperative treatment allowed grossly complete resection in 11 cases (52%), including microscopic residue in seven. Twenty-six children (55%) underwent primary surgery for a tumor considered resectable: complete gross removal of the tumor was achieved in 17 patients (65%), of whom 10 had a microscopic residual disease. It should be noted that in the group of children with "resectable" tumors, surgical resection was grossly incomplete, with measurable residue in nine cases (35%).

Of the 47 children, the result of the surgical procedure was complete resection in 11 (23%), grossly complete resection with microscopic residue in 17 (36%), and gross residual disease in 19 (41%). There was no significant difference in the extent of surgical resection when comparing the resectable tumors group to the unresectable tumors group ( $P = 0.64$ ).

**Adjuvant therapy.** Among the 36 patients with either microscopic or gross residual disease, 19 (53%) received postoperative treatment. Chemotherapy was administered in nine of 17 children with microscopic residue and ten of 19 with gross residual disease. The remaining nine children with gross residue had no indication to receive adjuvant therapy according to protocol guidelines, due to their age or protocol of treatment. There were no detectable long-term sequelae related to chemotherapy. Radiation therapy was given in five children in addition to postoperative chemotherapy, for persistent gross residue. The median dose delivered was 36 Gy (range, 25 to 45 Gy). No immediate toxicity was reported. On long-term evaluation (median, 55 months), four of them were alive without evidence of affected pelvic growth at a median age of 187 months (range, 75 to 212 months). Two girls presented neuropathic bladder (attributed to surgery ( $n = 1$ ), or present at diagnosis ( $n = 1$ ), of whom one also had radiation-induced ovarian insufficiency.

### **Surgical Procedures and Morbidity**

Surgical resection was conducted via a laparotomy in most cases, except in three children in whom the procedure was performed via sacroperineal approach and one child by a combined abdominal and perineal approach. None of the nine children with a dumbbell tumor needed laminotomy for emergency decompression at diagnosis or during clinical course. In four of them, intraspinal component of the tumor was later removed via a neurosurgical approach, after laparotomy. Concerning surgical complications and

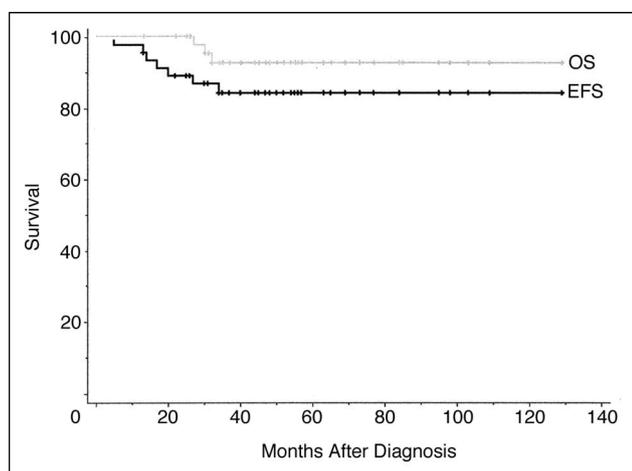
morbidity, two children presented serious bleeding during excision, and nephrectomy was performed in three cases, in violation of protocol recommendations. There were long-term persisting neurologic sequelae in seven patients (15%) including complete or partial cauda-equina syndrome ( $n = 3$ ), neuropathic bladder ( $n = 2$ ), radicular or truncal nerve palsy ( $n = 2$ ), and leg weakness ( $n = 2$ ). In three cases, these complications clearly occurred postoperatively in children without any neurologic symptom at diagnosis. The remaining four children already had neurologic dysfunction at diagnosis, but no evidence of worsening after surgery. Conversely, it should be noted that among the 14 patients with neurologic symptoms at the diagnosis, 10 (71%) recovered and had no neurologic deficiency at the end of treatment. There was no significant difference in incidence of surgical complications according to resectability: neurologic complications, bleeding, or nephrectomy occurred in four of the 26 children with resectable tumors, compared with four of 21 children treated by preoperative chemotherapy ( $P = .99$ ).

### **Outcome**

At the end of treatment, disease status was CR in 31 children (66%), very good partial response in 12 children (26%), PR in three children, (6%) and no response in one child. As of July 2002, the median follow-up was 48 months (range, 13 to 129 months). A local relapse occurred in six patients, at a median time of 15.5 months (range, 5 to 49 months) after diagnosis. The primary tumor was staged INSS 2B ( $n = 1$ ) or INSS 3 ( $n = 5$ ) at diagnosis and was incompletely resected in four of six patients. Four of these six patients had received postoperative treatment, including radiotherapy in two. Four of them are still alive 44 months (27 to 51) after their relapse treatment. Three children died 27, 30, and 32 months after diagnosis; one death was accidental, and two were disease-related. The 5-year projected overall survival and EFS of the entire population of localized pelvic neuroblastoma are, respectively,  $93\% \pm 4\%$  and  $84\% \pm 5\%$  (Fig 1).

### **Prognostic Factors**

In univariate analysis, age, sex, catecholamine urinary excretion, and MIBG uptake did not influence the outcome (Table 3). The only child with *MYCN* amplification died of a disease recurrence 30 months after diagnosis. A large tumor at diagnosis (T3) was associated with a worse prognosis (EFS:  $53\% \pm 17\%$  for T3  $\nu$   $92\% \pm 5\%$  for T1+2,  $P = 0.01$ ; Fig 2), as well as lymph node involvement (EFS:  $58\% \pm 17\%$  for N1  $\nu$   $90\% \pm 5\%$  for N0,  $P = .02$ ). Conversely, there was no statistical difference in survival between children staged INSS 3 and INSS 1+2A+2B, with EFS rate  $81\% \pm 7\%$  and  $91\% \pm 9\%$ , respectively ( $P = .40$ ). The outcome of children treated with preoperative chemotherapy for primarily unresectable tumor was not different from children with resectable tumor, with an EFS rate of  $80\% \pm 9\%$  and  $88\% \pm 7\%$ , respectively ( $P = .54$ ). There was no differ-



**Fig 1.** 5-year projected overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates: OS, 93% ± 4%; EFS, 84% ± 5%.

ence in survival according to the period of treatment, given that children treated in the NBL90 had a 81% ± 8% EFS rate, compared with 87% ± 7% in the NBL94 ( $P = 0.53$ ), despite de-escalation of adjuvant therapy in the latter study. With this therapeutic approach, leaving a minimal residue (< 10%) or no detectable residual disease seemed to have no prognostic significance (Fig 3): the EFS rate was 76% ± 11% in the case of postoperative gross residue, which was similar to the EFS rate of 89% ± 6% in the case of complete resection or microscopic residue ( $P = .27$ ). However, children with a gross residue have been more intensively treated, in that nine of 19 received adjuvant therapy, including local irradiation in five children.

Finally, children with persistent gross residual disease at the end of treatment had similar outcome to those in complete remission, with 79% ± 11% and 87% ± 6% EFS rates, respectively ( $P = 0.52$ ), despite de-escalation in treatment of postoperative gross residual disease for some of them.

### DISCUSSION

This study confirms the excellent survival of children with localized pelvic neuroblastoma but highlights the difficulties of surgical treatment and the risk of functional sequelae.

The pelvis is a rare location for NB, and the incidence in these two consecutive studies (7.5%) is similar to that in previous reports.<sup>2,20</sup> This location has particular clinical features, with high incidence (20% to 35%) of neurologic symptoms at diagnosis and significant proportion of dumbbell tumors (20% in our experience).<sup>2,20</sup> Conversely, in the present study, the other main characteristics of patients, such as age, sex ratio, and MIBG uptake or biologic parameters, were comparable with those of other localized NBs.<sup>3,4,21</sup>

Surgical resection of the primary is considered a major step for cure but represents a particularly challenging issue

**Table 3.** Prognostic Factors

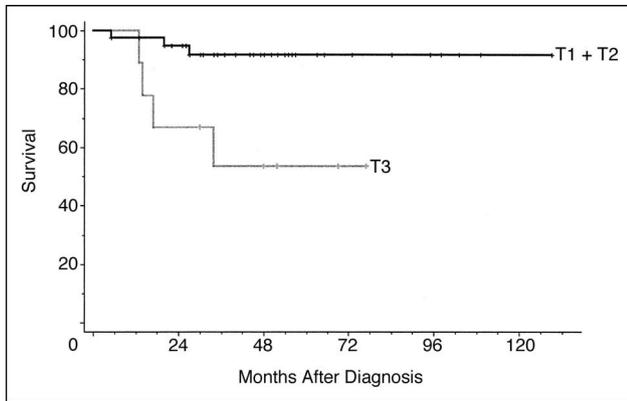
Factor	No. of Events	No. of Patients	EFS (%)	<i>P</i> *
<b>Sex</b>				
Male	4	23	80	
Female	3	24	88	.66
<b>Age, years</b>				
< 1	2	19	89	
≥ 1	5	28	81	.56
<b>VMA/HVA</b>				
> 1	1	15	93	
< 1	6	27	77	.24
<b>Dopamine</b>				
Increased	6	34	82	
Normal	1	8	83	.68
<b>MIBG uptake</b>				
Positive	4	31	87	
Negative	1	9	89	.88
<b>MYCN</b>				
Evaluated	5	37	85	
Not evaluated	2	10	80	.65
<b>MYCN</b>				
< 10 copies	4	36	88	
> 10 copies	1	1	0	1.10 <sup>-4</sup>
<b>Tumor size</b>				
T1 or T2	3	38	92	
T3	4	9	53	.01
<b>Dumbbell tumor</b>				
Yes	2	9	75	
No	5	38	86	.41
<b>Lymph node N0</b>				
Involvement N1	4	11	58	.02
<b>Resectability</b>				
Resectable	3	26	88	
Unresectable	4	21	80	.54
<b>Extent of resection</b>				
Microscopic or no residue	3	28	89	
Gross residue	4	19	76	.27
<b>INSS stage</b>				
1	0	4	100	
2A	0	4	100	
2B	1	5	80	
3	6	34	81	NA†
<b>End of treatment disease status</b>				
CR	4	31	87	
No CR	3	16	79	.52
<b>Protocol of treatment</b>				
NBL90	4	22	81	
NBL94	3	25	87	.53

Abbreviations: EFS, event-free survival; VMA, vanillylmandelic acid; HVA, homovanillic acid; MIBG, metaiodobenzyl guanidine; TNM, tumor-node-metastasis; INSS, International Neuroblastoma Staging System; NA, not available.

\*Log-rank test.

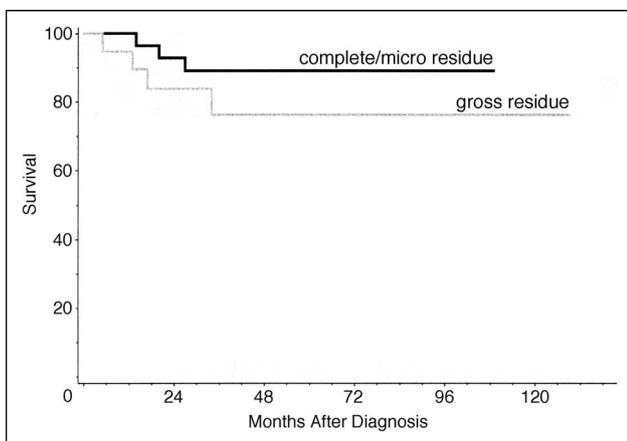
†Log-rank test not calculated if no event in one of the groups.

in the pelvic site<sup>2,20,22-23</sup> because of the funnel-shaped configuration of the pelvis and characteristics of the tumors. In the present series, more than 80% of tumors had a diameter larger than 50 mm and were in close contact or even encas-



**Fig 2.** Event-free survival rate according to tumor size (tumor-node-metastasis stage). T1 + T2 (diameter < 10 cm [n = 38]): 92%  $\pm$  5%; T3 (diameter > 10 cm [n = 9]): 53%  $\pm$  17%;  $P = .01$ .

ing major pelvic vessels. Because neuroblastoma arises in paraspinous ganglia from sympathetic nerves, the pelvic location develops from the organ of Zuckerkandle, near the midline, in contact with major sacral nerve trunks. For these reasons, deep surgical access to the tumor, and especially to its lower pole, is technically challenging and may be a source bladder damage or rectal innervation. In these cases, excision may be facilitated by a sacroperineal approach or combined abdominal and perineal routes, used in three cases and one case in this study, respectively. In these indications, the use of the posterior sagittal sacroperineal approach described by A. Peña<sup>24</sup> for anorectal malformation repair is of great interest, allowing safe dissection, under direct vision, of the tumor adherent to the lower sacrum.<sup>23</sup> We report less than 60% complete resection, which is consistent with findings of previously published series of pelvic NB.<sup>2,20</sup> This rate seems significantly lower than the 74% complete resection of the 316 children included in the NBL90 study.<sup>3</sup> In the early nineties, definition of unresectability was the result of



**Fig 3.** Event-free survival rate according to extent of resection. Complete resection or microscopic residual disease (n = 28): 89%  $\pm$  6%; gross residue (n = 19): 76%  $\pm$  11%;  $P = .27$ .

a subjective evaluation, influenced by the imaging techniques accuracy and the surgical team expertise.<sup>4</sup> Thus, assessing the tumor's resectability is a crucial point, given that an inappropriate decision to undertake surgical resection can lead to incomplete excision and/or sacral nerve injury. In our study, almost one third of the children who underwent primary surgical resection had a postoperative detectable gross residue, suggesting that the decision to consider these tumors resectable was not appropriate. In children with unresectable NBs, efficacy and safety of CE and CA/O combination has previously been reported,<sup>25</sup> with a long-term survivor rate as high as 90%.<sup>16</sup> In our study, primary chemotherapy allowed in half of the cases subsequent complete surgical removal of primary unresectable tumors, resulting in an EFS comparable with that of resectable NBs. Considering the efficacy of preoperative chemotherapy, we believe that when primary resection is attempted but finally appears too risky, a simple biopsy should be performed before starting primary chemotherapy.

It has been shown that most patients with localized low-stage NBs could be cured with surgery alone and that extent of surgical resection did not influence the outcome.<sup>26,27</sup> In children with advanced nonmetastatic disease, usually INSS 3 or Evans' stage III unresectable NBs, the benefit of large excision attempts is more debatable, considering stage III tumors may have a different biologic behavior.<sup>26</sup> Haase et al suggested that complete surgical resection improved the outcome in all groups of stage III patients and concluded that aggressive attempts at complete resection could be beneficial.<sup>5,28</sup> In the present study, although most of the patients were INSS 3, the extent of surgical resection seemed to have no significant influence on the outcome. Patients with residual disease had similar outcome than patients with complete resection, and children with PR at the end of treatment had the same survival rate than patients who achieved CR. However, one must notice that some patients with residual disease received more intensive adjuvant therapy.

In the present series, more than 70% of the tumors were classified INSS 3, with a remarkable EFS of 81%. For anatomic reasons, pelvic primary tumors always arise near the midline, which could contribute to explain the high rate of INSS stage III patients. Some of these "bilateral" tumors would have been classified as lower stage primary if they had arisen in other site than pelvis, explaining the good outcome of this subset of patients.

Previous studies have shown the adverse prognostic role of abdominal location.<sup>4</sup> Conversely, pelvic NB is known to be a favorable location, possibly due to a different biologic behavior and a lower incidence of advanced stages. The incidence of pelvic site was 7.5% in this cohort of localized NBs, significantly higher than the mere 2% in a Children's Cancer Study Group large series of stage IV NBs<sup>29</sup> and 1.6% in the SFOP experience.<sup>30</sup> In a large Euro-

pean survey,<sup>31</sup> the overall incidence of pelvic primary tumor was 3% (43 of 1,277 tumors), with a 7.2% incidence in nonmetastatic stages, as compared with 1.4% in stage IV. Furthermore, *MYCN* amplification occurred in only one of 37 patients in the pelvic primary site, compared with 10% incidence in contemporary SFOP series of localized NB.<sup>3</sup> With the present follow-up, the 93% overall survival of these children with localized pelvic NB is remarkable, although only two thirds of them achieved CR.

Pelvic surgery is likely to produce postoperative functional troubles, due to urinary or anorectal sphincter damage and sacral nerve root injury. Previously published series of pelvic NBs<sup>2,20,22</sup> reported sequelae rates from 11% to 57%, consistent with our findings. We found 15% permanent neurologic complications, including fecal and/or urinary incontinence in five children, although it is unclear in some cases whether it was persistence of neurologic impairment due to the primary tumor at diagnosis or onset of postsurgical neurologic complications. This rate may be underestimated, considering that nine children (19%) were less than 3 years old and not toilet-trained at the end of follow-up.

## REFERENCES

- Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G, et al: A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. *J Clin Oncol* 10:323-329, 1992
- Crucetti A, Kiely EM, Spitz L, et al: Pelvic neuroblastoma: Low mortality and high morbidity. *J Pediatr Surg* 35:724-728, 2000
- Rubie H, Hartmann O, Michon J, et al: N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: Results of the french NBL90 Study. *J Clin Oncol* 15:1171-1182, 1997
- Garaventa A, de Bernardi B, Pianca C, et al: Localized but unresectable neuroblastoma: Treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 11:1770-1779, 1993
- Haase GM, Wong KY, de Lorimier AA, et al: Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 24:194-200, 1989
- Le Tourneau JN, Bernard JL, Hendren WH, et al: Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 20:244-249, 1985
- O'Neill JA, Littman P, Blitzer P, et al: The role of surgery in localized neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 20:708-712, 1985
- McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, et al: Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors. *Semin Nucl Med* 25:132-153, 1985
- Bertani-Dziedzic L, Dziedzic SW, Gitlow SE: Catecholamine metabolism in neuroblastoma, in Pochedly C (ed): *Neuroblastoma: Tumor Biology and Therapy*. Boca Raton, FL, CRC, 1990, pp 69-90
- Shuster JH, McWilliams NB, Castelberry R, et al: Serum lactate dehydrogenase in childhood neuroblastoma. *Am J Clin Oncol* 15:295-303, 1992
- Hahn HWL, Levy HM, Evans AE, et al: Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer Res* 40:1411-1413, 1980
- Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. *Cancer* 86:349-363, 1999
- American Joint Committee. Neuroblastoma, in Behars OH, Myers MH (eds): *Manual of Staging of Cancer*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1983, pp 237-239
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to treatment. *J Clin Oncol* 11:1466-1477, 1993
- Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al: Association of multiple copies of N-Myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 318:1111-1116, 1985
- Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al: Unresectable localized neuroblastoma: Improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. *Br J Cancer* 77:2310-2317, 1998
- Peto R, Pike MC, Armitage P, et al: Design and analysis of clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 35:1-39, 1977
- Kaplan EL, Meier P: Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
- Cox DR: *The analysis of binary data*. London, UK, Chapman & Hall, 1977
- Haase GM, O'Leary MC, Stram DO, et al: Pelvic neuroblastoma: Implications for a new favorable subgroup—A Children's Cancer Group experience. *Ann Surg Oncol* 2:516-523, 1995
- De Bernardi B, Conte M, Mancini A, et al: Localized resectable neuroblastoma: Results of the second study of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 13:884-893, 1995
- Ghazali S: Pelvic neuroblastoma: A better prognosis. *Ann Surg* 179:115-118, 1974
- Yamataka A, Fujiwara T, Tsuchioka T, et al: Pelvic neuroblastoma safely excised using a combination of the abdominal and posterior sagittal routes. *J Pediatr Surg* 31:223-224, 1996
- Peña A, Devries PA: Posterior sagittal anorectoplasty: Important technical considerations and new applications. *J Pediatr Surg* 17:796-811, 1982
- Frappaz D, Michon J, Hartmann O, et al: Etoposide and Carboplatin in neuroblastoma: A French Society of Pediatric Oncology phase II study. *J Clin Oncol* 10:1592-1601, 1992
- Evans AE, d'Angio GJ, Koop CE: The role of multimodal therapy in patients with local and regional neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 19:77-80, 1984
- Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al: Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 7:236-244, 1989
- Haase GM, O'Leary MC, Ramsay MK, et al: Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 26:1119-1124, 1991
- 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. *J Clin Oncol* 18:1260-1268, 2000
- Coze C, Hartmann O, Michon J, et al: NB87 Induction protocol for stage four neuroblastoma in children over 1 year of age: A report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 15:3433-3440, 1997
- Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, et al: Clinical prognostic factors in 1,277 patients with neuroblastoma: Results of the European Neuroblastoma Study Group "Survey" 1982-1992. *Eur J Cancer* 36:901-908, 2000

## Appendix

The appendix is included in the full-text version of this article, available on-line at [www.jco.org](http://www.jco.org). It is not included in the PDF (via Adobe® Acrobat Reader®) version.

## Authors' Disclosures of Potential Conflicts of Interest

The authors indicated no potential conflicts of interest.

# Laparoscopic Resection of Abdominal Neuroblastoma

Marc-David Leclair,<sup>1</sup> Pascal deLagausie,<sup>2,3</sup> François Becmeur,<sup>4</sup> François Varlet,<sup>5</sup>  
Caroline Thomas,<sup>6</sup> Jean-Stéphane Valla,<sup>7</sup> Thierry Petit,<sup>8</sup> Pascale Philippe-Chomette,<sup>2</sup>  
Pierre-Yves Mure,<sup>9</sup> Sabine Sarnacki,<sup>10</sup> Jean Michon,<sup>11</sup> and Yves Heloury<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatric Surgery, Hôpital Mère-Enfant, Nantes, France

<sup>2</sup>Department of Paediatric Surgery, Hôpital Robert Debré, Paris, France

<sup>3</sup>Department of Paediatric Surgery, Hôpital de la Timone, Marseille, France

<sup>4</sup>Department of Paediatric Surgery, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>5</sup>Department of Paediatric Surgery, CHU de Saint Etienne, Saint Etienne, France

<sup>6</sup>Department of Paediatric Oncology and Haematology, Hôpital Mère-Enfant, Nantes, France

<sup>7</sup>Department of Paediatric Surgery, Hôpital Lenval, Nice, France

<sup>8</sup>Department of Paediatric Surgery, CHU de Caen, Caen, France

<sup>9</sup>Paediatric Surgery, Hôpital Debrousse, Lyon, France

<sup>10</sup>Department of Paediatric Surgery, Hôpital des Enfants Malades, Paris, France

<sup>11</sup>Department of Paediatric Oncology, Institut Curie, PARIS, France

---

**Background:** Since indications for laparoscopic adrenalectomy have progressively expanded to pediatric surgery, preliminary reports have studied the laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma (NB). We aimed to report on the indications and the results of laparoscopic resection in a large series of abdominal NBs.

**Methods:** A retrospective multicenter study included 45 children with abdominal NBs (28 localized, 11 stage 4, 6 stage 4s) and laparoscopic resection of their abdominal primary tumor. Primary site of the tumor was the adrenal gland in 41 cases and retroperitoneal space in 4. The median age at surgery was 12 months (1–122); median tumor size was 37 mm (12–70). Resection was performed through transperitoneal laparoscopy (n = 38) or retroperitoneoscopy (n = 7).

**Results:** Complete macroscopic resection was achieved in 43 of 45 children (96%). The median duration of pneumoperitoneum was 70 min (30–160), and the length of hospital stay was 3 days (2–9). Four procedures (9%) were converted to open surgery, and tumor rupture occurred in three cases. Of the 28 children with localized disease, there was a 96% overall survival (OS) rate after a median follow-up of 28 months (4–94). There was one local relapse in this subgroup, with subsequent complete remission. For the entire 45-children cohort, four children died and three presented a recurrence resulting in OS, disease-free survival, and event-free survival rates of 84% ± 8.1, 84% ± 8.2, and 77% ± 9.1 respectively.

**Conclusion:** Laparoscopic resection of abdominal primary allows effective local control of the disease in a wide range of clinical situations of neuroblastoma, with an acceptable morbidity.

**Key Words:** Laparoscopy—Neuroblastoma—Retroperitoneoscopy.

---

NBs varies widely. Low-stage localized tumors with favorable biological factors can be cured with surgical resection alone,<sup>1,2</sup> whereas surgery in advanced disease is only one step of an intensive multimodal therapy. Selected cases of low-risk NB may even be eligible for observation only, without indication for surgical intervention. Laparoscopic adrenalectomy has been extensively reported and analyzed in adults,<sup>3,4</sup> and indications have progressively expanded to pediatric surgery,<sup>5-9</sup> although experience remains limited in children. Preliminary reports have studied the laparoscopic approach for abdominal NB.<sup>10-13</sup> Our aim was to report on the indications, the efficacy, and the results of laparoscopic resection in a large series of abdominal NB.

## METHODS

### Patients

We performed a survey in university pediatric surgery departments to collect data on cases of laparoscopic or retroperitoneoscopic resection of abdominal NB. Cases of mature or maturing ganglioneuroma and patients with only laparoscopic biopsy of abdominal NB without attempt at resection of the tumor were not included.

### Staging

The diagnosis of NB was confirmed histologically according to the International Neuroblastoma Pathology Committee classification,<sup>14</sup> either after primary excision or with fine-needle biopsy in cases of unresectable tumor. Diagnostic workup also included measurements of urinary excretion of vanillylmandelic and homovanillic acids and dopamine levels. Primary tumor measurements were obtained from ultrasound examination and computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI). The volume of the tumor was approximated by calculating the product of length  $\times$  width  $\times$  thickness  $\times$  0.523. Investigations to assess metastatic spread included skeletal study by iodine<sup>123</sup> metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan, Tc<sup>99</sup> scan in the absence of MIBG primary tumor uptake, and extensive bone-marrow staging. The primary tumor was staged according to International Neuroblastoma Staging System (INSS) criteria.<sup>15</sup> Analysis of MYCN genomic content was performed by Southern blot analysis.<sup>16</sup> MYCN amplification was defined as the presence of more than 10 copies per haploid genome.

### Therapeutic Strategies

After evaluation of clinical and imaging data, a multidisciplinary team decided according to surgical guidelines whether a tumor was suitable for primary excision attempt. A localized tumor had to be considered unresectable if crossing or infiltrating the midline, encasing major vessels, or if there was a predictable risk of macroscopically incomplete resection due to size, structure, or location of the mass.<sup>17</sup> Procedures resulting in a risk of removal of major organ (kidney, spleen, pancreas) were not recommended unless previous chemotherapy had been administered.

Children with localized resectable NB were treated with primary surgery, whereas unresectable tumors received primary chemotherapy. In children older than 1 year, preoperative chemotherapy consisted of two courses of carboplatin and etoposide (CE) followed by two courses of vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin (CAo) as previously described.<sup>18</sup> Infants received a combination of low-dose chemotherapy with 2 to 4 courses of cyclophosphamide and vincristine (CV).<sup>19</sup> In case of no response or persistent surgical risk, infants were given two courses of CE regimen, followed if necessary by two courses of CAo.

Children older than 1 year with stage 4 NB were treated with more intensive strategies according to the French NB 87 protocol<sup>20</sup> or to the European high-risk ESIOP protocol since 2003. Briefly, induction chemotherapy based on alternating courses of CAo and high-dose cisplatin-etoposide (NB 87) or high-dose platinum-containing schedule (COJEC) was administered, followed by surgical resection of the primary tumor and myeloablative consolidation therapy with peripheral stem-cell transplantation. Children treated after 2000 also received local irradiation on the primary tumor site, and postconsolidation differentiation therapy with 13-cis-retinoic acid.<sup>21</sup>

Infants with stage 4s abdominal NB without life-threatening symptoms were observed clinically and received supportive treatment only. Threatening decompensation with respiratory or cardiovascular compromise could require medical intervention, either hepatic irradiation or chemotherapy delivered according to a CE regimen.<sup>22</sup> The indication and the time for surgical resection of the primary tumor were decided by the treating physician.

Infants with prenatally diagnosed suprarenal mass of unknown origin (urinary catecholamines negative, MIBG scan negative or not done, no biopsy) were

TABLE 1. Patient characteristics

	n =	%
Patients	45	100
Gender		
Male	23	51
Age at diagnosis (months)		
Median	6.8	
Range	0–114	
INSS		
Stage 1–3	28	62
Stage 4	11	25
Stage 4s	6	13
Elevated urinary catecholamines (44 evaluated)	25	57
Stage 1–3 (n = 28)	12	43
Stage 4 (n = 10)	7	70
Stage 4s (n = 6)	6	100
MIBG scan uptake (41 evaluated)	33	78
Localized NB (n = 24)	16	67
Metastatic NB (n = 16)	17	100
MYCN amplification (43 evaluated)	5	12
Stage 1–3 (n = 26)	0	0
Stage 4 (n = 11)	5	45.5
Stage 4s (n = 6)	0	0

INSS, International Neuroblastoma Staging System; NB, neuroblastoma.

initially observed and were operated on in case of growing tumor, or after 6–9 months in case of persistence.

### Analysis

Experimental protocols design had been approved by appropriate review committee and met the Helsinki Declaration criteria. Data collected from cases notes, operative notes, and pathological reports were reviewed and analyzed. Quantitative data were expressed as median and range. Probabilities of overall survival (OS), event-free survival (EFS), and disease-free survival (DFS) were calculated from the time of diagnosis to relapse, death, or last follow-up evaluation according to the Kaplan–Meier product-limit method and given at 5 years. In the EFS analysis, disease progression, relapse and death for any reason were considered to be events.

## RESULTS

This retrospective study included 45 children who underwent laparoscopic resection of an abdominal NB in seven different university pediatric surgery institutions between 1998 and 2006. There were 28 cases of localized abdominal NB, 11 children with INSS stage 4 NB and abdominal primary tumor, and six infants with stage 4s NB and adrenal primary. The median age at diagnosis was 6.8 months (0–114),

including 26 children less than 12 months. Clinical characteristics of the patients are detailed in Table 1. Overall, 26 tumors were located on the right side and 19 on the left. Forty-one primary tumors were located in the adrenal gland, and four in the para-aortic retroperitoneal space. The median largest diameter of the tumor was 37 mm (range 12–70), and the median volume was 11 cm<sup>3</sup> (range 1–88). In the 17 children with stage 4 and 4s disease, all were adrenal primary tumors with a median size of 33 mm (range 20–60) not significantly different from localized tumors.

MYCN status could not be determined in two children with highly calcified tumors. Among the 43 evaluable tumors, five children, all stage 4, had MYCN amplification. A sixth patient with stage 4s disease and nonamplified primary tumor showed MYCN amplification at relapse.

### Preoperative Management

#### Localized Abdominal NB

Of the 28 localized tumors, 10 (36%) had been prenatally diagnosed, two appeared as calcified suprarenal mass incidentally discovered at 33 and 102 months on abdominal x-ray, and one was diagnosed at 10 months on abdominal ultrasound during the renal follow-up of a girl with cloacal malformation. Twenty four children (86%) with resectable tumors were treated with primary surgery. Four infants (14%) with INSS stage 3 tumors considered to be unresectable received primary chemotherapy, including four courses of CV (n = 2), 2 CV + 2 CE (n = 1), or 2 CE + 2 CAAdO (n = 1). The surgical procedure was performed at a median age of 9.8 months (range 1–102).

#### Stage 4 Neuroblastoma

Of the 11 children with stage 4 NB, five were treated with an induction regimen according to the NB 87 protocol, and five received a rapid COJEC induction chemotherapy of the ESIOP European trial. The remaining case was a 40-month-old girl treated by primary surgery of an adrenal tumor and resection of a solitary liver metastasis. Median age at the time of surgery in this subgroup was 32.6 months (range 12–122).

#### Stage 4s Neuroblastoma

Of the six infants with stage 4s NB, three were diagnosed in the first week of life, and the others at 1.5, 2, and 6 months of age. Two children were observed with supportive care only, whereas four

TABLE 2. Surgical procedures

	n =	%
Patients	45	100
Age at surgery (months)		
Median	12	
Range	1–122	
Approach		
Laparoscopy	38	84
Retroperitoneoscopy	7	16
Patient position		
Lateral	28	62
Dorsal	16	36
Ventral	1	2.2
Total number of trocars		
3	20	44
4	21	47
5	4	9
Duration (min)		
Pneumoperitoneum	70 (30–160)	
Procedure	85 (50–190)	
General anaesthesia	180 (90–300)	
Procedures completed endoscopically	41	91
Conversions	4	9
Endoscopic bag (n = 41*)		
Yes	37	90
No	4	10
Site of tumor extraction (n = 41*)		
Trocars orifice	36	88
Pfannenstiel incision	3	7
Other	2	5
Associated procedures	12	27
Liver biopsy	5	
Lymph node biopsy	3	
Other	4	

\* 4 cases of conversion excluded.

children required chemotherapy [one (n = 2) or two (n = 2) courses of CE] for life-threatening symptoms and progressing disease. Surgical excision of the primary tumor was performed at the median age of 7 months (range 6–15) with a median delay from diagnosis to surgery of 6 months (range 5–9). Median size and volume of the tumors in this group were 30 mm (range 29–37) and 6 cm<sup>3</sup> (range 5–10), respectively.

## Surgery

Details of the surgical procedures are given in Table 2. The resection was performed through a laparoscopic transperitoneal approach in 38 cases, and a retroperitoneoscopy in 7. An associated procedure was performed in 12 cases, including liver biopsy (n = 5), lymph nodes sampling (n = 3), ovariectomy for cryopreservation of ovarian tissue before intensive sterilizing chemotherapy (n = 2), laparoscopic Nissen fundoplication (n = 1), and colostomy closure in the cloaca patient (n = 1). The tumor was placed in an endoscopic bag before extraction in 37 of 41 cases (excluding four converted

cases), whereas the tumor was directly extracted through the wound in four cases (three retroperitoneoscopies). The extraction from the abdomen was done through one of the trocars orifice (n = 36) enlarged if necessary, through a “Pfannenstiel-like” incision in the lower abdomen in three cases (all girls, with large tumors measuring 16, 68, and 78 cm<sup>3</sup>), through the stoma orifice (n = 1), or through the umbilicus (n = 1). Ninety percent of the procedures were completed laparoscopically, and four procedures (9%) were converted for difficulties of dissection (n = 2, including one unresectable at diagnosis), bleeding on undiagnosed coagulation disorder (n = 1), or large (88 cm<sup>3</sup>) tumor size (n = 1). The median length of the procedure was 85 minutes (range 50–190), and the median duration of carbon dioxide insufflation was 70 minutes (30–160).

## Extent of Resection

Surgical resection was incomplete in two cases of difficult dissection converted to open procedure, leaving a macroscopic residue. Complete gross removal of the tumor was achieved in the remaining 43 children (96%), of whom 39 were microscopically complete with margins free of disease on pathological examination. The four children with micro residual disease included one case of large tumor converted to open procedure, two cases of intraoperative tumor fragmentation, and one case of tumor capsule breach that happened within the bag during specimen extraction.

## Complications

The overall postoperative complication rate was 4 of 45 (9%), with two notable complications: one infant presented with bowel obstruction requiring surgery at day 5 for a small bowel loop pinched in a 3 mm trocar orifice, and one child after difficult dissection of an adrenal tumor on the renal vessels had persistent ipsilateral renal ischemia and complete loss of kidney function shown on MAG3 renal scan postoperatively. The remaining postoperative complications were one case of urinary retention and one wound abscess requiring drainage. Considering the four infants with unresectable INSS stage 3 tumors at diagnosis, complete gross resection was possible in all of them after primary chemotherapy. However, difficult dissection of adhesions to the renal pedicle in two cases was responsible for a conversion (n = 1) and the case of renal ischemia (n = 1). Looking specifically at the 7 retroperitoneoscopic procedures,

TABLE 3. Events

Patient	Initial stage	Surgical resection	MYCN amp	Event (time from diagnosis)	Status
02	Localized	Complete	No	Unrelated death—neurologically impaired (29 months)	Dead
04	4	Complete	No	Local + metastatic relapse (34 months)	Alive/CR
10	Localized	Macro residue	No	Local relapse (10 months)	Alive/CR
11	4	Complete	Yes	Toxic death : Bu/Mel pulmonary and hepatic toxicity (9 months)	Dead
18	4s	Complete	No*	Metastatic relapse (20 months)	Alive/CR
20	4	Complete	Yes	Death/progressive disease (10 months)	Dead

MYCN amp, MYCN amplification at diagnosis; Bu/Mel, busulfan/melphalan. CR, complete remission.

\* MYCN amplified at relapse.

an endoscopic bag was used in 3 of 7 cases, and a tumoral rupture occurred in one case.

The overall median length of hospital stay was 3 days (range 2–8), with nine patients discharged at day 2 postoperatively (20%), 16 at day 3 (36%), nine at day 4 (20%), and 11 (24%) after day 5.

### Postoperative Course

None of the children with localized or stage 4s disease received adjuvant therapy. Ten children with stage 4 NB were given consolidation chemotherapy, including five with local irradiation. At the end of treatment, disease status was complete remission (CR) in 43 (96%), partial remission in one, and one child with stage 4 disease and MYCN amplification never achieved remission and died of progressive disease 5 months after surgery.

The median follow-up was 28 months (range 4–94). Details of the events are shown Table 3. Four children died, the reason for death being disease progression (n = 2), treatment toxicity (busulfan/melphalan intensification, n = 1), or unrelated cause (n = 1).

Three children, one in each group, presented with a relapse, of whom two were alive in second CR at the end of follow-up. A girl with stage 4 disease had local and metastatic recurrence and died 34 months after diagnosis. A boy with initially stage 4s NB who presented with MYCN amplified metastatic relapse 20 months after initial diagnosis received high-dose chemotherapy, radiotherapy, and maintenance therapy and was alive in second CR. The third case of relapse was an infant with localized unresectable tumor, initially treated with chemotherapy who had incomplete surgery, and further evolution of his gross residue was considered local recurrence. This residual disease spontaneously regressed and disappeared without treatment. It is noteworthy that two tumoral ruptures or fragmentation occurred among the four children in whom an endoscopic bag was not used; all of them were in first CR at the end of follow-up. For the entire

45-children cohort, the OS, DFS, and EFS rates were 84% ± 8.1, 84% ± 8.2, and 77% ± 9.1, respectively.

### DISCUSSION

The present study reports on a large experience of endosurgical procedures in a wide range of clinical presentations of NB. We show that laparoscopic surgery for abdominal NB allows good local control of the disease to be achieved with acceptable complication rate.

Since its description in 1992,<sup>23</sup> laparoscopic adrenalectomy has gained wide acceptance in adult practice and is now considered to be the standard of care for the management of benign adrenal tumors.<sup>3,4</sup> In contrast to the extensive experience with this technique reported in adults, few series have been published in the pediatric age group<sup>5–13</sup> for a total number of less than a hundred reported cases. The main indications for adrenalectomy in adults are functioning adrenal tumors (aldosteronoma, pheochromocytoma, glucocorticoid adenoma, etc.). Conversely, hormonally active adrenal diseases are unusual in children; most pediatric adrenal masses are neuroblastic tumors. The malignant nature of a large proportion of these tumors may have been a check to the expansion of laparoscopic adrenalectomy in the pediatric community.<sup>8</sup>

Laparoscopy though remains an excellent indication with numerous documented advantages.<sup>3</sup> In addition, endosurgical techniques are especially appropriate for adrenalectomy as even small adrenal lesions require significant incisions to expose the retroperitoneal space in open surgery. Both transperitoneal and retroperitoneal approach have been described for adrenalectomy,<sup>24,25</sup> without significant differences.

The role of surgery in the management of NB varies according to the stage. The vast majority of infants with low-stage localized tumors will have an excellent outcome with surgery alone, although a small subset

of them may exhibit unfavorable biological factors and require more intensive treatment. Earliest experiences with minimally invasive techniques in NB were reported in publications from Japan where a nationwide mass-screening program has been developed since 1985.<sup>26</sup> A better understanding of the natural history of incidentally discovered NBs has reinforced the need for a non-aggressive surgical approach. Considering that a substantial proportion of them can regress spontaneously,<sup>27</sup> some cooperative groups actually investigate whether simple observation of infants with asymptomatic localized NB is a safe option. In these cases, there is still a need to determine the biological risk factors on a tumor sample, and laparoscopy will provide a seducing alternative to hazardous percutaneous biopsy of small tumors.

Endosurgical techniques allow oncological results to be achieved that are comparable to open procedures, as confirmed by the 95% rate of complete resection with no gross residue in the present series of highly selected cases. In our subgroup of 28 children with localized disease, effective local control resulted in an excellent 96% OS rate, confirming that surgery is the mainstay of therapy for these children. Interestingly, the only local relapse occurred in a child with unresectable disease and incomplete resection, but regressed spontaneously. Based on this study, there is no evidence to think that laparoscopy carries a higher risk of local relapse than conventional surgery. A similar result has been reported by Iwanaka et al. in a national survey of endosurgical procedures for pediatric malignancies with no local recurrence among 72 cases of laparoscopic resections of localized NB.<sup>28</sup>

The role of surgery in advanced disease is more debated. There is no convincing evidence that tumor resection improves the outcome of high-risk disseminated NB, nor of stage 4s.<sup>17,22</sup> The impact of completeness of resection on the final outcome is also controversial,<sup>29-33</sup> especially with current high-intensity multimodal therapy. Most modern intensive treatment protocols for disseminated NB now include radiotherapy at the primary site, which also contributes to achievement of effective local control.<sup>34</sup> Even if the extent of surgical resection may impact the rate of local relapse, it is likely that the ultimate outcome of children with stage 4 disease is mainly determined by the rate of metastatic recurrence<sup>30</sup> rather than the quality of local tumor control. Only localized MYCN amplified tumors, which have been shown to have a higher risk of local relapse, probably warrant a more aggressive local treatment.<sup>35</sup>

Whatever the protocol of treatment, there is in high-risk NB an unquestionable need for a prompt

recovery after surgery to allow an early start of the high dose consolidation chemotherapy. It is usually admitted that surgical procedure or its complications should not hinder the start of intensification therapy.<sup>29</sup> Laparoscopy in these children may be an excellent technique to minimize the length of postoperative recovery and decrease the surgical morbidity. In the present series, 38 of 45 children (84%) were discharged at day 5 postoperatively or before, and only two patients presented a complication potentially delaying the scheduled adjuvant therapy (wound abscess and bowel obstruction, discharged at day 8 and day 6, respectively).

Laparoscopy, like open surgery, allows associated procedures to be performed, if necessary. Lymph node sampling or lymphadenectomy may be required for adequate staging, and laparoscopy offers optimal exposure of the retroperitoneal space.<sup>36</sup> Transperitoneal laparoscopy allows a complete abdominal inspection that can reveal unknown hepatic or peritoneal lesions. Laparoscopic liver biopsies can easily be performed either directly or percutaneously under visual control. In addition, surgery for disseminated NB offers an opportunity to perform supportive procedures such as gastrostomy placement, ovariectomy for cryopreservation or ovarian transposition, and minimally invasive techniques provide an elegant way to carry out these interventions with minimal morbidity. The placement of the trocars also depends on the additional procedures that are planned. For standard adrenalectomy, three or four ports are placed on a curved line below the costal margin, but some extratrocars positioned laterally may become necessary when additional procedures are to be performed. Lateral position is ideal when resecting an adrenal tumor only, but supine is more versatile if other procedures are planned. Retroperitoneoscopy was done in seven cases (16%) of the present series. Although retroperitoneal approach is well suited for adrenalectomy in itself,<sup>24,25</sup> it does not allow associated procedures nor adequate examination of the abdominal cavity. Moreover, the limited working space makes challenging the use of an endoscopic bag and the extraction of the tumor without fragmentation, as shown in our experience. For these reasons, we consider that retroperitoneoscopy should not be indicated as a routine endosurgical approach for disseminated NB. We believe that only proven localized small tumors or incidentally discovered calcified masses can be considered for retroperitoneoscopic resection.

There has been a legitimate concern regarding the use of laparoscopic techniques for malignant

diseases. It is undisputed that a specific risk of tumor seeding does exist with laparoscopy in adults, leading to the possibility of port-site recurrence (PSR) and peritoneal carcinomatosis. The overall incidence of PSR would be as high as 17% after laparoscopic cholecystectomy for gallbladder cancer and about 4% after colorectal cancer,<sup>37</sup> but to our knowledge, PSR has never been reported after laparoscopy in pediatric abdominal malignancies.<sup>28</sup> The possible causes of wound implantation include exfoliation of tumor cells, a contact of viable malignant cells with the skin incision during extraction, combined with a direct physical or chemical effect of pneumoperitoneum.<sup>38</sup> A logical method to prevent contact of the malignant tissue with the wound incisions would be the use of a cellophane bag for specimen extraction. Systematic use of such bags seems reasonable even though PSR may still develop.<sup>37</sup> Postoperative chemotherapy, as indicated in high-risk NB, may also minimize the risk of PSR as shown in an experimental study.<sup>38</sup> Although published experiences with laparoscopic resection of NB remain preliminary, PSR appears to be an exceptional event in this indication.

Preliminary reports of laparoscopy for NB suggested that mainly small tumors were safely amenable to complete laparoscopic resection,<sup>10</sup> but it appears that a large-size tumor should not contraindicate laparoscopy.<sup>13</sup> It is notable in the present series that 15 of 45 tumors (33%) had a diameter greater or equal to 50 mm, and that among them complete resection could be achieved without conversion in all but one case. However, large tumors may require an additional abdominal incision to safely extract the specimen, rather than fragmenting it in a bag. A Pfannenstiel-like incision hidden in the lower abdominal fold will provide an ideal site for extraction of tumors with diameter superior to 50 or 60 mm.

It is generally accepted that removal of the kidney should not be performed during local control of abdominal NB, at least before primary chemotherapy has been given.<sup>17-19</sup> Nephrectomy though is a well-known complication of surgical resection of abdominal NB, with an incidence up to 15% as documented in a Pediatric Oncology Group study.<sup>39</sup> It can be the result of either difficult dissection of a tumor surrounding the renal pedicle or direct renal involvement by the tumor. Renal infarction, as it occurred in our series, is usually related to a spasm of the renal artery during the dissection. This case of unresectable tumor should have probably not been indicated for laparoscopy retrospectively. Initially unresectable tumors may become accessible to minimally invasive techniques after initial chemotherapy, as shown in our

experience. However, the difficulties of dissection that occurred in 2 of 4 cases of our series suggest that laparoscopy should be considered only in very carefully selected cases of unresectable tumors.

We believe that laparoscopy provides a reliable and effective alternative to open surgery for resection of selected cases of abdominal NB. This approach can be safely considered in cases of small or moderate-size calcified adrenal tumors, at a distance with renal vessels, and without major regional lymph-node involvement. Endosurgical techniques for adrenalectomy probably offer better cosmetic results, less postoperative discomfort, and a lower risk of bowel adhesions with an acceptable morbidity. In localized resectable NB, laparoscopy allows achievement of optimal local control of the disease. In advanced disease, this technique enables a fast recovery without delaying the scheduled postoperative intensification therapy. There is no evidence to support a higher risk for local or wound recurrence with laparoscopic procedures, although there is a need for larger experience. Laparoscopy should be considered an effective and reasonable technique for selected cases of both localized and metastatic abdominal NB.

#### ACKNOWLEDGMENT

We thank the surgeons and pediatricians from the following institutions, who contributed to this study: Centre Hospitalier Universitaire de Caen (P. Boutard, T. Petit, P. Ravasse), Hôpital Debrousse, Lyon (PY. Mure, P. Mouriquand), Hôpital de la Timone, Marseille (C. Coze, P. De Lagausie, A. Delarue), Hôpital Mère-Enfant, Nantes (Y. Héroudy, MD. Leclair, F. Méchinaud, C. Thomas), Hôpital Lenval, Nice (A. Deville, C. Soler, H. Steyaert, JS. Valla), Hôpital Robert Debré, Paris (Y. Aigrain, A. Bonnard, P. De Lagausie, P. Philippe-Chomette), Institut Curie, Paris (J. Michon, D. Orbach), Hôpital des Enfants-Malades, Paris (S. Sarnacki), Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne (C. Berger, JL. Stephan, F. Varlet), Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg (F. Becmeur, I. Kauffmann, P. Lutz, F. Uettwiller).

#### REFERENCES

1. Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, Haase GM, Hammond GD. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7:236-44.
2. Michon J, De Bernardi B, Rubie H, et al. Surgery as the only treatment for INSS stage 2 neuroblastoma: Risk factors predicting relapse. *Med Ped Oncol* 2000; 35:758.

3. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 1997; 226:238–46.
4. Zeh HJ, Udelsman R. One hundred laparoscopic adrenalectomies: a single surgeon's experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1012–7.
5. Mirallie E, Leclair MD, De Lagausie P, et al. Laparoscopic adrenalectomy in children. *Surg Endosc* 2001; 15:156–60.
6. Miller KA, Albanese C, Harrison M, Harrison M, Farmer D, Ostlie DJ, Gittes G, Holcomb GW. Experience with laparoscopic adrenalectomy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37:979–82.
7. Castilho LN, Castillo OA, Denes FT, Mitre AI, Arap S. Laparoscopic adrenal surgery in children. *J Urol* 2002; 168:221–4.
8. Kadamba P, Habib Z, Rossi L. Experience with laparoscopic adrenalectomy in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39:764–7.
9. Skarsgard ED, Albanese CT. The safety and efficacy of laparoscopic adrenalectomy in children. *Arch Surg* 2005; 140:905–8.
10. Yamamoto H, Yoshida M, Sera Y. Laparoscopic surgery for neuroblastoma identified by mass screening. *J Pediatr Surg* 1996; 31:385–8.
11. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Yamamoto K, Hanada R, Imaizumi S. Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era. *Surg Endosc* 2001; 15:751–4.
12. De Lagausie P, Berrebi D, Michon J, et al. Laparoscopic adrenal surgery for neuroblastoma in children. *J Urol* 2003; 170:932–5.
13. Saad DF, Gow KW, Milas Z, Wulcan ML. Laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma in children: report of 6 cases. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1948–50.
14. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. *Cancer* 1999; 86:349–63.
15. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11:1466–77.
16. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, Hammond D. Association of multiple copies of N-Myc ongene with rapid progression of neuroblastomas. *N Eng J Med* 1985; 318:111–6.
17. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study for the European Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma group. *J Clin Oncol* 2005; 23:8483–7.
18. Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al. Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. *Br J Cancer* 1998; 77:2310–7.
19. 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; 89:1605–9.
20. Coze C, Hartmann O, Michon J, et al. NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Paediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15:3433–40.
21. 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. *N Eng J Med* 1999; 341:1165–73.
22. Schleiernacher G, Rubie H, Hartmann , Bergeron C, Chastagner P, Mechinaud F, Michon J. Treatment of stage 4s neuroblastoma-report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 2003; 89:470–6.
23. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992; 327:1033.
24. Miyake O, Yoshimura T, Yoshioka T, Honda M, Kokado Y, Miki T, Okuyama A. Laparoscopic adrenalectomy: comparison of the transperitoneal and the retroperitoneal approach. *Eur Urol* 1998; 33:303–7.
25. Salomon L, Soulie M, Mouly P, et al. Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in 115 procedures. *J Urol* 2001; 166:38–41.
26. Suita S. Mass screening for neuroblastoma in Japan: Lessons learned and future directions. *J Pediatr Surg* 2002; 37:949–54.
27. Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al. Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg* 2005; 40:359–63.
28. Iwanaka T, Arai M, Yamamoto H, et al. No incidence of port-site recurrence after endosurgical procedure for pediatric malignancies. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:200–3.
29. Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma ?. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1616–9.
30. Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1574–8.
31. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Haase GM. Efficacy of complete resection for high risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg* 2004; 39:931–6.
32. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39:412–7.
33. Browne M, Kletzel M, Cohn SL, Seshadri R, Reynolds M. Excellent local tumor control regardless of extent of surgical resection after treatment on the Chicago Pilot II protocol for neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41:271–6.
34. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastomas: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:28–39.
35. Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12:402–9.
36. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Matoba K, Imaizumi S. Challenges of laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma with lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2001; 15:489–92.
37. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg* 1999; 23:989–97.
38. Iwanaka T, Arya G, Ziegler MM. Mechanism and prevention of port-site recurrence after laparoscopy in a murine model. *J Pediatr Surg* 1998; 33:457–61.
39. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, Rao PV, Hayes FA, Bowman LC, Castelberry LP. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1998; 33:161–4.



L'essentiel de l'information  
scientifique et médicale

[www.jle.com](http://www.jle.com)

Le sommaire de ce numéro

[http://www.jle.com/fr/revues/medecine/  
bdc/sommaire.md?type=text.html](http://www.jle.com/fr/revues/medecine/bdc/sommaire.md?type=text.html)



**Montrouge, le 26/12/2007**

M.-D. Leclair

**Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article en format électronique (pdf) :**

Vidéo-chirurgie et cancer de l'enfant

**paru dans**

Bulletin du Cancer, 2007, Volume 94, Numéro 12

**John Libbey Eurotext**

*Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.*

*Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.*

© John Libbey Eurotext, 2007

# Vidéo-chirurgie et cancer de l'enfant

## *Minimally-invasive surgery in cancer children*

Marc-David LECLAIR<sup>1</sup>  
 Sabine SARNACKI<sup>2</sup>  
 François VARLET<sup>3</sup>  
 Yves HELOURY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de chirurgie infantile,  
 Hôpital Mère-Enfant, CHU,  
 44093 Nantes Cedex  
 <marcdavid.leclair@chu-nantes.fr>

<sup>2</sup> Clinique de chirurgie infantile,  
 Hôpital des Enfants Malades, Paris

<sup>3</sup> Service de chirurgie pédiatrique,  
 CHRU, Saint-Etienne

**Résumé.** La vidéo-chirurgie, qui comprend la laparoscopie, la rétro-péritonéoscopie et la thoracoscopie, peut être proposée à la phase diagnostique (biopsies) et/ou thérapeutique (exérèses tumorales) dans plusieurs tumeurs malignes de l'enfant. Ses bénéfices potentiels sont une moindre agression pariétale, une diminution potentielle des adhérences postopératoires et, dans une certaine mesure, un meilleur confort postopératoire (douleur postopératoire et consommation d'analgésiques, délai de reprise de l'alimentation, durée d'hospitalisation). Les principales indications sont représentées par les biopsies diagnostiques de tumeurs médiastinales, pulmonaires, des masses abdominales rétro-péritonéales extrarénales, l'exérèse des tumeurs neuroblastiques abdominales ou thoraciques et l'évaluation des masses résiduelles de lymphomes en fin de traitement. ▲

**Mots clés :** laparoscopie, thoracoscopie, vidéo-chirurgie, cancer, enfant

**Abstract.** *Minimally-invasive surgery, or video-assisted surgery, includes laparoscopy, retroperitoneoscopy and thoracoscopy, can be used for diagnosis (biopsies) and treatment (resections) in various malignant solid tumours in children. Potential advantages of MIS techniques include a decreased parietal trauma (cosmetic benefit, bowel adhesions) and less postoperative discomfort (postoperative pain, analgesics requirement, postoperative ileus, length of hospital stay). Main indications of MIS techniques are represented by diagnostic biopsies (mediastinal or lung tumors, retroperitoneal extrarenal masses), resection of the primary tumor in thoracic and abdominal neuroblastic tumors and in post-treatment residual mass in lymphoma.* ▲

**Key words:** laparoscopy, thoracoscopy, videoassisted surgery, cancer, child

Les cancers de l'enfant sont rares, représentant moins de 1 % du nombre total de cancers, soit moins de 2000 cas par an en France avant 18 ans. Leur pronostic est en amélioration constante avec une guérison obtenue dans au moins 75 % des cas. Ces progrès thérapeutiques conduisent pour certaines tumeurs à élaborer des stratégies de désescalade thérapeutique, dont l'objectif est de réduire la toxicité des traitements sans compromettre le résultat oncologique. Dans ce contexte, la communauté chirurgicale pédiatrique se doit de mener une réflexion sur les moyens de diminuer le poids de la chirurgie dans la prise en charge de ces enfants, le recours à des techniques de chirurgie mini-invasive étant une des approches possibles.

La vidéo-chirurgie, qui comprend la laparoscopie, la rétro-péritonéoscopie et la thoracoscopie, peut être proposée à la phase diagnostique (biopsies) et/ou thérapeutique (exérèses tumorales) dans plusieurs tumeurs malignes de l'enfant [1]. Les publications sur le sujet sont assez nombreuses mais concernent principalement des études de faisabilité [2]. Une évaluation de la vidéo-chirurgie en oncologie pédiatrique selon des standards conformes aux bonnes pratiques de recherche clinique se heurte essentiellement au petit nombre

de cas dans chaque sous-groupe de tumeurs. Ainsi, il n'existe pas à notre connaissance d'étude prospective comparant la vidéo-chirurgie à la chirurgie conventionnelle pour des tumeurs pédiatriques. Les travaux épidémiologiques d'analyse de registres montrent en effet que le taux d'incidence globale des cancers pédiatriques en France est de 132/10<sup>6</sup> par an avant l'âge de 15 ans [3], soulignant ainsi la relative rareté de chacun des sous-types de cancer. Au sein d'une population d'environ 10 millions d'enfants de 0 à 14 ans (données Insee recensement 1999), on peut donc attendre en France 120 nouveaux cas annuels de neuroblastome, 80 de tumeurs rénales, 60 de lymphomes non hodgkiniens abdominaux ou thoraciques, 20 de tumeurs gonadiques et moins de 15 de tumeurs hépatiques.

Les bénéfices potentiels de la vidéo-chirurgie sont une moindre agression pariétale, une diminution potentielle des adhérences postopératoires et, dans une certaine mesure, un meilleur confort postopératoire (douleur postopératoire et consommation d'analgésiques réduites, délai de reprise de l'alimentation et durée d'hospitalisation plus courts). On peut admettre que ces avantages théoriques représentent des bénéfices objectifs parfois minces ou difficiles à mesurer, et encore plus difficiles à mettre en évidence dans des populations aussi réduites. Il nous semble toutefois que la somme de ces bénéfices tend indiscutablement à réduire le poids de la

Tirés à part : M.-D. Leclair

chirurgie, ce qui est évidemment à prendre en considération pour des enfants dont le parcours thérapeutique est aussi lourd. Il est donc essentiel d'analyser la morbidité spécifique de la chirurgie mini-invasive dans cette indication, en termes de risque tumoral.

Si le risque de récurrence sur les trajets de trocarts a été discuté dans certains cancers de l'adulte traités par laparoscopie (colorectal, vésicule biliaire), aucun cas n'a jamais été décrit chez les enfants traités par chirurgie laparoscopique pour une tumeur maligne abdominale [4]. Les cas décrits chez l'adulte sont spécifiques de certains types de cancer et il n'existe actuellement aucune donnée laissant penser que les tumeurs pédiatriques les plus fréquentes exposent à ce risque. Néanmoins, ce n'est certainement qu'après un enregistrement exhaustif des cas réalisés sur une période suffisamment longue que l'on pourra conclure sur ce point. Au-delà du risque sans doute exceptionnel de récurrence sur trajet de trocart, il apparaît aussi que la vidéochirurgie n'est pas applicable de manière sûre dans toutes les situations de tumeurs solides de l'enfant. Dans certains cas, les difficultés de dissection peuvent conduire à augmenter le risque d'exérèse microscopiquement incomplète, de fragmentation ou de rupture et majorent peut-être le risque de rechute locorégionale. Dans la mesure où le choix du recours à une technique mini-invasive reste très dépendant de l'expérience des équipes et des opérateurs, il apparaît important de définir plus précisément le champ d'application de cette technique en oncologie pédiatrique. Cette analyse ne peut être réalisée qu'à une échelle nationale ou internationale, avec des moyens logistiques et statistiques permettant un recueil et une analyse rigoureuse des données. Nous détaillons ci-après les principales indications qui, si elles ne font pas toutes l'objet d'un consensus, sont au moins celles qui sont le mieux documentées dans la littérature.

## Biopsies de tumeurs abdominales et thoraciques

La réalisation de biopsies d'une tumeur maligne abdominale ou thoracique au diagnostic est une application de la vidéochirurgie qui s'est largement répandue. Ces biopsies sont d'autant plus nécessaires que la grande majorité des tumeurs abdominales et thoraciques pédiatriques bénéficient d'une chimiothérapie néoadjuvante et que les indications à réaliser une chirurgie première sont assez rares. La biopsie cœlio-assistée est techniquement facile parce que le geste opératoire est limité ; son bénéfice est donc évident. Les besoins en matériel tumoral se sont majorés ces dernières années, en raison de la prise en compte de facteurs biologiques tumoraux dès le diagnostic permettant de constituer des groupes de risques (neuroblastome, rhabdomyosarcome, lymphome) indispensables à la mise en route d'un traitement adapté. Cet impératif ainsi que le caractère parfois nécrotique de la tumeur rendent parfois insuffisantes les techniques de ponction à l'aiguille fine ou de biopsie percutanée (*tru-cut*) guidées par échographie ou tomographie. De plus, certaines localisations interdisent tout geste percutané, en raison du risque de pneumothorax, de pneumopéritoine ou de blessure vasculaire. La vidéochirurgie permet alors la réalisation d'une véritable biopsie chirurgicale (ou de plusieurs biopsies *tru-cut* guidées) sans les inconvénients de la chirurgie ouverte. Plusieurs séries assez larges ont rapporté l'utilisation de la vidéochirurgie comme une assistance à la biopsie diagnostique de tumeurs solides thoraciques et abdominales pédiatriques, sans

complications significatives [5]. La rentabilité diagnostique du geste est probablement excellente. Les risques de dissémination tumorale et d'hémorragies per et postopératoires n'ont cependant pas été évalués dans cette indication, soulignant la nécessité d'une évaluation prospective sur le long terme.

Le risque de dissémination tumorale lors de la réalisation de biopsies sous contrôle vidéochirurgical n'est actuellement pas documenté. Il dépend à l'évidence du type de tumeur maligne considéré. Pour les néphroblastomes, la technique de biopsie est précisément codifiée (biopsie percutanée à l'aiguille fine de la loge rénale par voie postérieure extrapéritonéale) exposant toute autre procédure à un risque élevé de rechute intrapéritonéale. Ces tumeurs sont donc considérées comme des contre-indications absolues à la biopsie par voie transpéritonéale et *a fortiori* par voie laparoscopique. À l'inverse, des tumeurs comme le neuroblastome peuvent être fragmentées lors de leur exérèse et donc biopsiées, sans conséquence démontrée sur le risque de récurrence locale. On peut penser qu'il s'agit d'une bonne indication pour la biopsie par voie laparoscopique, même si on ne connaît pas l'effet additionnel de l'insufflation de CO<sub>2</sub>.

Une autre application importante de la vidéochirurgie est l'évaluation, en cours de traitement, de l'efficacité d'une chimiothérapie. Le cadre nosologique le plus important est représenté par les lymphomes abdominaux et thoraciques. Cette approche permet en outre de préciser l'extension des lésions résiduelles et de proposer ou non une résection si elle apparaît réalisable de manière complète. La chirurgie mini-invasive apparaît dans ces cas comme un outil diagnostique au même titre que l'imagerie ou la TEP qui est encore en cours d'évaluation chez l'enfant dans ces pathologies (beaucoup de faux positifs). Là encore, il est important d'analyser les résultats de cette approche dans la prise en charge des lymphomes de l'enfant.

## Traitement chirurgical du neuroblastome

L'exérèse de neuroblastomes thoraciques et abdominopelviques est l'intervention qui, historiquement, a bénéficié le plus tôt de la vidéochirurgie. Des équipes japonaises ont été à l'origine de ce développement [6], profitant des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique [7]. En France, plusieurs équipes ont rapporté une expérience préliminaire de surrénalectomie laparoscopique [8, 9] et d'exérèse de neuroblastomes surrenaliens [10], débouchant sur un travail multicentrique récent [11]. Dans ce travail, nous montrons que, dans des cas sélectionnés de neuroblastomes abdominaux, la laparoscopie permet une exérèse complète de la tumeur sans augmenter la morbidité et sans compromettre le résultat oncologique [11]. Il s'agit cependant d'une étude rétrospective, non comparative. Des expériences parallèles ont été rapportées pour la chirurgie du neuroblastome thoracique par voie de thoracoscopie [12, 13], démontrant une excellente faisabilité de la technique dans des cas sélectionnés, avec une qualité d'exérèse satisfaisante et l'absence de morbidité spécifique. Si la faisabilité de la vidéochirurgie dans ces indications n'est donc pas à démontrer, le bénéfice est difficile à évaluer. Les meilleures indications sont par définition des tumeurs sans facteur de risque chirurgical majeur, dont l'exérèse en chirurgie conventionnelle a une morbidité propre assez faible. Les avantages escomptés sont donc une moindre agression pariétale (éventration, éviscération postopératoire, occlusions sur bride), un

bénéfice esthétique et un moindre retentissement postopératoire (douleurs, délai de réalimentation, délai de reprise de la chimiothérapie). Cependant, ces avantages sont difficiles à mettre en évidence avec les effectifs actuels. Ils sont évidents quand on parle de chirurgie thoracique, mais peut-être moins clairs dans la chirurgie abdominale de l'enfant, où l'incidence des complications postopératoires (éventrations par exemple) est largement inférieure à celle rapportée chez l'adulte.

## Traitement chirurgical du néphroblastome

Le néphroblastome est une tumeur solide pédiatrique dont le pronostic a beaucoup progressé au cours des dernières décennies, grâce à l'utilisation d'un traitement multimodal associant chimiothérapie, chirurgie et parfois radiothérapie. Sa survie globale est supérieure à 90 % et, en dehors de certaines histologies particulières, les risques de rechute locorégionale sont directement dépendants de la qualité de l'exérèse. Ainsi, la possibilité de réaliser une exérèse microscopiquement complète et l'absence de dissémination tumorale (fragmentation, rupture) sont des facteurs pronostiques majeurs. Pour les mêmes raisons, la biopsie d'une tumeur rénale au diagnostic n'est réalisée que dans des circonstances particulières, par voie percutanée postérieure (extrapéritonéale) et à l'aiguille fine (*cf. supra*).

Les données de la littérature sur la réalisation de néphrectomie élargie par laparoscopie pour tumeur de Wilms sont exceptionnelles. Une seule équipe, celle de Duarte au Brésil, a rapporté cette intervention, avec 8 cas [14, 15]. Elle montre la faisabilité de l'exérèse chirurgicale laparoscopique de néphroblastomes après chimiothérapie, y compris pour des tumeurs assez volumineuses. Les tumeurs rénales, d'un diamètre médian de 10 cm, étaient extraites par une incision suspubienne de type Pfannenstiel. Tous les patients avaient bénéficié d'une biopsie au diagnostic, en particulier pour s'assurer de l'absence d'histologie défavorable. Malgré un recul faible qui ne permet pas de juger de l'impact de la technique sur la survie, il semble que la laparoscopie permet d'obtenir, dans des indications très sélectionnées, un bon contrôle local de la maladie (1/8 tumeurs avait un résidu tumoral microscopique postopératoire).

Certaines équipes françaises ont également rapporté une expérience de néphrectomie élargie par laparoscopie pour néphroblastome. Cette technique reste discutable et discutée dans cette pathologie, compte tenu du risque de récurrence locale engendré par une éventuelle rupture de la tumeur lors de la dissection ou de son extraction. De telles récurrences sont mal contrôlées par la radiothérapie et ont un pronostic sombre. L'autre paramètre qu'il sera important d'évaluer avec la laparoscopie est l'existence ou non d'une augmentation du risque d'exérèse microscopiquement incomplète (stade 3), qui conduirait à augmenter la proportion d'indications à une radiothérapie. En contrepartie, le bénéfice théorique de la laparoscopie est plus faible que dans d'autres indications, en particulier avec la nécessité de réaliser une incision abdominale inférieure pour extraire la tumeur sans risque de rupture. Il apparaît donc essentiel d'enregistrer les données concernant les cas qui sont réalisés, afin de cerner les éventuelles indications et les conditions de réalisation de cette technique.

## Traitement chirurgical des tumeurs ovariennes

La place de la laparoscopie dans le traitement chirurgical des tumeurs de l'ovaire est difficile à préciser. Si la laparoscopie est un outil qui permet de réaliser une stadification de façon optimale (adénopathies, lésions hépatiques, inspection et prélèvement de liquide et/ou de granulations péritonéales), l'effraction tumorale d'une tumeur maligne de l'ovaire (tumeur germinale maligne, rares tumeurs épithéliales ou stromales malignes) est un accident grave qui exposerait à un risque majeur de dissémination péritonéale. Il semble donc exister en chirurgie adulte un consensus pour limiter la laparoscopie à un rôle diagnostique et de *staging*, et imposer une conversion en chirurgie ouverte lorsqu'il existe des signes locorégionaux de malignité [16], en particulier des végétations externes, des granulations péritonéales ou des ganglions lymphatiques suspects. Il semble raisonnable de suivre ce consensus chez l'enfant et de réserver la laparoscopie pour l'avantage certain qu'elle donne dans le bilan d'extension locorégional de la maladie. Pour la chirurgie d'exérèse, le bénéfice attendu en terme pariétal est moins important que dans la chirurgie abdominale, l'incision suspubienne de Pfannenstiel étant peu douloureuse — car respectant les muscles — et peu visible à l'âge adulte.

## Biopsies-exérèses des lésions malignes pulmonaires secondaires

La très grande majorité des métastases pulmonaires chez l'enfant sont des lésions secondaires de sarcomes (ostéogénique, Ewing, rhabdomyosarcome) ou de néphroblastome, plus rarement d'hépatoblastome. Les objectifs de la chirurgie varient selon le contexte : dans le néphroblastome, la chirurgie de ces lésions a souvent un but diagnostique, permettant l'évaluation de la réponse tumorale histologique à la chimiothérapie. Quand l'exérèse complète est possible, elle est indiquée en complément de la chimiothérapie, accompagnée éventuellement d'une irradiation. Dans les rhabdomyosarcomes, il n'y a habituellement pas d'autre indication que des biopsies diagnostiques. Dans l'ostéosarcome, à l'inverse, la résection complète des lésions est un facteur pronostique majeur lors de la rechute et la chirurgie joue alors un rôle central [17].

Dans ce contexte, la place de la thoracoscopie doit être précisée. Si la faisabilité d'une résection atypique du parenchyme pulmonaire est bien établie [18], il est également admis que l'imagerie ne montre pas toujours la totalité des lésions [19] (faux négatifs) et que la palpation est un facteur déterminant pour le repérage des lésions lorsque l'exérèse doit être complète. La thoracotomie systématique a donc été proposée comme un standard dans la chirurgie d'exérèse des métastases d'ostéosarcomes [20]. À l'inverse, l'utilisation croissante de scanners multibarrettes peut donner lieu à une surestimation des lésions (faux positifs) qui font, là encore, de la palpation de l'ensemble du parenchyme pulmonaire le meilleur examen pour le repérage et l'exérèse complète des lésions. Chez l'adulte, certains auteurs ont proposé d'associer à la thoracoscopie un repérage préopératoire avec *tag* des lésions et/ou une échographie peropératoire en milieu liquide pour repérage. Cela n'est pas réalisé de manière courante chez l'enfant mais reste certainement à évaluer.

Le risque de dissémination ou de greffe tumorale sur les sites de trocarts a été rapporté de façon exceptionnelle chez de

jeunes adultes avec des métastases [21]. On ne connaît pas le rôle propre de l'abord thoracoscopique dans cette évolution mais il apparaît indispensable de chercher à documenter ce problème.

## Vidéo-chirurgie et soins de support

La laparoscopie est une technique majeure dans les soins de support apportés à l'enfant traité pour un cancer. Parmi les différentes interventions réalisables, celles concernant la cavité pelvienne sont les plus directement intéressantes. La transposition d'ovaires par laparoscopie permet d'éloigner les gonades du champ d'irradiation en cas d'indication d'une radiothérapie externe dans les leucémies aiguës ou les lymphomes. Elle est techniquement aisée et les suites simples ne grèvent pas la morbidité d'un traitement déjà lourd.

La toxicité de certaines chimiothérapies qui entraînent une destruction systématique des fonctions endocrines et exocrines de l'ovaire a conduit à proposer un prélèvement d'ovaire pour cryopréservation en vue de préserver la fertilité [22]. Cette approche, qui est encore aujourd'hui très expérimentale, est réalisée dans de nombreux centres d'oncologie, dans le cadre de protocoles de recherche clinique ; elle peut être proposée, en particulier parce que sa morbidité est minimale grâce à la technique laparoscopique [23].

La toxicité muqueuse et digestive de certaines chimiothérapies peut être à l'origine d'une dénutrition et rendre indispensable un support nutritionnel. Dans ce cadre, la gastrostomie d'alimentation a un rôle important à jouer, en particulier lorsque la durée prévisible de l'assistance nutritionnelle entérale est relativement longue. Certaines équipes considèrent que, bien qu'elle soit plus invasive, son impact sur le schéma corporel est plus faible que celui d'une sonde nasogastrique à demeure. La gastrostomie peut alors être réalisée en percutané sous contrôle endoscopique, au besoin complété par un contrôle visuel intrapéritonéal laparoscopique, avec une morbidité faible.

## Conclusion

Il existe donc de multiples indications à l'utilisation de techniques de vidéo-chirurgie dans le contexte du cancer de l'enfant. L'enjeu des prochaines années sera certainement de réaliser une évaluation rigoureuse de ces techniques malgré l'obstacle représenté par le faible nombre de malades et l'hétérogénéité des situations cliniques. Cette évaluation devrait permettre de dégager un consensus sur les indications, les limites et les contre-indications de ces techniques mini-invasives dans les tumeurs solides malignes de l'enfant. ▼

## RÉFÉRENCES

1. Holcomb GW, Tomita SS, Haase GM, Dillon PW, Newman KD, Applebaum H, et al. Minimally invasive surgery in children with cancer. *Cancer* 1995 ; 76 : 121-8.
2. Spurbeck W, Davidoff A, Lobe T, Rao BN, Schropp KP, Shochat SJ. Minimally invasive surgery in pediatric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2004 ; 11 : 340-3.
3. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, De Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 43 : 749-57.

4. Iwanaka T, Arai M, Yamamoto H, Fukusawa M, Kubota A, Kouchi K, et al. No incidence of port-site recurrence after endoscopic procedure for pediatric malignancies. *Pediatr Surg Int* 2003 ; 19 : 200-3.
5. Iwanaka T, Arai M, Kawashima H, Kudou S, Fujishiro J, Imaizumi S, et al. Endoscopic procedures for pediatric solid tumours. *Pediatr Surg Int* 2004 ; 20 : 39-42.
6. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Yamamoto K, Hanada R, et al. Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era. *Surg Endosc* 2001 ; 15 : 751-4.
7. Yamamoto H, Yoshida M, Sera Y. Laparoscopic surgery for neuroblastoma identified by mass screening. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 385-8.
8. Mirallie E, Leclair M, De Lagausie P, Weil D, Plattner V, Duverne C, et al. Laparoscopic adrenalectomy in children. *Surg Endosc* 2001 ; 15 : 156-60.
9. Steyaert H, Juricic M, Hendricc C, Lembo MA, Al Mohaidly M, Guittard J, et al. Retroperitoneal approach to the adrenal glands and retroperitoneal tumours in children. Where do we stand? *Eur J Pediatr Surg* 2003 ; 13 : 112-5.
10. De Lagausie P, Berrebi D, Michon J, Philippe-Chomette P, El Ghoneimi A, Garel C, et al. Laparoscopic adrenal surgery for neuroblastomas in children. *J Urol* 2003 ; 170 : 932-5.
11. Leclair MD, De Lagausie P, Becmeur F, Varlet F, Thomas C, Valla JS, et al. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Ann Surg Oncol* 2007 [Epub ahead of print].
12. Lacreuse I, Valla JS, de Lagausie P, Varlet F, Hélorou Y, Temporal G, et al. Thoracoscopic resection of neurogenic tumours in children. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42 : 1725-8.
13. Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, Hendrickson RJ, Albano EA, Karer FM. Resection of neurogenic tumours in children : is thoracoscopy superior to thoracotomy? *Am J Coll Surg* 2006 ; 203 : 699-703.
14. Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, Giron AM, Odone-Filho V, Arap S. Laparoscopic nephrectomy for Wilms tumour after chemotherapy : initial experience. *J Urol* 2004 ; 172 : 1438-40.
15. Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, Odone-Filho V, Srougi M. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumour after chemotherapy. *BJU Int* 2006 ; 98 : 155-9.
16. Canis M, Botshorishvili R, Manhes H, Wartiez A, Mage G, Pouly J, et al. Management of adnexal masses : role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000 ; 19 : 28-35.
17. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Ballardelli A, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005 ; 104 : 1721-5.
18. Guye E, Lardy H, Piolat C, Bawab F, Becmeur F, et al. Thoracoscopy and solid tumours in children : a multicentric study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2007 ; 17.
19. Kayton M, Huvos A, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41 : 200-6.
20. Castagnetti M, Delarue A, Gentet JC. Optimizing the surgical management of lung nodules in children with osteosarcoma : thoracoscopy for biopsies, thoracotomy for resection. *Surg Endosc* 2004 ; 18 : 1668-71.
21. Sartorelli KH, Partrick D, Meagher DP. Port-site recurrence after thoracoscopic resection of pulmonary metastasis owing to osteogenic sarcoma. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 1443-4.
22. Poirot C, Brugieres L, Genestie C, Martelli H. Ovarian tissue cryopreservation for prepubertal girls : indications and feasibility. *Gynecol Obstet Fertil* 2005 ; 33 : 799-803.
23. Leclair Md, Mirallie S, Mechinaud F, Thomas C, Suarez A, Barriere P, et al. Cryopréservation ovarienne avant intensification thérapeutique et greffe de moelle chez 16 enfants : quelle morbidité, quelles perspectives ? 61<sup>e</sup> congrès de la Société française de chirurgie pédiatrique, Paris, septembre 2004.

1. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 931-6
2. American Joint Committee : Neuroblastoma, in Beahrs OH, Myers MH (eds) : Manual of Staging of Cancer. Philadelphia, PA, Lippincott, 1983, pp 237-239
3. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Eng J Med* 2005; 353:2243-53
4. Bagatell R, Rumcheva P, London WB et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8819-27
5. Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G, et al : A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. *J Clin Oncol* 1992; 10: 323-329
6. Bertani-Dziedzic L, Dziedzic SW, Gitlow SE : Catecholamine metabolism in neuroblastoma, in Pochedly C (ed) : Neuroblastoma : Tumor Biology and Therapy. Boca Raton, FL, CRC, 1990, pp 69-90
7. Berthold F, Trechow R, Utsch S, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma: a multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 207-15
8. Bowman LC, Castelberry RP, Cantor A, et al. Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: a Pediatric Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 373-80
9. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Eng J Med* 1999; 340: 1954-61
10. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104: 1721-1725
11. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477
12. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis staging response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 6: 1874-81
13. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-Myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 1984; 224: 1121-4
14. Browne M, Kletzel M, Cohn SL, et al. Excellent local tumor control regardless of extent of surgical resection after treatment on the Chicago Pilot II protocol for neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 271-6
15. Canis M, Botshorishvili R, Manhes H, et al. Management of adnexal masses : role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 28-35
16. Castagnetti M, Delarue A, Gentet JC. Optimizing the surgical management of lung nodules in children with osteosarcoma: thoracoscopy for biopsies, thoracotomy for resection. *Surg Endosc* 2004; 18: 1668-1671

17. Castel V, Badal MD, Bezanilla JL, et al. Treatment of stage III neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy: a report from the Neuroblastoma Group of the Spanish society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 29-35
18. Castel V, Tovar LA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1574-8
19. Castelberry RP, Pritchard J, Ambros P, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2113-6
20. Castilho LN, Castillo OA, Denes FT, et al. Laparoscopic adrenal surgery in children. *J Urol* 2002; 168: 221-4
21. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESGI study for the European Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8483-8487
22. Combaret V, Gross N, Lasset C, et al. Clinical relevance of CD44 cell-surface expression and N-Myc gene amplification in a multicentric analysis of 121 pediatric neuroblastomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 25-34
23. Combaret V, Gross N, Lasset C, et al. Clinical relevance of TrkA expression on neuroblastoma: comparison with MYCN amplification and CD44 expression. *Br J Cancer* 1997; 75: 1151-5
24. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, et al. : Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma : results of the European Neuroblastoma Study Group "Survey" 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000; 36 : 901-908
25. Cox DR : The analysis of binary data. London, England, Chapman & Hall, 1977
26. Coze C, Hartmann O, Michon J, et al. : NB87 Induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age : a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3433-40
27. Cruccetti A, Kiely EM, Spitz L, et al : Pelvic neuroblastoma : low mortality and high morbidity. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 724-728
28. De Bernardi B, Conte M, Mancini A, et al. Localized respectable neuroblastoma: results of the second study of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 884-93
29. De Cou JM, Bowman LC, Rao BN, et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 937-41
30. De Lagausie P, Berrebi D, Michon J, et al. Laparoscopic adrenal surgery for neuroblastoma in children. *J Urol* 2003; 170: 932-5
31. Decou JM, Bowman LC, Rao BN, et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 1995 ; 30 : 937-41
32. Desandes E, Clavel J, Berger C, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 749-757
33. Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, et al. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumour after chemotherapy. *BJU Int* 2006; 98: 155-159
34. Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, et al. Laparoscopic nephrectomy for Wilms tumour after chemotherapy: initial experience. *J Urol* 2004; 172: 1438-1440
35. Evans AE, Baum E, Chard R. Do infants with stage IV-s neuroblastoma need treatment? *Arch Dis Child* 1981 ; 56 : 271-4
36. Evans AE, d'Angio GJ, Koop CE : The role of multimodal therapy in patients with local and regional neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 77-80

37. Evans AE, Silber JH, Shipilsky A et al. Successful management of low stage neuroblastoma with adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1981 through 1992 in a single Institution. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2504–2510.
38. Frappaz D, Michon J, Hartmann O, et al : Etoposide and Carboplatin in neuroblastoma : a French Society of Pediatric Oncology phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1592-1601
39. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1033
40. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutives procedures. *Ann Surg* 1997; 226: 238-46
41. Garaventa A, Boni L, Lo Piccolo MS, et al. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. *Ann Oncol* 2002; 13: 956-64
42. Garaventa A, de Bernardi B, Pianca C, et al. : Localized but unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1770-1779
43. George RE, London WB, Cohn SL, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma : a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23: 6466-73
44. Ghazali S : Pelvic neuroblastoma : a better prognosis. *Ann Surg* 1974; 179 : 115-118
45. Granata C, Fagnani AM, Gambini C, et al. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 88-91
46. Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-s neuroblastoma : does it affect the clinical course ? *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1537-44
47. Guye E, Lardy H, Piolat C, et al. Thoracoscopy and solid tumours in children : a multicentric study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2007 ; 17 :
48. Haase GM, Hatkinson JB, Stram D, et al. Surgical management and outcome of locoregional neuroblastoma: a comparison of Children's Cancer Group and the international staging systems. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 289-294
49. Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1119-1123.
50. Haase GM, O'Leary MC, Stram DO, et al : Pelvic neuroblastoma. Implications for a new favorable subgroup : a Children's Cancer Group experience. *Ann Surg Oncol* 1995; 2 : 516-523
51. Haase GM, Wong KY, DeLorimier AA, et al. Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 194-200
52. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastomas: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 28-39
53. Hahn HWL, Levy HM, Evans AE, et al. : Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer Res* 1980; 40: 1411-1413
54. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, et al. Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone-marrow transplantation as consolidation in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1205-11
55. Hartmann O, Berthold F. Treatment of advanced neuroblastoma: the European experience. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. Neuroblastoma. Elsevier Science BV. Amsterdam. 2000: 437-52
56. Hartmann O, Valteau-Couannet D, Vassal G, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 789-95

57. Ho PTC, Estroff JA, Kosakewitch M, et al. Prenatal detection of neuroblastoma. A ten year experience from the Dana Farber Cancer institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993; 92: 358-64
58. Holcomb GW, Tomita SS, Haase GM, et al. Minimally invasive surgery in children with cancer. *Cancer* 1995; 76: 121-8
59. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment of vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 521-8
60. Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al. Surgical treatment of neuroblastoma in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1246-50
61. Iwanaka T, Arai M, Ito M, et al. Challenges of laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma with lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2001; 15: 489-92
62. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Yamamoto K, Hanada R, Imaizumi S: Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era. *Surg Endosc* 2001; 15: 751-4
63. Iwanaka T, Arai M, Kawashima H, et al. Endosurgical procedures for pediatric solid tumours. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 39-42
64. Iwanaka T, Arai M, Yamamoto H, et al. No incidence of port-site recurrence after endosurgical procedure for pediatric malignancies. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 200-3
65. Iwanaka T, Arya G, Ziegler MM. Mechanism and prevention of port-site recurrence after laparoscopy in a murine model. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 457-61
66. Jamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al. Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass-screening. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1265-9
67. Kadamba P, Habib Z, Rossi L. Experience with laparoscopic adrenalectomy in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 764-7
68. Kaneko M, Iwanaka M, Ikebukoro KI, Ohkawa H. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1690-4
69. Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M, et al. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma ? *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1616-9
70. Kaplan EL, Meier P : Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81
71. Kayton MI, Huvos Ag, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 200-206
72. Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 128-133.
73. Kushner BH, Cheung NK, LaQuaglia MP, et al. International neuroblastoma staging system stage I neuroblastoma: a prospective study and literature review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2174-80
74. Labreuve de Cervens C, Hartmann O, Valteau D, et al. Neonatal Pepper's syndrome. A propos of a series of 22 cases. *Arch Fr Pediatr* 1990 ; 47 : 91-6
75. Lacreuse I, Valla JS, de Lagausie P, H eloury Y et al. Thoracoscopic resection of neurogenic tumours in children. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42 : 1725-8
76. LaQuaglia M, Kushner BH, Heller G, Bonilla MA, Lindsley KL, Cheung NK. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 1162-1165.
77. LaQuaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 412-7

78. Lastowska M, Cullinana C, Variend S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3080-90
79. Le Tourneau JN, Bernard JL, Hendren WH, Carcassonne M. Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 244-9
80. Leclair MD, de Lagausie P, Becmeur F, et al. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 117-24
81. Leclair MD, Hartmann O, Hérouy Y, et al. Localized pelvic neuroblastoma. : excellent survival and low morbidity with tailored therapy. The 10-year experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1689-95
82. Leclair MD, Plattner V, Mirallié E, et al. Laparoscopic pyloromyotomy for hypertrophic pyloric stenosis: a prospective randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 692-8
83. Leclair MD, Sarnacki, Varlet F, Hérouy Y. Minimally-invasive surgery and children cancer. *Bull Cancer* 2007; 94: 1087-90
84. Lejus C, Delile L, Plattner V, et al. Randomized single-blinded trial of laparoscopic versus open appendectomy in children: effects on postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 801-6
85. London WB, Castelberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6459-65
86. Maris JM, Guo C, Blake D, et al. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 32-6
87. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369: 2106-20
88. Maris JM, Matthay KK. Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2264-79
89. Maris JM, White PS, Beltinger CP, et al. Significance of chromosome 1p loss on heterozygosity in neuroblastoma. *Cancer Research* 1995; 55: 4664-9
90. Martinez DA, King DR, Ginn-Pease ME, Haase GM, et al. Resection of the primary tumor is appropriate for children with stage IV-s neuroblastoma : an analysis of 37 patients. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1016-21
91. Matsumura T, Michon J. Treatment of localized neuroblastoma. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. Neuroblastoma. Elsevier Science BV. Amsterdam. 2000: 403-15
92. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based upon prospective biologic staining: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1256-64
93. Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 236-44
94. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone-marrow transplantation and 13-cis retinoic acid. *N Eng J Med* 1999; 341: 1165-73
95. McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, et al. : Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors. *Semin Nucl Med* 1985; 25: 132-153
96. Michon J, De Bernardi B, Rubie H, et al. Surgery as the only treatment for INSS stage 2 neuroblastoma: Risk factors predicting relapse. *Med Ped Oncol* 2000; 35: 758
97. Miller KA, Albanese C, Harrison M, et al. Experience with laparoscopic adrenalectomy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 979-82
98. Mirallié E, Leclair MD, De Lagausie P, et al. Laparoscopic adrenalectomy in children. *Surg Endosc* 2001; 15:156-60

99. Miyake O, Yoshimura T, Yoshioka T, et al. Laparoscopic adrenalectomy: comparison of the transperitoneal and the retroperitoneal approach. *Eur Urol* 1998; 33: 303-7
100. Mugishima H, Harada K, Suzuki T, et al. Comprehensive treatment of advanced neuroblastoma involving autologous bone marrow transplant. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 493-9
101. 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 ? *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 477-86
102. Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening. A 5 year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3012-7
103. Nishio N, Mimaya J, Nara T, et al. Results for 79 patients with neuroblastoma detected through mass screening at 6 months of age in a single institute. *Pediatr Int* 2006; 48: 531-5
104. Nitschke R, Smith EI, Alshuler G, et al. Postoperative treatment of nonmetastatic visible neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1181-8
105. Nitschke R, Smith EI, Sochat S, et al. Localized neuroblastoma treated by surgery. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1271-9
106. O'Neill JA, Littman P, Blitzer P, et al : The role of surgery in localized neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1985; 20:708-712
107. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T. Renal artery spasm : a cause of acute renal failure following abdominal surgery for neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 215-7
108. Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al. Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 359-63
109. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, et al. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg* 1999; 23: 989-97
110. Pearson AD, Philip T. Prognosis of low-risk and high risk neuroblastoma. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. Neuroblastoma. Elsevier Science BV. Amsterdam. 2000; 551-560
111. Pellerin D, Fekete CN, Révillon Y, Fernandes P. Place de la chirurgie dans le traitement des neuroblastomes. *Chir Paediatr* 1983; 24: 3-9
112. Peña A, Devries PA : Posterior sagittal anorectoplasty : important technical considerations and new applications. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 796-811
113. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stage I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 18-26
114. Peto R, McPherson K, Peto J, et al : Design of analysis of clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39
115. Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, et al. Resection of neurogenic tumours in children : is thoracoscopy superior to thoracotomy ? *Am J Coll Surg* 2006; 203 : 699-703
116. Philipp T, Zucker JM, Bernard JL, et al. Improved survival at 2 and 5 years in the LMCEI unselected group of 72 children with stage 4 neuroblastoma older than one year of age at diagnosis: Is cure possible in a small subgroup ? *J Clin Oncol* 1991; 9: 1037-44
117. Plantaz D, Mohapatra G, Matthay KK, et al. Gain of chromosome 17 is the most frequent abnormality detected in neuroblastoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1997; 150: 81-89
118. Poirot C, Brugieres L, Genestie C, Martelli H. Ovarian tissue cryopreservation for prepubertal girls : indications and feasibility. *Gynecol Obstet Fertil* 2005 ; 33: 799-803

119. Powis MR, Imeson JD, Holmes SJK. The effect of complete excision on stage III neuroblastoma: a report of the European Neuroblastoma Study Group. *J Pediatr Surg* 1996; 31:516-9
120. Pritchard J, McElwain TJ, Graham Pole J. High-dose melphalan with autologous marrow for treatment of advanced neuroblastoma. *Br J Cancer* 1982; 45: 86-94
121. 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: 1605-9
122. Rubie H, Hartmann O, Michon J, et al. : N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma : Results of the french NBL90 Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1171-1182
123. Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al : Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. *Br J Cancer* 1998; 77 : 2310-2317
124. Saad DF, Gow KW, Milas Z, et al. Laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma in children: report of 6 cases. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1948-50
125. Salomon L, Soulie M, Mouly P, et al. Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in 115 procedures. *J Urol* 2001; 166: 38-41
126. Sartorelli KH, Partrick D, Meagher DP. Port-site recurrence after thoracoscopic resection of pulmonary metastasis owing to osteogenic sarcoma. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 :1443-1444
127. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Eng J Med* 2002; 346: 1048-1053
128. Schleiermacher G, Delattre O, Peter M, et al. Clinical relevance of loss of heterozygosity of the short arm of chromosome 1 in Neuroblastoma: a single institution study. *Int J Cancer* 1996; 69: 73-8
129. Schleiermacher G, Michon J, Huon I, et al. Chromosomal CGH identifies patients with a higher risk of relapse in neuroblastoma without MYCN amplification. *Br J Cancer* 2007; 97: 238-46
130. Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma-report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 2003; 89: 470-6
131. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma : a Children's Cancer Group study ? *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6474-80
132. 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. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1260-1268
133. Schneiderman J, London WB, Brodeur GM, et al. Clinical significance of MYCN amplification and ploidy in favorable-stage neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 913-8
134. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of N-Myc oncogene with rapid progression of neuroblastoma. *N Eng J Med* 1985; 313: 1111-6
135. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 161-4
136. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. : Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. *Cancer* 1999; 86: 349-363
137. Shimada H, Chatten J, Newton W, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors : definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 405-16
138. Shuster JH, McWilliams NB, Castelberry R, et al. : Serum lactate dehydrogenase in childhood neuroblastoma. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 295-303

139. Sibley GS, Mundt AJ, Goldman S, et al. Patterns of failure following total body irradiation and bone marrow transplantation with or without a radiotherapy boost for advanced neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1127-1135.
140. Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, et al. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients : Results of the GPOH NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2007; epub
141. Simon T, Von Schweinitz D, Hero B, et al. Radical tumor resection is not mandatory in risk-adapted treatment of neuroblastoma. Results of the NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 366
142. Skarsgard ED, Albanese CT. The safety and efficacy of laparoscopic adrenalectomy in children. *Arch Surg* 2005; 140: 905-8
143. 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: 3368-73
144. Spurbeck Ww, Davidoff Am, Lobe Te, et al. Minimally invasive surgery in pediatric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 340-343
145. Strother D, Shuster JJ, McWilliams N, et al. Results of pediatric oncology group protocol 8104 for infants with stage D and Ds neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 254-9
146. Strother D, Van Hoff J, Rao PV, et al. Event-free Survival of Children with Biologically Favourable Neuroblastoma Based on the Degree of Initial Tumour Resection : Results from the Pediatric Oncology Group. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 2121-5
147. Suita S. Mass screening for neuroblastoma in Japan: Lessons learned and future directions. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 949-54
148. Tsuchida Y, LaQuaglia MP. Surgery for neuroblastoma. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. Neuroblastoma. Elsevier Science BV. Amsterdam. 2000; 497-517
149. Tsuchida Y, Yokohama J, Kaneko M, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg* 1992; 25: 616-22
150. Von Allmen D, Grupp S, Diller L, et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 936-41
151. Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 402-9
152. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Eng J Med* 2002; 346: 1041-6
153. Yamamoto H, Yoshida M, Sera Y. Laparoscopic surgery for neuroblastoma identified by mass screening. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 385-8
154. Yamataka A, Fujiwara T, Tsuchioka T, et al : Pelvic neuroblastoma safely excised using a combination of the abdominal and posterior sagittal routes. *J Pediatr Surg* 1996; 31 : 223-224
155. Yokoyama J, Ikawa H, Endow M, et al. The role of surgery in advanced neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5; 23-6
156. Yoneda A, Oue T, Imura K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a “wait and see” pilot study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 160-2
157. Zeh HJ, Udelsman R. One hundred laparoscopic adrenalectomies: a single surgeon’s experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1012-7
158. Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression. Results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1504-10

## **PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LES NEUROBLASTOMES DE L'ENFANT**

Le neuroblastome est une tumeur maligne de l'enfant qui est caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique, d'une maladie presque bénigne à une maladie presque incurable. Les facteurs pronostiques qui expliquent cette variabilité sont dominés par l'âge, le stade, et un ensemble de caractéristiques biologiques, qui permettent le regroupement des neuroblastomes en groupes de risque similaire, qui conditionnent des stratégies thérapeutiques différentes. La chirurgie du neuroblastome doit prendre en compte ces variables.

Dans ce travail, nous réalisons l'analyse de la balance entre le bénéfice oncologique d'une exérèse complète et le risque de complications dans une localisation particulière de neuroblastome où le risque de séquelles fonctionnelles est important (le neuroblastome pelvien), et nous étudions l'intérêt de la chirurgie mini-invasive dans les tumeurs solides de l'enfant, avec une évaluation de l'efficacité de la laparoscopie dans les neuroblastomes abdominaux.

Ces travaux apportent un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge de cette tumeur maligne complexe : Si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse semble importante, les bénéfices d'une exérèse complète sont à mettre en balance avec les risques de complications et de séquelles postopératoires. La question des séquelles se pose d'autant plus qu'il s'agit de tumeurs localisées, survenant chez des nourrissons où l'on connaît les possibilités de régression ou de maturation spontanée de la tumeur. Dans ce sous-groupe, l'excellente survie conduit à élaborer des stratégies de désescalade thérapeutique dans lesquelles la chirurgie a un rôle à jouer. La réduction de la toxicité du traitement passe aussi par une diminution du poids de la chirurgie, et le développement de techniques innovantes est un élément qui y participe.

**Mots-clé :** Neuroblastome ; Chirurgie ; Enfant

## **THE ROLE OF SURGERY IN NEUROBLASTOMA IN CHILDREN.**

Neuroblastoma is a malignant pediatric tumour characterized by a wide clinical heterogeneity, from an almost benign to an almost incurable disease. Prognostic factors accounting for this variability include age, stage, and biological characteristics, and allow distribution of neuroblastoma in different risk groups with corresponding treatment strategies.

Surgery of neuroblastoma has to take these variables into account.

In the present work, we study the balance between oncological benefit of a complete resection and the risk of complications in a site of neuroblastoma with a high risk of neurological sequelae (pelvic neuroblastoma), and we report the use of minimally-invasive techniques with a series of children with abdominal neuroblastoma resected laparoscopically.

These studies contribute to clarify the role of surgery in the treatment of this complex malignant disease : If the need for surgery is well established and if the extent of resection is important for cure, the benefits of resection need to be balanced with the risk of complications and postoperative sequelae, especially in infants in whom localized and even metastatic neuroblastomas have a potential for maturation or spontaneous regression. In this subgroup with an excellent survival, surgery and innovating minimally invasive techniques may contribute to decrease the burden of treatment.

**Key-words:** Neuroblastoma; Surgery; Child

**Marc-David LECLAIR**

**11 rue Louis BRAILLE  
44 200 NANTES**