



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2016

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EVALUATION DES COMPLICATIONS CHIRURGICALES DES
TUMEURS NEUROBLASTIQUES :
A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS OPERES AU CHRU DE LILLE DE
2003 A 2010**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 20 Septembre 2016 à
18h00
au Pôle Recherche
Par Cécile Champion

JURY

Président :

Monsieur le Professeur B. HERBAUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur R. BESSON

Monsieur le Docteur JM. RENARD

Madame le Docteur E. AUBRY

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur E. AUBRY

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	14
LISTE DES ABREVIATIONS	16
RESUME	17
INTRODUCTION	18
ETAT DES CONNAISSANCES	19
I. LE NEUROBLASTOME	19
A. <i>Définition</i>	19
B. <i>Epidémiologie</i>	20
1. Facteurs de risque	20
2. Maladies associées.....	20
C. <i>Histopathologie</i>	21
D. <i>Biologie moléculaire et génétique</i>	23
1. Index ADN	23
2. Amplification du proto-oncogène N-Myc.....	23
3. Gains et pertes de segments chromosomiques	24
E. <i>Diagnostic</i>	25
1. Circonstances de découverte.....	25
2. L'imagerie	28
3. Les examens biologiques.....	31
4. Etude des cellules tumorales	33
F. <i>Classifications</i>	33
1. La classification d'Evans	34
2. Classification internationale INSS (tableau 2)	34
3. Classification INRGSS (tableau 3)	35
4. Classification INPC	38
G. <i>Groupes de risque de l'INRG</i>	38
II. TRAITEMENTS	40
1. La chirurgie	40
2. La chimiothérapie	42
3. La radiothérapie.....	43
4. Le traitement d'entretien	43
B. <i>Stratégie thérapeutique</i>	43
MATERIELS ET METHODES	45
I. OBJECTIFS	45
II. LA POPULATION.....	46
A. <i>Critères d'inclusion</i>	46
B. <i>Critères d'exclusion</i>	46
C. <i>Critères de non inclusion</i> :.....	46
III. LA METHODE	47
A. <i>Critère de jugement principal</i>	47
B. <i>Critères secondaires</i>	47
IV. ANALYSE DES DONNEES.....	47
RESULTATS	48
I. DESCRIPTIF GENERAL DE LA POPULATION.....	48
A. <i>Généralités</i>	48

B. <i>Histologie</i>	48
C. <i>Localisation</i>	49
D. <i>Signes cliniques révélateurs</i>	50
E. <i>Classification et volume tumoral</i>	51
F. <i>Prise en charge thérapeutique</i>	52
II. CHIRURGIE ET PRISE EN CHARGE PERI-OPERATOIRE	53
A. <i>Voie d'abord</i>	53
1. Les tumeurs abdominales	53
2. Les tumeurs thoraciques	53
3. Les tumeurs pelviennes	54
B. <i>Intervention</i>	54
1. Durée d'intervention	54
2. Pertes sanguines	55
3. Qualité de la résection	56
C. <i>Prise en charge peri-opératoire</i>	57
1. Durée d'hospitalisation	57
2. Reprise du transit et de l'alimentation	58
3. Prise en charge antalgique	59
4. Drainage	60
III. COMPLICATIONS PER-OPERATOIRES	60
IV. COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES	62
V. RECIDIVE ET DECES	64
DISCUSSION	66
CONCLUSION	70
REFERENCES	71

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

CGH : Hybridation génomique comparative

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

HTA : Hypertension artérielle

HVA : Acide homovanillique

IDRF : Image Defined Risk Factor, facteur de risque lié à l'imagerie

INPC : International Neuroblastoma Pathologie Classification

INRG : International Neuroblastoma Risk Group

INRGSS : International Neuroblastoma Risk Group Staging System

INSS : International Neuroblastoma Staging System

J1 post-opératoire : premier jour post-opératoire

LDH : Lactate déshydrogénase

NSE : Neuron specific enolase

VIP : Vaso-intestinal peptid

VMA : Acide vanylmandélique

RESUME

TITRE : Evaluation des complications chirurgicales des tumeurs neuroblastiques : à propos d'une série de cas opérés au CHRU de Lille de 2003 à 2010.

OBJECTIF : L'objectif de l'étude était d'évaluer les complications chirurgicales de la chirurgie d'exérèse des tumeurs neuroblastiques périphériques à l'occasion d'une mise au point sur la prise en charge péri-opératoire.

METHODE : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive des patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de tumeur neuroblastique périphérique dans le service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital de Jeanne de Flandre du CHRU de Lille entre janvier 2003 et décembre 2010. Nous avons étudié les caractéristiques des tumeurs, la présence d'IDRF, la prise en charge opératoire et les complications post-opératoires.

RESULTATS : Cinquante et un patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen au diagnostic était de 36 mois. La majorité (72,5 %) des tumeurs était des neuroblastomes et avait une localisation abdominale (82 %). Sept patients se sont compliqués en per-opératoire avec 9 complications recensées, dont un décès per-opératoire. Hormis ce décès, ces complications n'ont pas modifié la suite de la prise en charge des patients. L'ensemble de ces patients avaient au moins 1 IDRF au diagnostic. Sept patients (14 %) ont présenté des complications post-opératoires. A 5 ans (60 mois) la survie des patients opérés d'un neuroblastome localisé sans IDRF (stade L1) est de 100% et de 94% pour les localisés avec IDRF au diagnostic (stade L2) alors qu'elle est de 32% pour les patients métastatiques au diagnostic (stade M).

CONCLUSION : Les complications per et post-opératoires sont peu fréquentes dans la chirurgie d'exérèse des tumeurs neuroblastiques quand elle est réalisée dans un centre expert. La présence d'IDRF en préopératoire est prédictif du risque de complication per opératoire.

INTRODUCTION

Le neuroblastome est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez l'enfant. Sa prise en charge est codifiée en fonction de son extension au moment du diagnostic et de son agressivité.

La chirurgie d'exérèse fait partie intégrante de la prise en charge des neuroblastomes. Elle peut être le seul traitement du neuroblastome ou s'intégrer au sein d'une stratégie thérapeutique comprenant de la chimiothérapie néo-adjuvante, de la chimiothérapie adjuvante et de la radiothérapie. Le but de la chirurgie est de réaliser une exérèse la plus complète possible de la lésion avec un minimum de complications et de séquelles.

Le neuroblastome a une localisation variable, le long des chaînes ganglionnaires sympathiques. Les techniques chirurgicales d'exérèse des neuroblastomes sont fonction de la localisation de la tumeur primitive. Les complications per et post opératoires sont donc potentiellement multiples.

Les facteurs de risque liés à l'imagerie (IDRF) sont une notion récente (2011) définie comme facteurs objectifs déterminés sur l'imagerie pouvant entraîner un risque chirurgicale.

L'objectif de notre étude était d'analyser les complications per et post-opératoires, notamment en fonction de la présence ou non d'IDRF, des tumeurs neuroblastiques opérées au CHRU de Lille entre janvier 2003 et décembre 2010.

ETAT DES CONNAISSANCES

I. LE NEUROBLASTOME

A. Définition

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire maligne qui se développe à partir des cellules des crêtes neurales qui constituent le système nerveux autonome sympathique périphérique. Il est caractérisé par une présentation clinique très hétérogène dépendant notamment de la localisation de la tumeur primitive (figure 1) qui est extrêmement variable puisqu'elle peut se développer tout le long des chaînes ganglionnaires sympathiques.

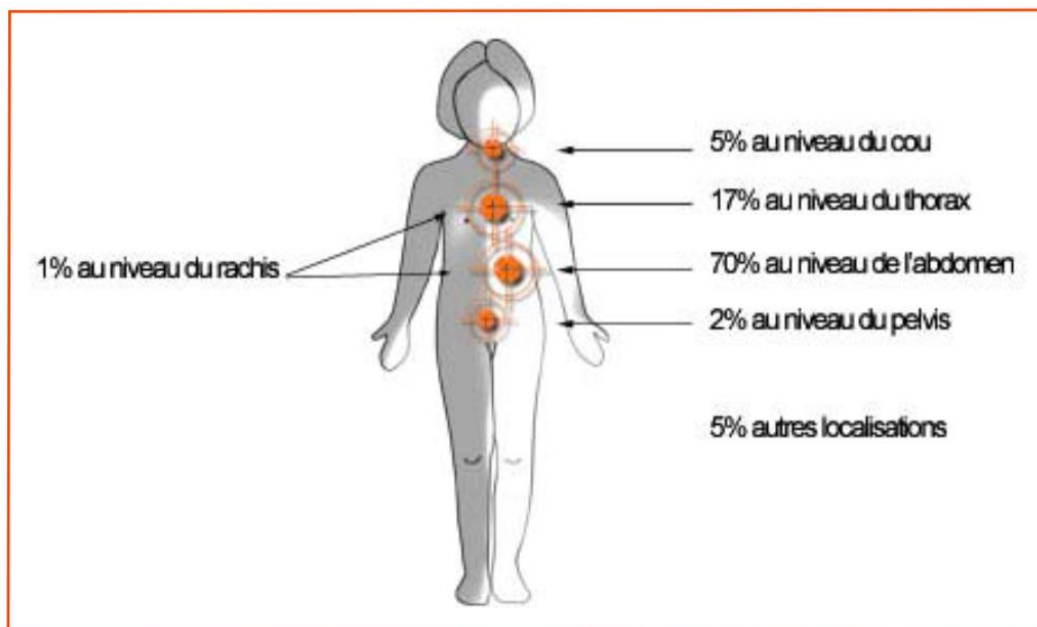


Figure 1 : Fréquence de la localisation de la tumeur primitive du neuroblastome

(d'après d'Andon et al., 2004)

B. *Epidémiologie*

Le neuroblastome est la tumeur solide extra crânienne la plus fréquente chez l'enfant de moins de 15 ans (1). Il représente environ 10% des tumeurs malignes pédiatriques (1) . Son incidence est de 6 à 8 pour 10 millions d'enfants.

Le neuroblastome est diagnostiqué dans 90% des cas avant l'âge de 5 ans avec un âge médian au moment du diagnostic de 18 mois (2).

Au moment du diagnostic 50 à 60 % des formes sont métastatiques (3).

La survie à 5 ans tous stades confondus est de 78,6 % (4), mais elle est en pratique très variable en fonction du stade.

1. Facteurs de risque

Différentes études épidémiologiques ont cherché des facteurs de risques associés au neuroblastome. Ainsi le faible poids de naissance serait associé à un risque accru de neuroblastome (5) alors que l'allaitement maternel pendant plus de 6 mois diminuerait le risque de neuroblastome de 40 % (6). Cependant la petite taille des échantillons de ces différentes études en limitent les conclusions et à ce jour aucun facteur de risque n'a été clairement identifié.

Il n'a jamais été mis en évidence de sex ratio significatif (7)(8)(9).

2. Maladies associées

Il a été reconnu que le neuroblastome pouvait être associé à d'autres pathologies telles que la neurofibromatose de type 1, la maladie de Hirschsprung, le syndrome de Beckwith-Wiedman, le syndrome d'Ondine et le syndrome de Turner (3).

Il est malgré tout difficile d'établir un lien direct entre ces pathologies et le neuroblastome.

C. Histopathologie

Sur le plan histologique les neuroblastomes font partie des tumeurs neuroblastiques périphériques (pNTs). Les tumeurs neuroblastiques périphériques ont été définies par l'International Neuroblastoma Pathology Committee (INPC) comme des tumeurs embryonnaires du système nerveux périphérique dérivant des cellules de la crête neurale.

L'INPC a mis en place l'International Neuroblastoma Pathologie Classification, classification histologique des pNTs dont la dernière révision date de 2003 (10) et qui détermine 4 groupes histologiques distincts en fonction principalement de la maturation des neuroblastes et de la densité du stroma Schwannien (11), (12), (13) (figure 2):

- Les neuroblastomes : neuroblastes peu différenciés, pauvre en stroma
- Les ganglioneuroblastomes nodulaires : neuroblastes en voie de différenciation , stroma riche et pauvre
- Les ganglioneuroblastomes mélangés ("intermixed") : neuroblastes différenciés , stroma riche
- Les ganglioreuomes : neuroblastes différenciés, stroma dominant

L'INPC a déterminé des composantes permettant de la classer les neuroblastomes en pronostic histologiquement favorable ou défavorable selon la classification de Shimada. La classification de Shimada est basée sur l'âge de l'enfant au moment du diagnostic et 3 critères histologiques : la richesse du stroma, le stade de différenciation et l'index mitotique et caryorrhexique (MKI) (14).

Les facteurs histologiques de mauvais pronostic sont :

- Neuroblastome à stroma riche nodulaire
- Neuroblastome à stroma pauvre si : âge supérieur à 5ans, histologie indifférenciée après 1an et demi; MKI supérieur à 100 après 1an et demi; MKI supérieur à 200 avant 1an et demi

Les facteurs histologiques de bon pronostic sont :

- Stroma riche non nodulaire à tout âge
- Stroma pauvre différencié avec un MKI inférieur à 100 et un âge compris entre 1 an et demi et 5 ans
- Stroma pauvre avec un MKI inférieur à 200 et un âge inférieur à 1 an

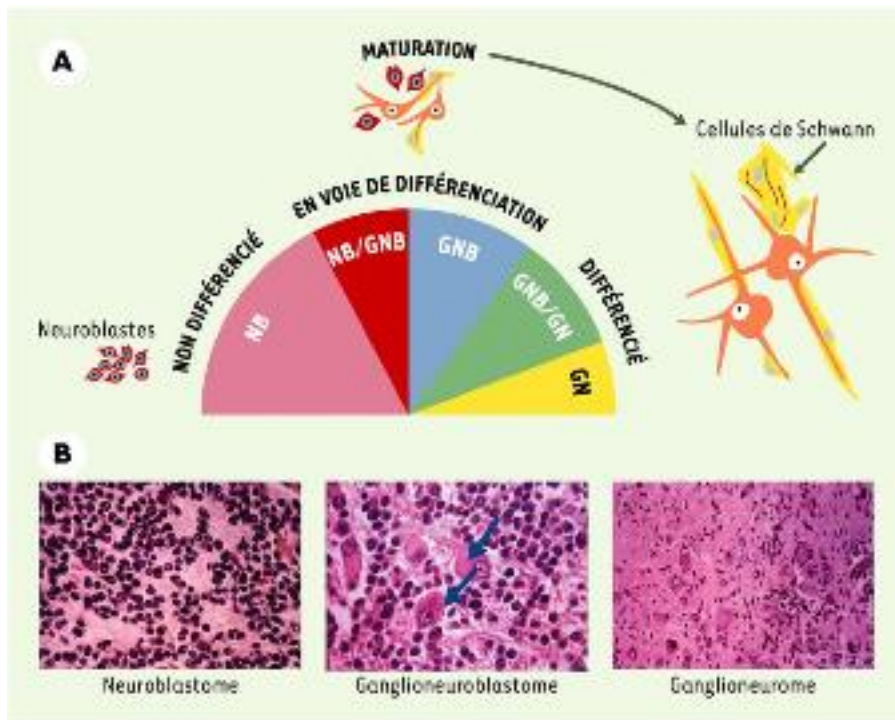


Figure 2 : Classification histologique des tumeurs neuroblastiques périphériques

- A. De gauche à droite : NB (neuroblastome), formé de petites cellules (neuroblastes malin) non différenciées; GNB (ganglioneuroblastome) nodulaire formé de cellules sympathiques différenciantes plus grosses et de quelques cellules de Schwann; GNB (ganglioneuroblastome) intermixed et GN (ganglioneurome) formés de grosses cellules ganglionnaires totalement différenciées prolongées par des extensions neuritiques et entourées de cellules de Schwann.
- B. Coupes histologiques de tumeurs neuroblastiques colorées à l'hématoxyline-éosine, les flèches bleues montrent les cellules différenciées.

Adaptés de Douc-Rasy et al., 2004 (15)

D. *Biologie moléculaire et génétique*

1. Index ADN

Les neuroblastomes présentent des anomalies au niveau de leur contenu en ADN. L'index d'ADN est défini comme étant le contenu d'ADN nucléaire mesuré dans une cellule tumorale par rapport à celui attendu dans une cellule diploïde normale. On distingue :

- Les tumeurs diploïdes et tétraploïdes (Index ADN =1) : elles sont associées à un pronostic défavorable et se rencontrent plus souvent chez l'enfant de plus de 1 an (16). Elles sont caractérisées par des réarrangements chromosomiques (délétions, gains, amplifications géniques) à l'origine d'une grande instabilité génomique entraînant une grande agressivité.
- Les tumeurs hyperploïdes (triploïde et pentaploïde) (Index ADN >1) : elles sont associées à un pronostic favorable et sont plus fréquemment rencontrées chez l'enfant de moins de 1 an (17), (18). Elles sont caractérisées par des gains de chromosomes entiers, sans réarrangement structuraux.

2. Amplification du proto-oncogène N-Myc

Le gène N-myc est localisé sur le bras court du chromosome 2. Il code deux phosphoprotéines localisées dans le noyau qui ont un rôle de facteur transcriptionnel quand elles sont associées à la protéine MAX (MYC-associated factor X). Il est impliqué dans la prolifération et la croissance cellulaire et la synthèse protéique (19) (20).

L'amplification du gène N-myc a été mise en évidence en 1983 dans des lignées cellulaires dérivant de neuroblastomes humains et dans une tumeur primaire (21). C'est un des premiers exemples de marqueur génétique influençant une prise en charge thérapeutique. Il s'agit d'une amplification sous forme de matériel génétique supplémentaire soit extra-chromosomique circulaire, le "chromosome double-minute" (DM) soit intra-chromosomique appelé HSR (Homogeneous Staining Region) (21). Les DMs et HSRs correspondent à de grandes régions d'amplification

d'ADN génomique pouvant contenir jusqu'à plusieurs centaines de copies du gène (de 10 à plus de 400 copies).

Cette amplification est un événement acquis, clonal, limité à la tumeur et ses métastases. On parle d'amplification quand on retrouve plus de 10 copies par génome haploïde. Elle est corrélée au stade avancé de la maladie (22) et est associée aux neuroblastomes ayant un pronostic défavorable (23). Elle constitue un facteur de mauvais pronostic essentiel indépendant du stade, de l'âge et d'autres marqueurs biologiques.

On peut retrouver une amplification du gène N-myc dans d'autres tumeurs comme des rétinoblastomes, des rhabdomyosarcomes, des glioblastomes (24) .

3. Gains et pertes de segments chromosomiques

De nombreuses anomalies chromosomiques ont été mises en évidence dans le neuroblastome grâce à la méthode d'Hybridation Génomique Comparative (CGH). Aucune de ces anomalies n'est spécifique et n'est retrouvée dans l'ensemble des neuroblastomes mais certaines ont une valeur pronostique significative :

- Gain du 17q : le gain d'un segment du bras long du chromosome 17 (17q) est principalement retrouvé chez les patients à haut risque. Il est plus fréquent dans les stades avancés, chez les enfants de plus de 1 an et dans les tumeurs présentant une amplification de N-MYC et un index ADN à 1 (25). La délétion du 17q serait le marqueur moléculaire le plus puissant devant l'amplification de N-MYC et la délétion du 1p (26). Il est considéré comme un facteur de mauvais pronostic indépendant.
- Perte du 1p : la perte du bras court du chromosome 1 (1p) est observée dans environ 35 % des neuroblastomes (27) . Elle serait en faveur d'un pronostic défavorable (28).
- Perte du 11q : la perte du bras long du chromosome 11 (11q) est un facteur de mauvais pronostic dans les tumeurs de stade avancé sans amplification de N-Myc (29).

E. *Diagnostic*

Le diagnostic de neuroblastome nécessite que le patient soit pris en charge par une équipe spécialisée.

Les critères diagnostiques du neuroblastome reposent sur :

- un examen histologique caractéristique de la tumeur primitive, que les marqueurs tumoraux soit normaux ou non

ou

- un envahissement médullaire affirmé par une analyse cyto ou histologique associé à une élévation des catécholamines urinaires .

1. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte du neuroblastome dépendent de la localisation de la tumeur primitive et de la présence de métastases au moment du diagnostic. Le neuroblastome peut se développer tout le long du système nerveux sympathique ce qui explique la variété de ses présentations cliniques qui en font une maladie difficile à diagnostiquer.

a. Les symptômes liés à la tumeur primitive

La localisation la plus fréquente du neuroblastome étant abdominale, le symptôme le plus fréquemment observé est une douleur abdominale ou pelvienne chronique attribué fréquemment par les parents à une constipation. A la palpation abdominale le neuroblastome est une masse de consistance dure, indolore, fixe. En fonction de sa taille, la tumeur peut entraîner des compressions vasculaires et/ou lymphatiques pouvant être à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs.

Les neuroblastomes thoraciques sont souvent découverts sur une radiographie thoracique réalisée pour des signes respiratoires non spécifiques souvent rapport avec la lésion.

Les neuroblastomes cervicaux se manifestent par une masse cervicale et sont souvent pris pour des adénopathies cervicales.

Les neuroblastomes en sablier c'est à dire pénétrant dans la moelle épinière via un trou de conjugaison se manifestent par des signes neurologiques liés à la compression de la moelle épinière : troubles de la marche, paraplégie flasque, troubles mictionnels, incontinence anale. Ces signes peuvent être difficiles à interpréter par les parents chez des enfants de moins de 1 an.

b. Les symptômes liés aux métastases

Ces symptômes sont fréquents car 60% des neuroblastomes sont d'emblée métastatiques (3).

Les métastases osseuses peuvent être à l'origine de douleurs osseuses localisées, boiteries, impotences fonctionnelles.

Le syndrome de Hutchinson (image 1) uni ou bilatéral est caractérisé par un hématome péri-orbitaire associé à une exophtalmie. Il est spécifique des métastases orbitaires du neuroblastome, qu'il s'agissent soit d'une localisation osseuse orbitaire soit d'une localisation hématogène dans les tissus mous orbitaires sans atteinte osseuse contigue.



Image 1 : Syndrome de Hutchinson, caractéristique des métastases orbitaires du neuroblastome

Les métastases hépatiques se manifestent le plus souvent dans le cadre du syndrome de Pepper chez le nourrisson : volumineuse hépatomégalie, non

systématiquement associée à une cytolyse élevée, pouvant entraîner des troubles respiratoires, associée à une tumeur primitive surrénalienne souvent de petite taille. Les métastases hépatiques sont exceptionnelles chez les enfants de plus de 1 an.

Les métastases cutanées se manifestent par des nodules sous cutanés bleutés.

c. Syndromes paranéoplasiques

- Diarrhées motrices : certains neuroblastomes secrètent du VIP (Vasoactive Intestinal Peptid) à l'origine de diarrhées motrices rebelles qui cèdent lors de la résection de la tumeur .
- Syndrome opso-occulo-cérébello-myoclonique (ou syndrome de Kinsbourne) : association d'opsoclonies (mouvements oculaires involontaires rapides non coordonnés), de signes cérébelleux statiques et dynamiques et de myoclonies déclenchées par les mouvements actifs volontaires. Ce syndrome neurologique doit systématiquement faire rechercher un neuroblastome auquel il est associé un fois sur trois. Sa physiopathologie est mal connue. Il évolue indépendamment du neuroblastome. Plus de la moitié des enfants auront des séquelles neurologiques malgré une rémission complète après traitement de la tumeur (30).
- Hypertension artérielle avec accès de pâleur et sueurs : elle peut être due soit à la compression d'une artère rénale par la tumeur soit à la sécrétion intense de catécholamines.

d. Diagnostic anténatal

Le neuroblastome peut se diagnostiquer fortuitement en anténatal sur l'échographie du deuxième ou troisième trimestre. Ces neuroblastomes sont principalement des formes de pronostic favorable et peuvent maturer vers un ganglioneurome bénin ou régresser spontanément.

2. L'imagerie

L'imagerie va permettre d'orienter le diagnostic de neuroblastome, localiser la tumeur primitive, caractériser son extension locale, rechercher des extensions à distance et déterminer si la résection chirurgicale est possible notamment grâce à la détermination de la présence ou non d'IDRF.

a. L'échographie

L'échographie est très souvent le premier examen d'imagerie permettant d'évoquer le diagnostic de neuroblastome dans le cas de découverte d'une masse abdominale, pelvienne ou cervicale. Elle permet de préciser la topographie de la tumeur, ses limites et ses rapports avec les organes de voisinage. Elle peut également être utile pour réaliser une biopsie échoguidée de la lésion.

L'aspect caractéristique est une lésion tissulaire, para-vertébrale ou surrénalienne, extra-rénale, présentant des calcifications fines (image 2). On peut retrouver des plages liquidiennes (zone de nécrose tumorale).

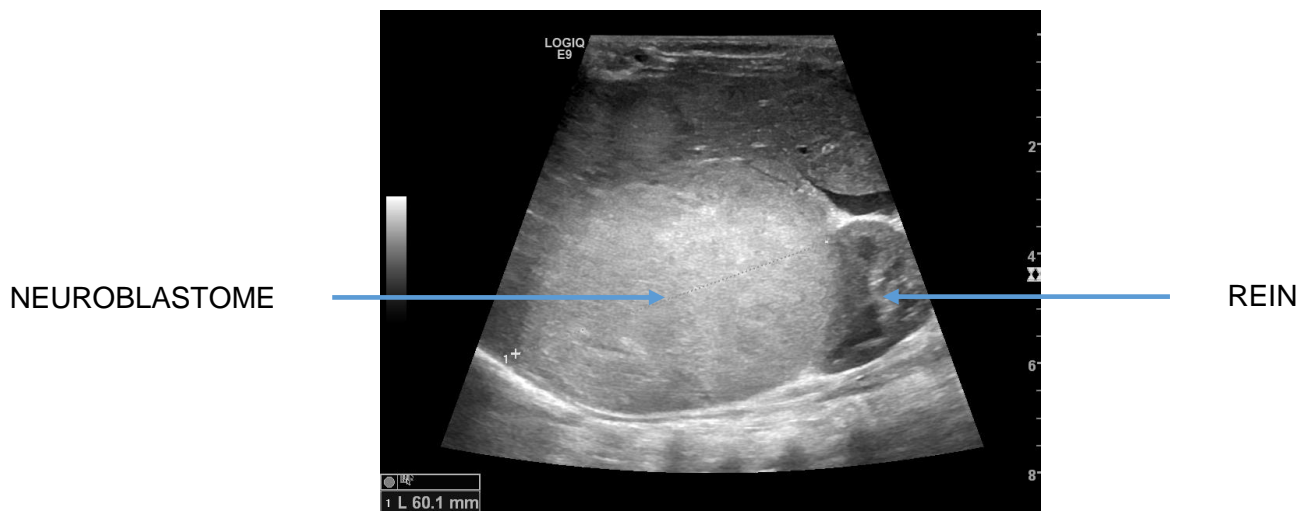


Image 2 : Echographie réalisée devant la découverte d'une masse abdominale, aspect typique d'un neuroblastome surrénalien (CHU Lille)

b. Les radiographies standards

Les radiographies de thorax réalisées pour des signes respiratoires aspécifiques peuvent révéler des neuroblastomes thoraciques. La tumeur apparaît sous forme d'une opacité arrondie paravertébrale se raccordant par un angle obtus avec le rachis (image 3).



Image 3 : Neuroblastome thoracique para-vertébrale gauche (CHRU de Lille)

En fonction de sa taille elle peut réaliser un effet de masse sur les structures de voisinage (trachée...)

c. Le scanner

Il est orienté par l'échographie et/ou les radiographies standards. Il est réalisé avec et sans injection. Il est indispensable pour préciser la topographie de la tumeur, son volume, sa structure, ses rapports avec les organes de voisinage, la présence d'adénopathies locorégionales, d'un envahissement intracanalair (recherche de tumeur en sablier).

Le neuroblastome est caractérisé par une masse de densité tissulaire, de réhaussement faible, hétérogène, présentant souvent des calcifications fines (31) (image 4). Il est extra-rénal (ce qui permet le diagnostic différentiel avec le néphroblastome), mais il peut réaliser un effet de masse sur les organes de voisinage (reins, trachée, vaisseaux...).

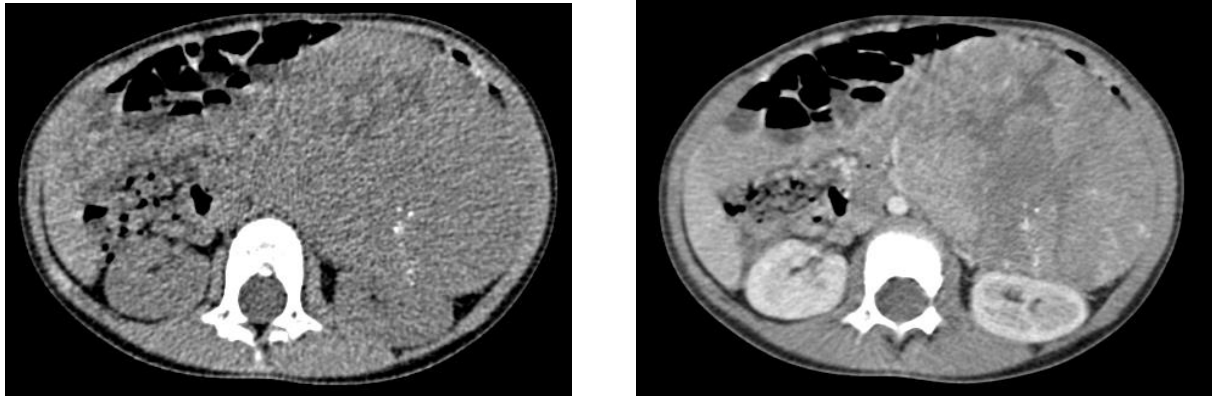


Image 4 : TDM sans (à gauche) et avec injection (à droite) montrant un neuroblastome surrénalien gauche typique (CHRU de Lille)

L'ensemble de ces éléments va permettre de conforter le diagnostic de neuroblastome et surtout d'évaluer le degré d'opérabilité de la tumeur déterminé par la présence ou non d'IDRF (Image Defined Risk Factor, ou facteur de risque lié à l'imagerie, cf I.F.3 La classification INRGSS).

d. L'IRM

L'IRM n'est pas systématique. Elle est surtout réalisée dans les localisations cervicales, thoraciques et pelviennes. Elle permet de préciser un envahissement du canal médullaire.

Le neuroblastome est caractérisé par un aspect en hyposignal hétérogène en T1 pouvant être homogénéisé par l'injection de gadolinium et par un hypersignal en T2 hétérogène.

e. La scintigraphie à la MIBG

Elle repose sur la fixation par les neuroblastes de la méthyl-benzo-guanidine marquée par un isotope radioactif de l'iode (iode ¹²³). C'est un examen spécifique avec une sensibilité de 90 % (32). Il doit être réalisé devant toute suspicion de neuroblastome. Les fixations physiologiques de la MIBG sont le cœur, les parotides, le foie et la vessie.

Elle permet d'assoir le diagnostic lorsqu'il y a une fixation pathologique mais ne permet pas de l'éliminer en son absence (10% de tumeurs non fixantes).

Elle fait partie intégrante du bilan d'extension. Toute fixation osseuse est anormale mais elle ne permet pas de différencier les infiltrations médullaires des métastases osseuses (image 5). Sa sensibilité pour les métastases hépatiques est faible, estimée à 50 % du fait de la fixation physiologique (32).



Image 5 : Fixation tibiale bilatérale de MIBG dans le cadre d'un neuroblastome métastatique (CHRU de Lille). Les cercles entourent les fixations anormales

3. Les examens biologiques

a. Les catécholamines urinaires

Les catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine) sont synthétisées par les cellules nerveuses des ganglions sympathiques et la médullosurrénale. Elles sont métabolisées au niveau du foie et sont excrétées dans les urines sous la forme de dérivés méthoxylés : méthanéphrine et norméthanéphrine et de dérivés acides : acide homovanillique (HVA) et acide vanilmandélique (VMA).

La majorité (90%) des neuroblastomes secrète des quantités importantes de catécholamines. Le dosage des catécholamines sériques n'est pas réalisé en routine clinique du fait des contraintes techniques de prélèvement et de dosage dues à leur durée de vie sérique brève.

Les catécholamines urinaires caractéristiques du neuroblastome sont le VMA, l'HVA et la dopamine. Leur excrétion urinaire est physiologique. C'est l'élévation de leur excrétion qui est considérée comme pathologique. Leur excrétion suit un rythme nyctéméral. Leur dosage doit être fait sur un prélèvement d'urines de 24 heures et rapporté à la créatinine urinaire du même prélèvement.

Il existe des facteurs d'augmentation non spécifiques exogènes (bananes, neuroleptiques) et endogènes (stress). En cas de doute un nouveau dosage après un régime d'exclusion de 3 jours est nécessaire.

Cet examen est systématique devant toute masse abdominale chez l'enfant et toute suspicion de neuroblastome. Il permet le diagnostic de neuroblastome avec une sensibilité de 90% et une spécificité proche de 100% (33).

Ces dosages ont une valeur pronostique :

- Plus la masse tumorale est importante plus ils sont élevés
- Leur normalisation est de bon pronostic
- Le rapport VMA/HVA initial > 1,5 est de bon pronostic

b. Les marqueurs sériques

- NSE

La Neuron Specific Enolase (NSE) est une enzyme de la glycolyse intracytoplasmique caractéristique des cellules nerveuses. Les neuroblastes ayant un taux de renouvellement rapide, les cellules lysées vont larguer la NSE dans le sang. Son augmentation doit faire évoquer un neuroblastome mais elle n'est pas spécifique car on la retrouve dans d'autres tumeurs (néphroblastome, lymphome...)

- VIP

Certains neuroblastomes sécrètent du Vasointestinal peptid (VIP), à l'origine de diarrhées profuses. Le dosage du VIP dans le cadre du neuroblastome n'est réalisé que dans le cas d'un tableau clinique évocateur avec diarrhée motrice profuse.

- LDH

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme cytoplasmique non spécifique. Son taux est élevé dans de nombreuses tumeurs, dont le neuroblastome,

du fait du renouvellement cellulaire rapide des cellules tumorales. Sa valeur pronostique est discutée (34).

c. Autres examens biologiques non spécifiques

- La numération de formule sanguine : elle peut révéler une anémie, soit par hémorragie intra-tumorale, soit par syndrome inflammatoire ou par hypoplasie médullaire secondaire à un envahissement métastatique
- Bilan inflammatoire : un syndrome inflammatoire paranéoplasique peut être retrouvé principalement dans les formes métastatiques.

4. Etude des cellules tumorales

Au terme de l'ensemble de ces examens, devant une suspicion de neuroblastome, une preuve histologique ou cytologique est nécessaire. En plus de confirmer le diagnostic elle va permettre de réaliser une étude du caryotype et de l'ADN tumoral.

a. Biopsie tumorale

Elle doit être le plus systématique possible. Elle est réalisée généralement sous contrôle échographique ou scannographique.

b. Biopsie ostéomédullaire et myélogramme

Ils sont indispensables pour rechercher des métastases ostéo-médullaires.

F. Classifications

Il existe plusieurs systèmes de classification du neuroblastome. Leur but est de stadifier la maladie pour permettre une prise en charge adaptée et standardisée. Les classifications présentées ici sont les plus communément admises.

1. La classification d'Evans

C'est la classification historique du neuroblastome, mise en place en 1971 (35). Elle n'est actuellement plus utilisée mais elle a largement inspiré les nouvelles classifications. Elle décrit cinq stades (tableau 1).

Stade	Description
Stade I	Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine
Stade II	Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux
Stade III	Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions bilatéraux de voisinage
Stade IV	Tumeur avec dissémination à distance dans le squelette, les parties molles, les organes ou les ganglions à distance
Stade IV S	Tumeur primitive de stade I ou II, avec métastases limitées au foie, à la peau, à la moelle osseuse, sans atteinte radiologique du squelette

Tableau 1 : Classification d'Evans

2. Classification internationale INSS (tableau 2)

L'International Neuroblastoma Staging System a été établie en 1989 (36) et révisée en 1993 (37). Elle est la classification la plus admise. Elle a la particularité d'être une classification post-opératoire car elle prend notamment en compte résection complète ou non de la lésion. Elle est donc dépendante de l'approche thérapeutique réalisée. Elle est résumée dans le tableau 2.

Stade	Définition
I	Tumeur localisée, restreinte au site d'origine, exérèse macroscopiquement complète, avec ou sans résidu microscopique. Ganglions homolatéraux histologiquement négatifs
II	A Tumeur localisée avec exérèse macroscopiquement incomplète. Les ganglions homo et controlatéraux ne sont pas envahis B Tumeur unilatérale avec exérèse complète ou macroscopiquement incomplète mais ganglions homolatéraux envahis. Les ganglions controlatéraux ne sont pas envahis.
III	Tumeur unilatérale non résécable dépassant la ligne médiane avec ou sans envahissement ganglionnaire régional. Tumeur unilatérale avec ganglions controlatéraux envahis Tumeur avec envahissement ganglionnaire bilatéral.
IV	Extension métastatique tumorale à des ganglions à distance, l'os, le foie et/ou d'autres organes (exception des stade 4s)
IV s	Tumeur de stade 1 ou 2 avec métastases limitées au foie, à la peau ou à la moelle hématopoïétique, chez un enfant de moins de 1 an

Tableau 2 : International Neuroblastoma Staging System

3. Classification INRGSS (tableau 3)

L'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) a été mise en place en 2009 (38) (39) et est basée sur la présence de facteurs de risques définis par l'imagerie (IDRF, image-defined risk factors). Les IDRF (tableau 4) sont des facteurs objectifs déterminés par l'imagerie au moment du diagnostic représentant un risque chirurgical : envahissement des vaisseaux, des organes de voisinage. Ils sont répartis en fonction de la localisation de la tumeur primitive.

A la différence de la classification INSS, cette classification évalue la maladie avant tout traitement. Le franchissement de la ligne médiane et l'évaluation des

ganglions loco-régionaux ne sont pas pris en compte. De plus dans le stade Ms, équivalent du stade IV s, la limite d'âge est repoussée à 18 mois au lieu de 12.

Stade	Description
L1	Tumeur locorégionale sans envahissement au voisinage. Pas d'IRDFs
L2	Tumeur locorégionale montrant des signes d'envahissement local et des IRDFs
M	Présence de métastases à distance. (exception du stade MS)
MS	Présence de métastases limitées à la peau, le foie, et/ou la moelle osseuse chez les enfants de moins de 18 mois. Scintigraphie MIBG négative sur le squelette.

Tableau 3 : Classification des neuroblastomes selon l'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-clavier/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
	Epanchement 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 envahissant un ou deux pédicules rénaux
	Tumeur englobant les vaisseaux iliaques
	Tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique
	Ascite avec/ sans cytologie positive
Tumeur en sablier	avec symptôme de compression médullaire
Infiltration / envahissement des structures / organes adjacents	Péricarde, diaphragme, rein, foie, bloc duodéno-pancréatique, mésentère ou autre

Tableau 4 : Liste des IDRF en fonction de la localisation de la tumeur primitive

4. Classification INPC

Il s'agit de la classification histopronostique adaptée de la classification de Shimada permettant de différencier les neuroblastomes à histopronostique favorable des neuroblastomes à histopronostique défavorable (cf paragraphe I.C.Histopathologie) .

G. Groupes de risque de l'INRG

L'INRG, l'International Neuroblastoma Risk Group a mis en place un système de classification basé sur différents facteurs cliniques, biologiques, génétiques et histologiques permettant de définir avant traitement des neuroblastomes de haut risque, des neuroblastomes de risque intermédiaire et des neuroblastomes de bas risque (40)(tableau 5).

INRG Stage	Age (months)	Histologic Category	Grade of Tumor Differentiation	MYCN	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					A Very low
L1		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low
				Amp			K High
L2	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low
					Yes		G Intermediate
	≥ 18	GNB nodular; neuroblastoma	Differentiating	NA	No		E Low
					Yes		H Intermediate
			Poorly differentiated or undifferentiated	NA			
				Amp			N High
M	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate
	< 18			Amp			O High
	≥ 18						P High
MS					No		C Very low
	< 18			NA	Yes		Q High
					Amp		

Tableau 5 : Classification des groupes de risque selon l'INRG. NA : non amplifié, GN : ganglioneurome, GNB : ganglioneuroblastome nodulaire.

Ces groupes de risque sont associés à différents taux de survie à 5ans, résumé dans le tableau 6 (40)

Nom du sous-groupe	Risque associé	Taux de survie à 5ans (%)	Proportion de patients (%)
A, B,C	Très faible	> 85	28,2
D, E, F	Faible	> 75 to ≤ 85	26,8
G, H, I, J	Intermédiaire	≥ 50 to ≤ 75	9,0
K, N, O, P, Q, R	Elevé	< 50	36,1

Tableau 6 : Taux de survie à 5 ans selon les groupes de risque de l'INRG

II. Traitements

L'hétérogénéité des différentes formes de neuroblastome explique l'association de façon variable pour son traitement des différentes ressources thérapeutiques possibles en oncologie pédiatrique. La prise en charge des neuroblastomes doit se faire dans des centres experts.

1. La chirurgie

La chirurgie a une place prépondérante dans la prise en charge des neuroblastomes. L'objectif de la chirurgie est l'exérèse la plus complète possible de la tumeur, au prix d'un minimum de risques et de séquelles. Le sacrifice d'organe comme une néphrectomie peut être toléré si il est indispensable pour permettre une résection complète mais il doit être évité le plus possible. Il est considéré comme une complication per-opératoire.

Elle peut être le traitement initial et unique de certains neuroblastomes ou être précédée d'un chimiothérapie néoadjuvante, plus moins associée à une chimiothérapie adjuvante et radiothérapie. Elle doit être réalisée par une équipe chirurgicale pédiatrique entraînée à ce type de tumeur.

Les complications sont potentiellement multiples et dépendent de la localisation de la tumeur, sa taille et son rapport avec les structures de voisinage. Le plus souvent les organes de voisinage et les gros vaisseaux sont refoulés ou entourés par la tumeur mais non envahis. Cela nécessitera une dissection minutieuse de la tumeur des structures vasculaires, nerveuses et des organes de voisinage. Les risques liés à la chirurgie sont maintenant estimés grâce aux IDRF analysés sur l'imagerie.

Les voies d'abord dépendent en premier lieu de la localisation de la tumeur (Figure 3). Les plus fréquentes sont la laparotomie transverse sous costale pour les neuroblastomes surrenaliens, la laparotomie médiane sous ombilicale ou incision de Pfannenstiel pour les neuroblastomes pelviens, la thoracotomie postérolatérale pour les neuroblastomes thoraciques.

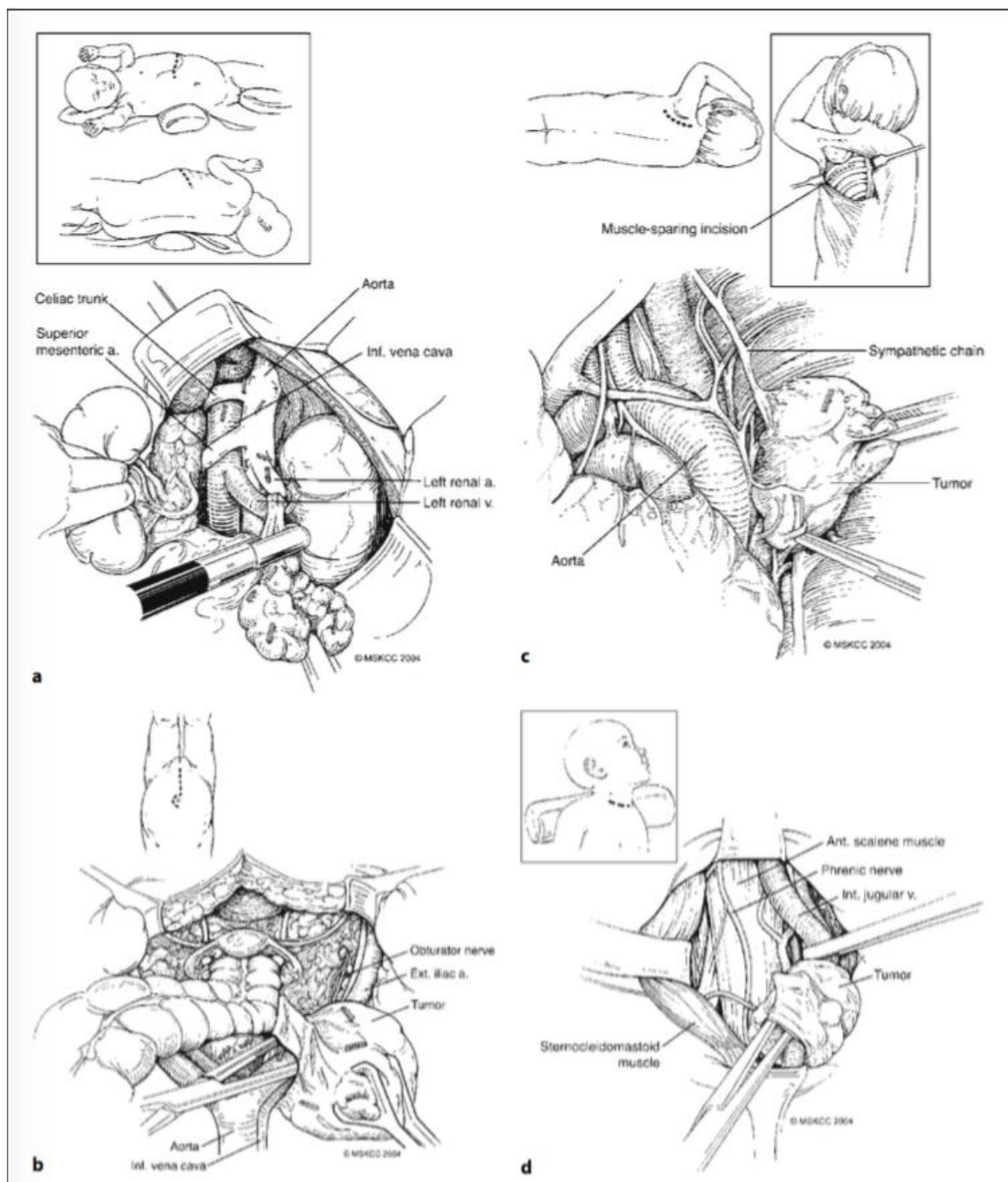


Figure 3 : Voies d'abord dans la chirurgie du neuroblastome en fonction de la localisation de la tumeur primitive :

a. patient positionné pour un neuroblastome surrénalien gauche. L'identification et la dissection de la veine cave inférieure, l'aorte, le tronc coéliaque, l'artère mésentérique supérieure et la vascularisation rénale sont un temps essentiel de l'intervention.

b. patient positionné pour un neuroblastome pelvien. L'identification et la dissection de la veine cave inférieure, l'aorte, les vaisseaux iliaques, les uretères et les nerfs obturateurs sont un temps essentiel de l'intervention.

c. patient positionné pour un neuroblastome thoracique paravertébral gauche.

d. patient positionné pour un neuroblastome cervical.

D'après Michael P. La Quaglia et Daniel N. Rutigliano, 2008

La chirurgie mini-invasive commence à faire son essor dans la prise en charge des neuroblastomes (41). Ses avantages seraient de meilleurs résultats cosmétiques, une diminution des douleurs post-opératoires et des syndromes occlusifs post-opératoires (42). Cependant elle reste limitée aux tumeurs de petite taille (moins de 6 centimètres) et sans IDR (43)(44).

Sur le plan anesthésique, pour une prise en charge optimale trois événements doivent être anticipés :

- une intervention longue
- un risque d'hémorragie brutale abondante
- des poussées d'HTA par largage de catécholamines.

2. La chimiothérapie

Le neuroblastome est une tumeur chimiosensible. La chimiothérapie a un rôle majeur dans le traitement du neuroblastome, 60 % des patients étant métastatiques au diagnostic.

La chimiothérapie néoadjuvante a un double rôle pour les neuroblastomes non opérables d'emblée :

- Diminuer la taille de la tumeur primitive pour en faciliter la résection complète dans un deuxième temps
- Réaliser un traitement curatif (ou préventif) des métastases

La chimiothérapie néoadjuvante comprend des associations de Vincristine, Cyclophosphamide, avec ou sans Doxorubicine ou d'Epipodophyllotoxine, Cisplatine ou de Carboplatine.

Dans les formes graves les chimiothérapies adjuvantes à hautes doses avec greffes de cellules souches vont permettre de renforcer l'efficacité du traitement. Actuellement on utilise l'association de Busulfan et Melphalan en Europe alors qu'aux Etats-Unis ils utilisent l'association de Carboplatine, VP16 et Melphalan.

3. La radiothérapie

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible. Néanmoins du fait du risque de séquelles induites par la radiothérapie chez l'enfant de moins de 5 ans, ce traitement reste réservé aux formes à haut risque avec amplification du gène N-myc (3). L'irradiation se porte au niveau de la localisation de la tumeur primitive après chimiothérapie et chirurgie d'exérèse.

La radiothérapie peut être également utilisée en cas de récurrence de métastase osseuse douloureuse. Elle a alors souvent une efficacité rapide mais transitoire, et s'intègre dans une prise en charge palliative.

4. Le traitement d'entretien

Le traitement d'entretien des neuroblastomes à haut risque consiste en des cures d'acide rétinoïque mensuelles pendant 6 mois (3). L'acide rétinoïque n'a pas un effet cytolytique sur les cellules tumorales mais a pour but de les faire mûrir (45).

B. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dépend de trois facteurs principaux :

- La biologie de la tumeur, principalement l'amplification du proto-oncogène N-myc.
- L'extension locale de la tumeur primitive et l'extension métastatique
- L'âge au diagnostic, selon que l'enfant a plus ou moins de 18 mois.

Les stratégies thérapeutiques sont résumées dans les figures 4 et 5.

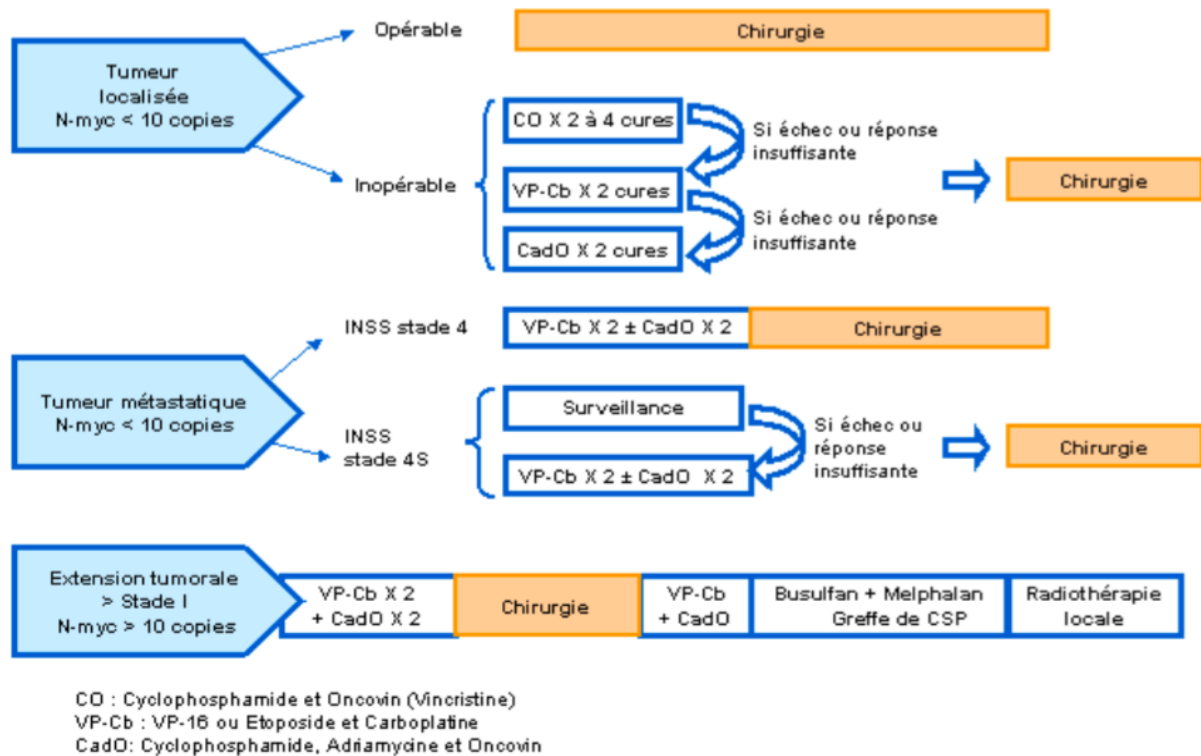


Figure 4 : Stratégie thérapeutique des neuroblastomes diagnostiqués chez les enfants de moins de 18 mois. (d'après d'Andon et al., 2004)

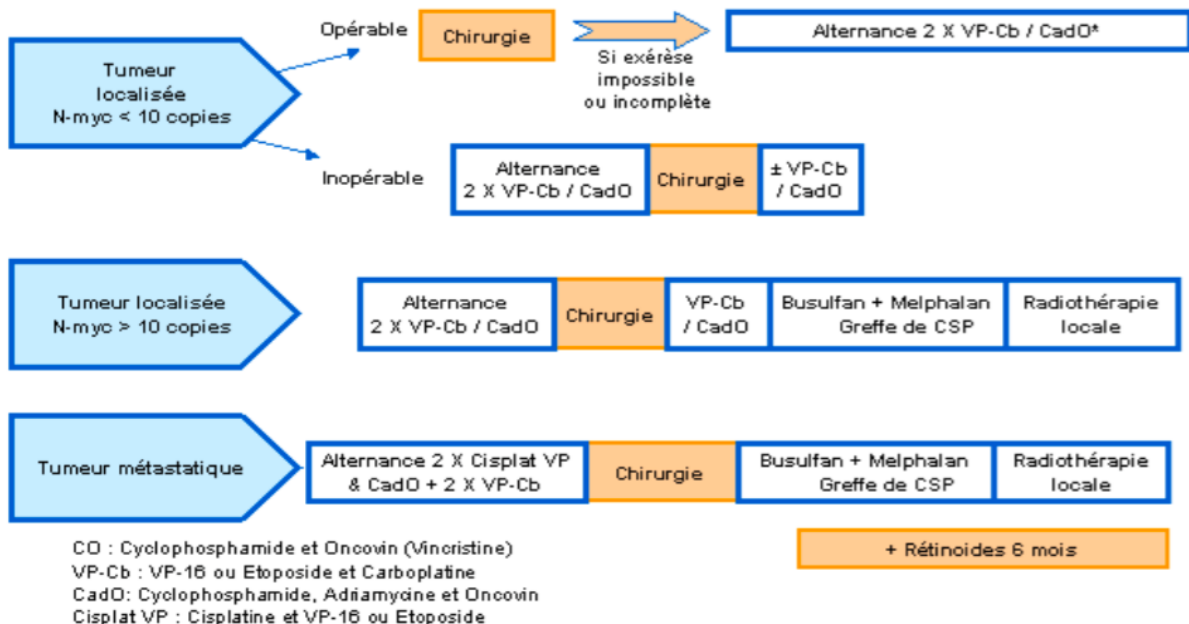


Figure 5 : Stratégie thérapeutique des neuroblastomes diagnostiqués chez les enfants de plus de 18 mois. (d'après d'Andon et al., 2004)

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective des patients ayant eu d'une chirurgie d'exérèse pour tumeur neuroblastique périphérique entre janvier 2003 et décembre 2010 dans le service de chirurgie pédiatrique du CHRU de Lille.

I. OBJECTIFS

L'objectif principal était d'évaluer les complications liées à la chirurgie d'exérèse d'une tumeur neuroblastique.

Les objectifs secondaires étaient de revoir les prises en charge péri-opératoire des patients opérés pour une tumeur neuroblastique.

II. LA POPULATION

La population de notre étude a été obtenue auprès du Service de Département d'Information Médicale en sélectionnant les patients ayant bénéficié d'un codage pour « neuroblastome abdominal », « neuroblastome thoracique », neuroblastome pelvien » ou « tumeur maligne des surrénales » entre janvier 2003 et décembre 2010.

A. *Critères d'inclusion*

- Patient opéré pour exérèse d'une tumeur neuroblastique dans le service de chirurgie pédiatrique de Jeanne de Flandre au CHRU de Lille entre janvier 2003 et décembre 2010
- Présence d'une imagerie dans le dossier permettant de déterminer la présence d'IDRF pré-opératoires

B. *Critères d'exclusion*

- Patient opéré d'une surrénalectomie pour une raison autre que l'exérèse d'un neuroblastome (ex: hématome surrénalien calcifié)
- Patient suivi au CHRU de Lille pour un neuroblastome dont l'exérèse a été réalisée dans un autre centre

C. *Critères de non inclusion :*

- Dossier incomplet ne permettant notamment pas de préciser la présence d'IDRF

III. LA METHODE

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de chirurgie pédiatrique et de pédiatrie obtenues auprès du service des archives de l'Hôpital de Jeanne de Flandre du CHRU de Lille.

A. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication per-opératoire ou post-opératoire précoce ou tardive, la récurrence de la maladie ou le décès du patient.

B. Critères secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la durée d'intervention, la voie d'abord, les pertes sanguines estimées, la survenue d'un incident per-opératoire, la durée d'hospitalisation, la modalité de la prise en charge de la douleur.

IV. ANALYSE DES DONNEES

Les données sont exprimées en termes de moyenne (écart-type) ou de médiane [extrêmes].

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Microsoft Excel et RStudio Version 0.99.903.

Les analyses de survie ont été réalisées selon la courbe de Kaplan-Meier.

RESULTATS

I. Descriptif général de la population

Nous avons obtenu une liste de 66 patients. Quinze dossiers ont dû être exclus. Un patient initialement suivi dans le service de chirurgie pédiatrique du CHRU de Lille a été opéré dans un autre centre. Deux patients ont bénéficié d'une surrenalectomie pour une raison autre que l'exérèse d'une tumeur neuroblastique. Deux patients figurant dans notre liste ont bénéficié d'un prélèvement ovarien pour cryoconservation sans chirurgie d'exérèse. Dix dossiers n'ont pas été retrouvés par le service des archives ou étaient trop incomplets pour une qualité suffisante dans la saisie des données.

A. Généralités

Notre étude était réalisée à partir de l'analyse de 51 dossiers de patients, dont la moyenne d'âge au diagnostic est de 36 mois (σ 39) et d'une médiane de 23 mois [0; 173]. La moyenne d'âge au moment de la chirurgie était de 39 mois (σ 38), et la médiane de 26 mois [0,4; 175].

La répartition était homogène entre les filles (n=24) et les garçons (n= 27).

B. Histologie

Sur le plan anatomopathologique la répartition des tumeurs est résumée dans la figure 6. Soixante-douze pourcent des tumeurs neuroblastiques étaient des neuroblastomes dont 50% des neuroblastomes peu différenciés, 12% des neuroblastomes indifférenciés, 9% des neuroblastomes avec signes de

différenciation. Pour 30% des neuroblastomes le stade de différenciation n'était pas précisé.

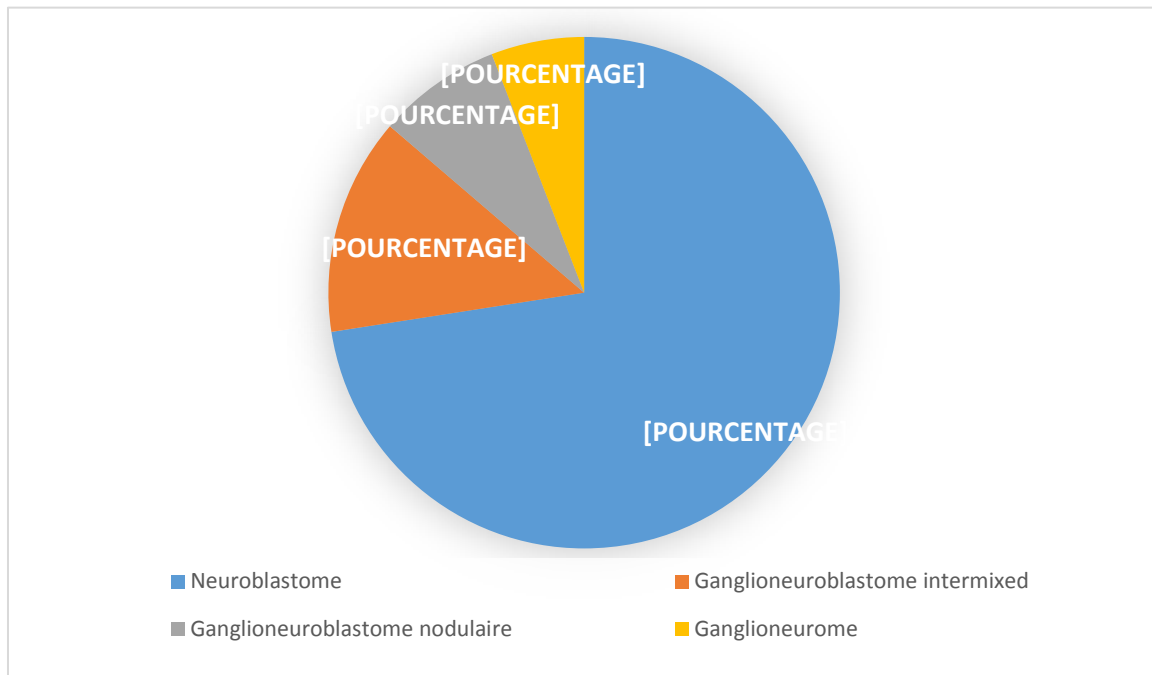


Figure 6 : Histologie des tumeurs neuroblastiques périphériques opérées dans le service de chirurgie pédiatrique du CHRU de Lille entre 2003 et 2010.

C. Localisation

Les tumeurs avaient une localisation abdominale majoritaire : 41 tumeurs abdominales (82,35%), 7 tumeurs thoraciques (11,75%) dont 1 tumeur cervico-thoracique et 3 tumeurs pelviennes (5,90%). L'ensemble des répartitions est résumé dans la figure 7.

Dans les tumeurs abdominales on retrouvait 28 tumeurs surrenaliennes (68,3 %) dont 12 droites et 16 gauches, 5 tumeurs médianes (12,2 %) et 8 tumeurs paravertébrales (19,5 %) dont 2 droites et 6 gauches.

Dix-huit patients (35,3 %) étaient métastatiques au moment du diagnostic. Les métastases étaient essentiellement ostéomédullaires (83,3 %). Deux patients présentaient des métastases cutanées, 3 patients des métastases thoraciques et 3 patients des métastases hépatiques. La tumeur primitive était un neuroblastome

abdominale pour l'ensemble de ces patients, avec 15 neuroblastomes surrenaliens (83 %), 2 neuroblastomes médians (11 %) et 1 neuroblastome paravertébrale (6 %).

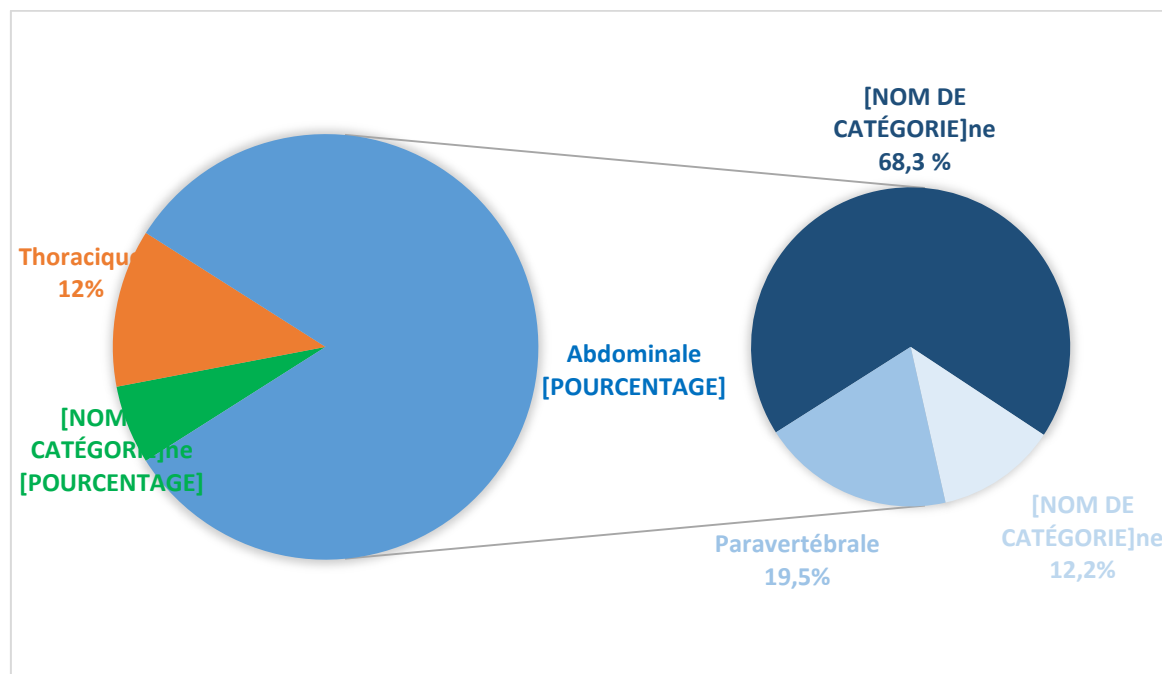


Figure 7 : Localisation des tumeurs neuroblastiques périphériques opérées dans le service de chirurgie pédiatrique du CHRU de Lille entre 2003 et 2010.

D. Signes cliniques révélateurs

En ce qui concerne le diagnostic, le mode de révélation clinique principal était une augmentation du volume abdominal (44,9%) associée ou non à une douleur abdominale (18,4%). Les signes cliniques révélateurs sont résumés dans le tableau 7.

Signes cliniques révélateurs	n (%)
Augmentation du volume abdominal	22 (44,9 %)
Douleurs abdominales	9 (18,37 %)
Découverte sur une radiographie thoracique	6 (12,24%)
Découverte fortuite	5 (10,2%)
Hépatomégalie	2 (4,08 %)
Lésions cutanées	2 (4,08 %)
Diagnostic anténatal	3 (6,12%)
Signes neurologiques : paralysie des membres inférieurs	4 (8,16%)
Signes neurologiques : syndrome ataxo-opsomyoclonique	2 (4,08%)
Syndrome de Hutchinson	1 (2,04 %)
HTA	1 (2,04 %)
Douleurs osseuses	2 (4,08 %)
Autre	2 (4,08 %)

Tableau 7 : Signes cliniques révélateurs

E. Classification et volume tumoral

La répartition des patients selon la classification INSS et la classification INRGSS est résumée dans les tableaux 8 et 9.

Le plus grand axe des tumeurs mesurait en moyenne 70 mm (σ 40,6) au moment du diagnostic contre 50,5 mm en pré-opératoire (σ 38,4). La médiane du plus grand axe des tumeurs était de 44,5 mm [10-115] en préopératoire.

Stade INSS	n (%)
Stade 1	15 (29,4 %)
Stade 2A	5 (9,8 %)
Stade 2B	2 (3,9 %)
Stade 3	10 (19,6 %)
Stade 4	16 (31,4 %)
Stade 4s	3 (5,9 %)

Tableau 8 : Répartition des patients selon les stades de la classification INSS

Stade INRGSS	n (%)
Stade L1	13 (25,5 %)
Stade L2	19 (37,3 %)
Stade M	16 (31,4 %)
Stade Ms	3 (5,8 %)

Tableau 9 : Répartition des patients selon la classification INRGSS

F. Prise en charge thérapeutique

Dix neuf patients (32,25 %) ont bénéficié d'une chirurgie d'emblée. Parmi ces patients 3 présentaient au moins 1 IDRf , et 16 n'en présentaient pas.

Douze patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une chirurgie d'exérèse sans chimiothérapie adjuvante.

Vingt patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'exérèse associée à une chimiothérapie intensive avec réinjection de cellule souche, puis une radiothérapie et un traitement d'entretien par acide rétinoïque. Il s'agissait tous de patients métastatiques au diagnostic.

II. Chirurgie et prise en charge péri-opératoire

La majorité des patients (92,16 %) ont été opérés par le même opérateur principal.

A. Voie d'abord

Les voies d'abord étaient adaptées à la localisation de la tumeur.

1. Les tumeurs abdominales

On retrouvait 39 laparotomies, 1 coelioscopie et 1 coelioconversion.

Pour les laparotomies on retrouvait 30 sous costales et 9 médianes. Les laparotomies sous costales concernaient l'ensemble des lésions surrenaliennes et 3 des 8 lésions paravertébrales. Les laparotomies médianes concernaient les 4 lésions médianes et 5 des 8 lésions paravertébrales.

Un patient a bénéficié d'une coelioscopie. Il s'agissait d'un neuroblastome surrenalien de stade INSS IVs et INRGSS MS chez un patient de 2 mois au moment du diagnostic. Ce patient a bénéficié initialement d'une surveillance simple qui montrait une régression spontanée de la tumeur sans disparition complète. Devant la persistance de la lésion plus d'un an après le diagnostic l'indication d'une exérèse était posée. Le plus grand axe de la lésion était alors de 26mm. La résection était complète. La durée d'intervention était de 77 minutes.

Un patient a bénéficié d'une coelioscopie ayant nécessité une conversion en laparotomie sous costale gauche. Il s'agissait d'un ganglioneurome surrenalien gauche chez un patient de 13,5 ans. La conversion était justifiée par des difficultés opératoires.

2. Les tumeurs thoraciques

Six des sept patients opérés d'une tumeur neuroblastique thoracique ont bénéficié d'une thoracotomie.

Un patient a bénéficié d'une thoracoscopie convertie en thoracotomie. Il s'agissait d'un ganglioneurome thoracique paravertébral gauche chez un patient de 6 ans.

3. Les tumeurs pelviennes

Les 3 patients opérés d'une tumeur neuroblastique pelvienne étaient tous opérés par voie sus-pubienne de Pfannenstiel.

B. Intervention

1. Durée d'intervention

La durée moyenne d'intervention était de 100 minutes (σ 54,6) avec une médiane de 83 minutes [28-238]. Quatre données étaient manquantes.

L'intervention la plus rapide a duré 28 minutes. Il s'agissait d'un neuroblastome surrénalien droit de stade I selon classification INSS et L1 selon la classification INRGSS chez une patiente de 8 mois au moment de l'intervention. La résection était complète.

L'intervention la plus longue a duré 238 minutes. Il s'agissait d'un neuroblastome surrénalien droit de stade IV INSS et M INRGSS chez une patiente de 34 mois (2,8 ans) au moment de l'intervention. L'intervention a nécessité une néphrectomie associée à la surrénalectomie. La longueur de l'intervention s'explique par notamment par une plaie de la veine cave inférieure ayant été suturée, avec un saignement total estimé à 770 ml.

Les durées d'intervention en fonction des stades INSS et INRGSS sont résumées dans le tableau 10 et 11.

Stade INSS	Moyenne (σ)	Médiane
I (n = 14)	81,4 (σ 35,3)	75 [28-139]
IIA (n = 4)	65,6 (σ 4,9)	65,5[56-72]
IIB (n = 1)	189(σ 0)	189
III (n = 10)	126,8 (σ 65,5)	112,5 [49-238]
IV (n = 15)	114,6 (σ 58,7)	125 [32-224]
IVS (n = 3)	51,6 (σ 22,1)	42 [36-77]

Tableau 10 : Moyennes et médiane des durée d'intervention en minutes en fonction du stade INSS. n = nombre de données pour chaque stade, les moyennes sont présentées avec les écarts type (σ) et les médianes avec les extrêmes [].

Stade INRG	Moyenne (σ)	Médiane
L1 (n = 12)	88,7 (σ 33)	79 [28-139]
L2 (n = 17)	105,4 (σ 64,1)	72 [45-238]
M (n = 15)	114,6 (σ 58,7)	125 [32-224]
MS (n = 3)	51,7 (σ 22,1)	42 [36-77]

Tableau 11 : Moyennes et médiane des durée d'intervention en minutes en fonction du stade INRGSS. n = nombre de données pour chaque stade, les moyennes sont présentées avec les écarts type (σ) et les médianes avec les extrêmes [].

2. Pertes sanguines

Les pertes sanguines moyennes étaient estimées à 186,4 ml (σ 264,5) avec une médiane à 50 ml [0-1050]. Quinze patients (30 %) ont bénéficié d'une transfusion sanguine en peropératoire.

La perte sanguine maximale était de 1050 ml. Il s'agissait d'un neuroblastome abdominal médian de stade IV INSS et M INRGSS chez une patiente de 18,5 mois au moment de l'intervention ayant bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Cette perte sanguine importante s'explique par une hémorragie massive en per-opératoire associée à une arrivée de sang dans la sonde d'intubation. Malgré les mesures réanimatoires entreprises la patiente est décédée en per-opératoire.

3. Qualité de la résection

La résection chirurgicale était microscopiquement complète (R0) pour 62 % des lésions, macroscopiquement complète (R1) pour 18 % des lésions et incomplète (R2) pour 20%. La qualité de la résection selon les stades est résumée dans les tableaux 12 et 13.

Quatre-vingt pour cent des résections R2 étaient des neuroblastomes en sablier.

Stade INSS	Résection R0	Résection R1	Résection 2
I (n = 15)	11 (73,3 %)	4 (26,7 %)	0 (0 %)
IIA (n = 5)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (100 %)
IIB (n = 2)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
III (n = 10)	7 (70 %)	1 (10 %)	2 (20 %)
IV (n = 15)	10 (66,7 %)	4 (26,7 %)	1 (6,6 %)
IVS (n = 3)	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tableau 12 : Qualité de la résection selon le stade INSS. R0 = résection microscopiquement complète, R1 = résection macroscopiquement complète, R2 = résection macroscopiquement incomplète.

Stade INRG	Résection R0	Résection R1	Résection 2
L 1 (n = 13)	9 (69,2%)	3 (23,1 %)	1 (7,7 %)
L 2 (n = 19)	9 (47,3 %)	2 (10,5 %)	8 (42,1 %)
M (n = 15)	10 (66,7 %)	4 (26,7 %)	1 (6,6 %)
MS (n = 3)	3 (100 %)	(0 %)	(0 %)

Tableau 13 : Qualité de la résection selon le stade INRGSS. R0 = résection microscopiquement complète, R1 = résection macroscopiquement complète, R2 = résection macroscopiquement incomplète.

C. *Prise en charge peri-opératoire*

1. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation était de 6,4 jours (σ 4) avec une médiane à 5,5 jours [4-33]. La durée maximale d'hospitalisation de 33 jours s'explique par une hospitalisation en réanimation néonatale de 25 jours. Il s'agissait d'une patiente née à 35 SA pour anasarque foeto-placentaire, présentant notamment à la naissance une insuffisance cardiaque associée à une HTA sévère. Le bilan retrouvait un neuroblastome surrénalien gauche de stade I de la classification INSS et L2 de la classification INRGSS. La patiente a bénéficié d'une chirurgie à 13 jours de vie, consistant en une surrénalectomie. La résection était complète.

Les moyennes et médianes des durées d'hospitalisation en fonction du stade et de la localisation sont résumées dans les tableaux 14, 15 et 16.

Stade INSS	Moyenne de la durée d'hospitalisation	Médiane de la durée d'hospitalisation
I	7,5 (σ 7,2)	5 [4-33]
II A	5 (σ 0,7)	5 [4-5]
II B	7,5 (σ 0,7)	7,5 [7-8]
III	6,2 (σ 1,3)	6 [4-7]
IV	5,8 (σ 1,2)	6 [4-9]
IVs	6 (σ 1,7)	5 [5-8]

Tableau 14 : Moyennes et médianes des durées d'hospitalisation en jours en fonction du stade INSS. Les moyennes sont présentées avec les écarts type (σ) et les médianes avec les extrêmes [].

Stade INRG	Moyenne de la durée d'hospitalisation	Médiane de la durée d'hospitalisation
L 1	4,6 (σ 1,45)	5 [4-10]
L2	7,2 (σ 6,3)	6 [4-33]
M	5,8 (σ 1,2)	6 [4-9]
Ms	6 (σ 1,7)	5 [5-8]

Tableau 15 : Moyennes et médianes des durées d'hospitalisation en jours en fonction du stade INRGSS. Les moyennes sont présentées avec les écarts type (σ) et les médianes avec les extrêmes [].

Localisation	Moyenne de la durée d'hospitalisation	Médiane de la durée d'hospitalisation
Abdominale	6,6 (σ 4,5)	6 [4-33]
Thoracique	4,8 (σ 1)	5 [4-7]
Pelvienne	6,6 (σ 1,5)	7 [5-8]

Tableau 16 : : Moyennes et médianes des durées d'hospitalisation en jours en fonction de la localisation de la tumeur primitive. Les moyennes sont présentées avec les écarts type (σ) et les médianes avec les extrêmes [].

2. Reprise du transit et de l'alimentation

L'ensemble des patients opérés pour un tumeur pelvienne avaient une sonde naso-gastrique en post-opératoire ainsi que 69 % des patients opérés pour une tumeur abdominale. Aucun des patients opérés pour une tumeur thoracique n'avait de sonde naso-gastrique en post-opératoire.

La sonde naso-gastrique était retirée à J+1,5 post-opératoire en moyenne (σ 0,8). La reprise de l'alimentation s'effectuait en moyenne à J+2 post-opératoire (σ 1). La reprise du transit (gaz et selles) s'effectuait à J+2,2 post-opératoire (σ 1) en moyenne.

3. Prise en charge antalgique

La prise en charge antalgique consistait, en plus des antalgiques de palier I et/ou II, en l'utilisation de morphine en continu avec possibilité de bolus ou d'un cathéter de péridurale avec injection continue de naropéine ou d'un cathéter pleural.

La prise en charge antalgique en fonction de la localisation de la tumeur est résumée dans le tableau 17.

	Palier 1 et 2	Morphine en continu	Cathéter de péridurale	Cathéter pleural
<i>Tumeurs abdominales (n=40)</i>	40 (100 %)	26 (65 %)	12 (30 %)	0 (0 %)
<i>Tumeurs thoraciques (n=7)</i>	7 (100 %)	3 (42,8 %)	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)
<i>Tumeurs pelviennes (n=3)</i>	3 (100 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0 (0 %)

Tableau 17 : Antalgiques utilisés en post-opératoire chez les patients opérées d'une tumeur neuroblastique en fonction de la localisation de la tumeur primitive.

Ving-neuf patients (58%) ont bénéficié d'injection de morphine en continu. Elle était arrêtée au deuxième jour post-opératoire en moyenne (σ 0,4).

Quinze patients (30%) ont bénéficié d'un cathéter de péridurale avec injection de Naropéine. Il était retiré au deuxième jour post-opératoire en moyenne (σ 0,5).

Trois patients ont bénéficié d'un cathéter pleural dont la moyenne du retrait était au deuxième jour post opératoire. Deux de ces patients avaient également un cathéter de péridurale.

Deux patients n'ont bénéficié que d'antalgique de palier I et II. Il s'agissait de patients opérés pour une lésion tumorale abdominale.

4. Drainage

Vingt-huit patients (56%) ont bénéficié de la mise en place d'un drain dans la loge de résection en per-opératoire.

Les patients opérés d'une tumeur thoracique (n=7) avaient tous un drain thoracique en post-opératoire.

Le drainage était retiré en moyenne le deuxième jour post-opératoire (σ 1).

III. Complications per-opératoires

Sept interventions (13,7 %) se sont compliquées en per-opératoire. On retrouvait 9 incidents per-opératoires. Ces 7 interventions qui se sont compliquées concernaient des patients ayant tous un neuroblastome surrénaliens, avec au moins un IDRf retrouvé sur l'imagerie pré-opératoire.

On retrouvait les complications mineures, c'est à dire sans mise en jeu du pronostic vital, suivantes : 5 néphrectomies, 1 plaie d'artère rénale, 1 plaie de la veine cave inférieure suturée sans difficulté et sans conséquence pour la suite et 1 plaie diaphragmatique. Cette plaie diaphragmatique a pu être facilement suturée et n'a pas nécessité la mise en place d'un drain thoracique.

On ne notait aucune plaie digestive ni des voies urinaires.

Ces complications per-opératoires n'ont pas modifié la suite de la prise en charge en post-opératoire. La moyenne de la durée d'hospitalisation pour ces patients ayant eu au moins une complication per-opératoire était de 6,6 (σ 1,6) jours contre 6,3 (σ 4,1) pour les patients ne s'étant pas compliqués.

Une patiente est décédée en per-opératoire. Il s'agissait d'une patiente de 18,5 mois au moment de l'intervention ayant un neuroblastome abdominal médian de stade IV INSS et M INRGSS, présentant des métastases ostéo-médullaires au moment du diagnostic. Elle avait bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante permettant une rémission métastatique et une régression partielle du volume tumoral. En pré-opératoire la lésion mesurait 80 mm de plus grand axe (contre 115

mm au moment du diagnostic). Malgré la réduction tumorale, il persistait un engainement des vaisseaux notamment de l'aorte, du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. Au bout de 140 minutes d'intervention environ, il est survenu une hémorragie massive diffuse non contrôlable associée à la présence de sang dans la sonde d'intubation. Malgré les mesures de réanimation adaptées, la patiente est décédée.

L'ensemble de ces complications survenaient chez des patients de stade III ou IV selon la classification INSS et chez les patients de stade L2 et M selon la classification INRGSS (figure 8 et 9)

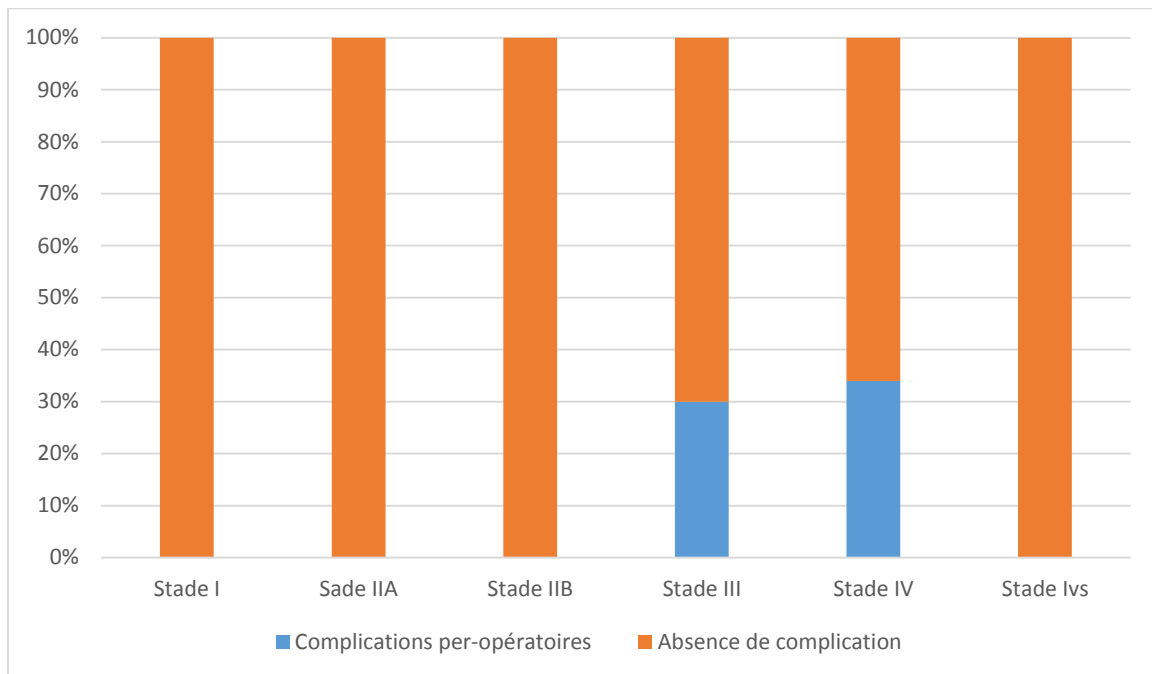


Figure 8 : Pourcentage d'intervention ayant présenté une complication per-opératoire au sein de chaque stade INSS.

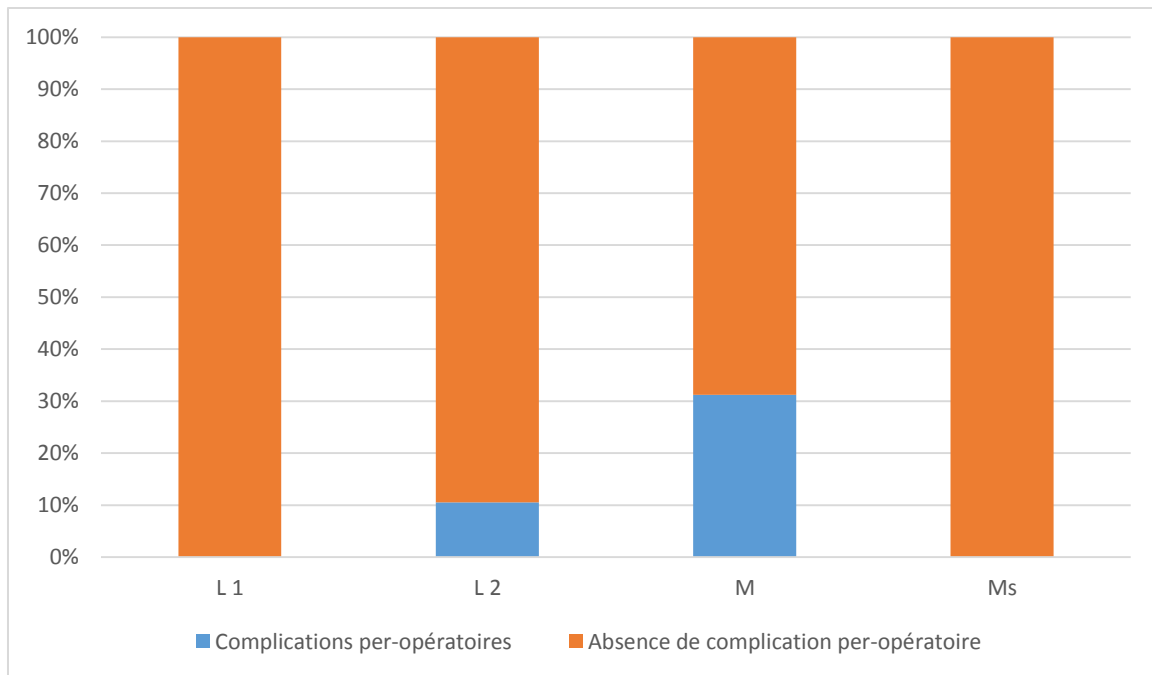


Figure 9 : Pourcentage d'intervention ayant présenté une complication per-opératoire au sein de chaque stade INRGSS.

La durée moyenne d'intervention avec complication était de 139,1 minutes (σ 65) contre 93,9 minutes (σ 51) pour les interventions sans complication.

IV. Complications post-opératoires

Sept (14 %) des 50 patients ont présenté des complications post-opératoires précoces (Figure 10).

Les complications post opératoires concernaient 4/7 patients opérés pour une lésion thoracique (soit 57 % des tumeurs neuroblastiques thoraciques), 1/3 patient opéré d'une lésion pelvienne (soit 33 % des tumeurs neuroblastiques pelviennes) et un patient opéré d'une lésion abdominale (soit 2,5 % des tumeurs abdominales).

Quatre patients ont présenté des complications à type de paralysie en post-opératoire. Il s'agissait de 3 syndromes de Claude Bernard Horner, survenant dans les suites de l'exérèse d'une lésion tumorale thoracique de l'apex (dont 1 neuroblastome, 1 ganglioneuroblastome intermixé et 1 ganglioneuroblastome

nodulaire) et un déficit L5/S1 dans les suites de l'exérèse d'un ganglioneuroblastome intermixé pelvien. Ces complications étaient constatées en post-opératoire immédiat et n'ont pas régressé avec le temps.

Un patient a présenté une déformation thoracique modérée dans les suites d'une thoractomie gauche pour ganglioneuroblastome intermixé paravertébral gauche. Aucune prise en charge spécifique n'a été réalisée jusqu'à la revue.

Un patient a présenté une plaie de l'uretère droit diagnostiquée 2 mois après la chirurgie d'exérèse d'un neuroblastome abdominal médian de stade III selon la classification INSS et stade L2 selon la classification INRGSS. Le diagnostic était réalisé devant la présence d'un urinome sur le scanner de réévaluation post-opératoire. Le traitement a consisté en la mise en place d'une sonde urétérale JJ par voie endoscopique et laissée en place pendant plusieurs mois.

En post-opératoire tardif, on ne notait aucun syndrome occlusif sur bride nécessitant une réhospitalisation. Un patient a présenté une éventration diagnostiquée à plus d'un an de la chirurgie. Il s'agissait d'un patient ayant bénéficié d'une laparotomie sous costale gauche pour neuroblastome surrénalien gauche. Le patient a bénéficié d'une cure d'éventration 3 ans après la chirurgie initiale. L'éventration n'a pas récidivé par la suite.

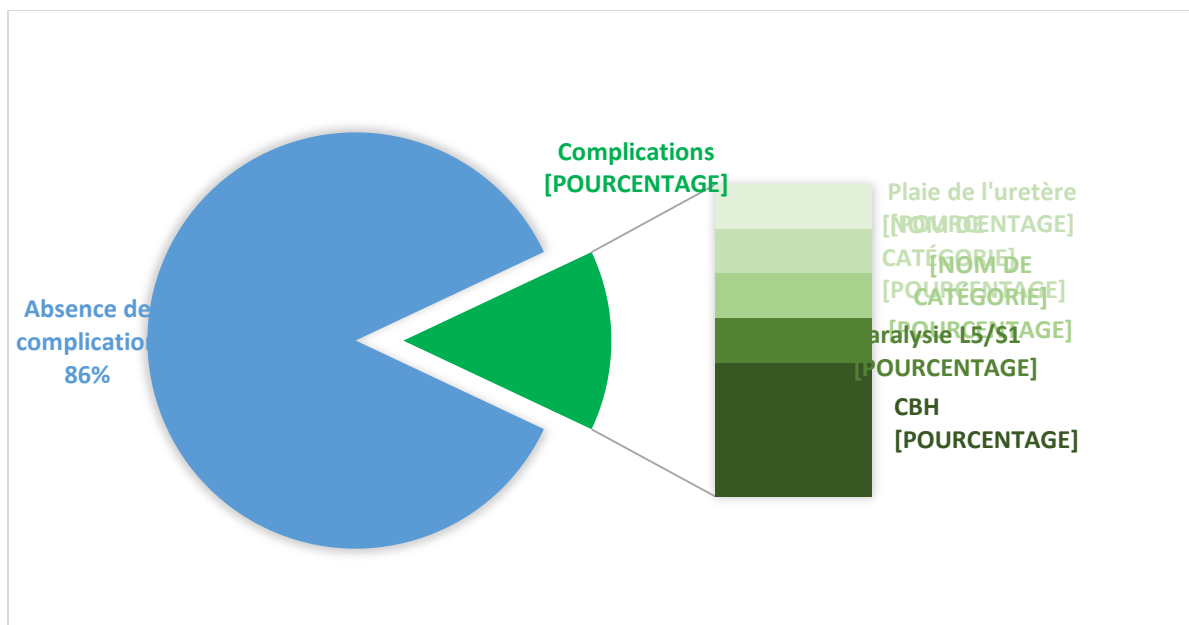


Figure 10 : Complications post-opératoires chez les patients opérés d'une tumeur neuroblastique. (CBH = Syndrome de Claude Bernard Horner)

V. Récidive et décès

Douze des 51 patients (23,5%) ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de tumeur neuroblastique sont décédés, avec un recul pour les patients non décédés de plus de 5ans après la chirurgie. L'âge moyen du décès était de 48 mois (σ 20). Le décès survenait en moyenne 18,5 mois (σ 12,2) après la chirurgie.

Un patient est décédé pendant l'intervention (cf paragraphe II.C. Complications per-opératoires).

Onze patients sont décédés dans le cadre d'une récurrence. Il s'agissait de récurrence survenant dans l'année suivant l'intervention pour 6 patients (54,5%).

Pour l'ensemble des patients décédés il s'agissait de neuroblastomes abdominaux métastatiques au diagnostic de stade IV selon la classification INSS et M selon la classification INRGSS sauf pour un patient qui était de stade III et L2.

Les récurrences étaient métastatiques sauf pour 1 patient qui a récidivé localement et a bénéficié d'une deuxième intervention chirurgicale. Malgré cette deuxième intervention, le patient a de nouveau récidivé mais sur le plan métastatique.

La figure 11 représente la courbe de survie moyenne pour l'ensemble des patients opérés d'une tumeur neuroblastique entre 2003 et 2010 au CHRU de Lille. A 10 mois la survie est estimée à 93 % [86,6- 100]; à 20 mois la survie est estimée à 87% [77,5- 97,2]; à 30 mois la survie est estimée à 82,3 % [72- 94,2].

La figure 12 représente la courbe de survie des patients opérés de neuroblastome en fonction du stade INRGSS. A 5 ans (60 mois) la survie des patients opérés d'un neuroblastome de stade L1 et Ms est de 100% et de 94% pour le stade L2 alors qu'elle est de 32% pour le stade M.

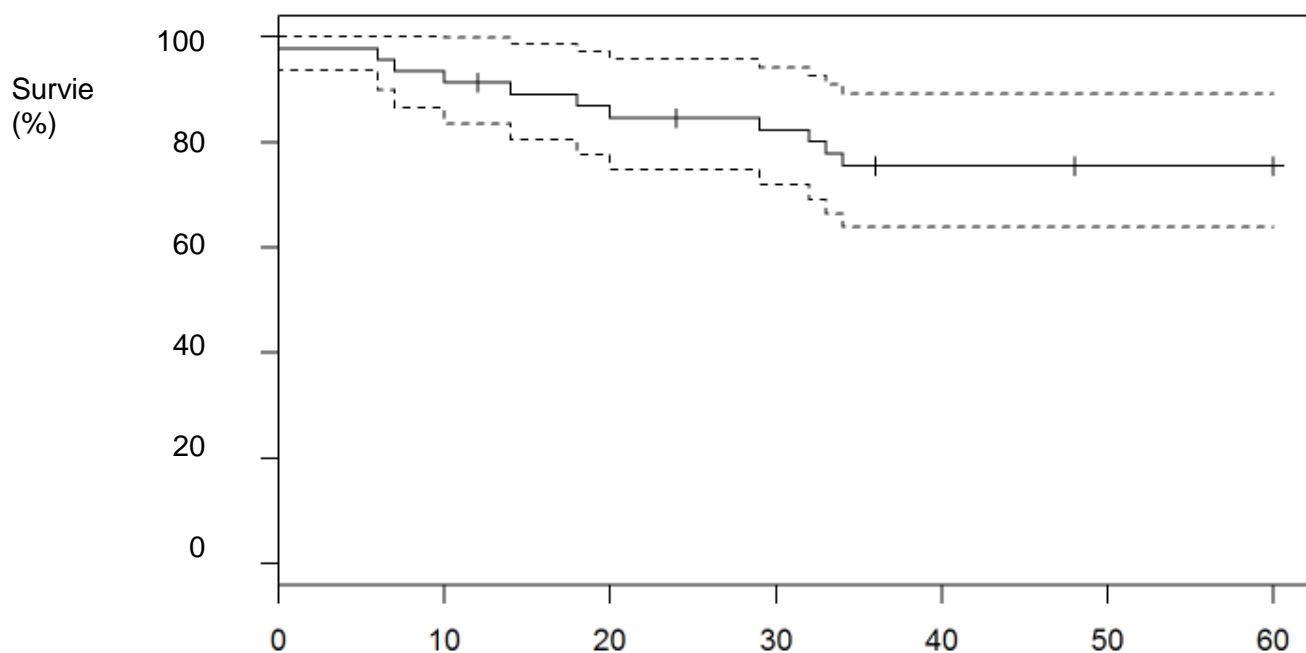


Figure 11 : Courbe de survie des patients opérés d'une tumeur neuroblastique périphérique entre 2003 et 2010 au CHRU de Lille avec les intervalles de confiance à 95 %.

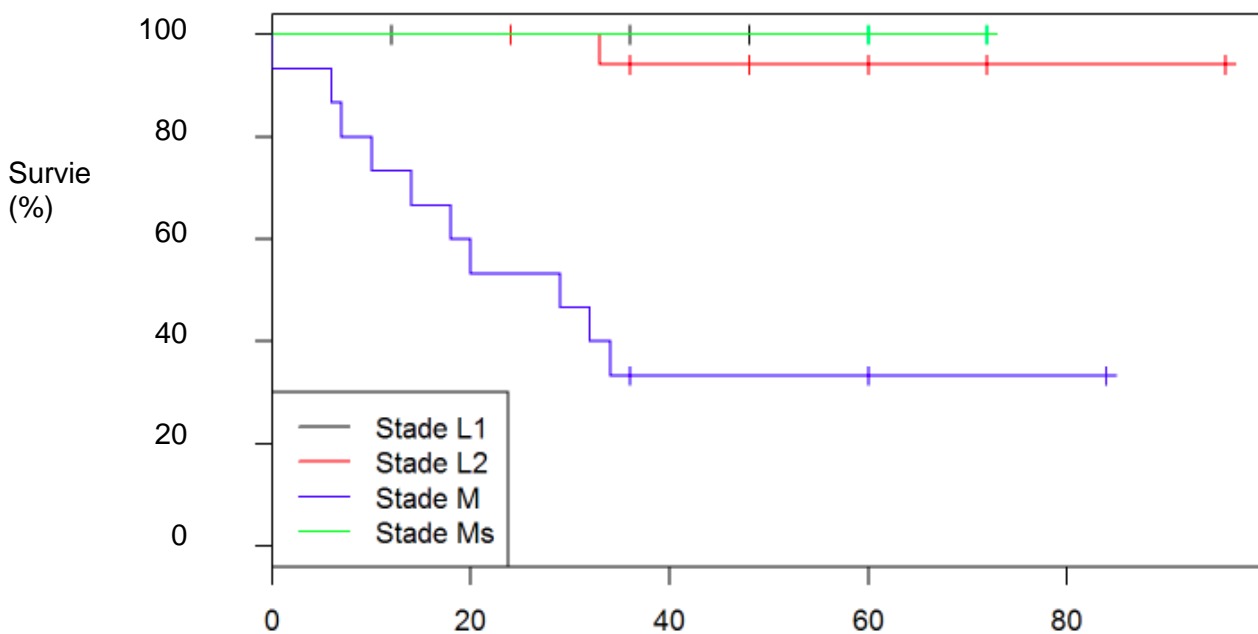


Figure 12 : Courbes de survie des patients opérés d'une tumeur neuroblastique périphérique au CHRU de Lille entre 2003 et 2010 en fonction du stade INRGSS.

DISCUSSION

Les caractéristiques de notre population en terme d'âge, de stadification des lésions et de prise en charge thérapeutique sont concordantes avec les données de la littérature (3). La majorité des tumeurs neuroblastiques opérées était des neuroblastomes surrenaliens. L'intervention consistait en une chirurgie ouverte principalement, par abord sous-costal pour les neuroblastomes surrenaliens.

La complication per-opératoire la plus sévère était un décès per-opératoire au cours d'une chirurgie particulièrement difficile chez une patiente présentant de nombreux IDRF. Hormis ce patient, nos complications n'ont pas eu de retentissement sur la durée d'hospitalisation. L'ensemble de patients ayant présenté une complication per-opératoire avait au moins un IDRF en pré-opératoire. La complication per-opératoire la plus fréquente était la néphrectomie réalisée dans la majorité des cas à visée carcinologique, et donc souvent décidée avant l'intervention. Aucun patient de stade L1 selon la classification INRGSS, c'est à dire ne présentant pas d'IDRF, n'a présenté de complication per-opératoire. Les IDRF sont donc prédictifs du risque de complication per-opératoire.

Les complications post-opératoires au nombre de 7 sont elles aussi peu nombreuses. Seulement 2 d'entre elles ont nécessité une ré-intervention : une cure d'événtration et une endoscopie urinaire pour mise en place d'une sonde JJ pour plaie de l'uretère. Le syndrome de Claude Bernard Horner est une complication classique des tumeurs de l'apex thoraciques. Il s'agit de la complication la plus fréquente des tumeurs thoraciques de notre étude. Une complication classique des laparotomies est l'occlusion sur bride. Aucune des laparotomies de notre étude n'a entraîné de syndrome occlusif ayant nécessité une prise en charge chirurgicale jusqu'à la revue.

La survie des patients opérés pour tumeur neuroblastique est quasiment identique chez les patients de stade L1 selon la classification INRG et les patients de stade L2. En revanche les patients de stade M ont une survie nettement inférieure, malgré une résection R0 dans près de 67 % des cas.

Dans la littérature, on recense des complications per et post opératoires que nous n'avons pas retrouvé dans notre étude.

Une des complications classiquement retrouvée dans les suites de chirurgie d'exérèse d'une tumeur neuroblastique thoracique est l'apparition d'un épanchement pleural dû à un chylothorax (46)(47). Cette complication n'a pas été retrouvée dans notre étude.

Une étude similaire à la notre (46) recensant les complications per et post-opératoires sur 15 ans dans le cadre de la chirurgie d'exérèse d'un neuroblastome montre un taux de complication per et post-opératoire supérieur à notre étude (23 % contre 13,7 % pour les complications per-opératoires et 20% contre 14% pour les complications post-opératoires). Dans cette étude la complication post-opératoire la plus fréquente des neuroblastomes thoraciques est comme dans notre étude l'apparition d'un syndrome de Claude Bernard Horner, qui est une complication classique des chirurgies des tumeurs de l'apex thoracique (47). Cette étude retrouve également comme dans notre étude un décès per-opératoire mais la cause n'avait pas été clairement identifiée. Comme dans notre étude la complication per-opératoire la plus fréquente est la néphrectomie. L'incidence de cette complication peut aller jusqu'à 15 % selon les études (46,48). En cas d'IDRF faisant craindre une néphrectomie, une chimiothérapie néoadjuvante doit être indiquée pour diminuer ce risque (48).

Une étude évaluant le lien entre les complications post-opératoires dans le cadre de la chirurgie d'exérèse d'un neuroblastome abdominal et les IDRF (49) retrouvait un risque de complication post-opératoire de 11 % soit superposable aux résultats de notre étude. L'ensemble des complications post-opératoires survenaient chez des patients présentant des IDRF.

La chirurgie mini-invasive (coelioscopie et thoracoscopie) est en plein essor pour le traitement chirurgical des neuroblastomes. Néanmoins son indication reste limitée à des tumeurs de petite taille ne présentant pas d'IDRF. Trois patients de notre étude ont bénéficié d'une chirurgie mini-invasive, dont 2 ont nécessité une conversion.

Une étude multicentrique reprenant 45 neuroblastomes abdominaux opérés par chirurgie mini-invasive retrouve un diamètre maximal médian de 37mm [20-70] (50). Dans notre étude la médiane du diamètre maximal des tumeurs est à 45 mm [10-115].

Un des arguments en faveur de la chirurgie mini-invasive est la diminution des complications post-opératoires. Néanmoins dans cette étude de 45 neuroblastomes abdominaux opérés par laparoscopie, 2 complications majeures étaient retrouvées: une occlusion intestinale sur éventration sur orifice de trocart ayant nécessité une réintervention précoce à 5 jours et une ischémie rénale du côté de la tumeur opérée ayant entraîné une perte de fonction rénale définitive. Leur population est inférieure à la notre, elle promeut une technique qui est réputée pour être moins puvoyeuse de complication à type de bride et d'occlusion, or ils recensaient une occlusion sur bride ayant nécessité une ré-intervention chirurgicale ce qui n'est retrouvé pas dans notre étude.

Une autre étude sur la chirurgie mini-invasive dans le cadre de l'exérèse d'une tumeur neuroblastique (41) met en évidence 13 % de complications post-opératoires, soit un taux superposable à notre étude (14%). Deux patients ont nécessité une réintervention, un patient pour la persistance d'un chylothorax à J13 post-opératoire et un patient pour néphrectomie pour atrophie rénale secondaire et HTA mal contrôlée. Cette étude conclut que la chirurgie mini-invasive dans les tumeurs neuroblastiques doit être discutée pour les lésions ne présentant pas d'IDRF mais n'est pas encore recommandée pour les neuroblastomes présentant des IDRF. Si l'on suit cette conclusion la majorité des patients de notre étude n'était pas éligible à la chirurgie mini-invasive. Nous pourrions envisager de développer la chirurgie mini-invasive pour les patients L1 mais en maintenant un taux de complication per-opératoire à 0% et la même qualité de résection.

Le rôle de la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs de stade IV de la classification INNS (ou M de la classification INRG) a longtemps été contreversée (4)(51). Certaines études ont montré que si la chirurgie améliorait la survie chez ces patients une résection microscopiquement complète n'améliorait pas la survie par rapport à une résection macroscopique (4)(52)(51). Dans notre étude, la survie des patients de stade M au diagnostic est de 32 % à 5 ans alors que 66,7 % des patients avaient une résection microscopiquement complète, 26,7 % avaient une résection macroscopiquement complète et seuls 6,6 % avaient une résection incomplète.. Ainsi malgré une bonne qualité de résection chirurgicale le pronostic des tumeurs métastatiques au diagnostic reste mauvais, ce qui est concordant avec les données de la littérature. Notre étude étaye donc la proposition de ne pas prendre de risque

chirurgicaux chez les patients métastatiques puisque les résections R0 n'améliorent pas la survie par rapport à une résection R1.

Parmi les limites de notre étude, la principale était son caractère rétrospectif entraînant un biais de recueil. Dix dossiers n'ont pas été retrouvés ou étaient trop incomplets pour figurer dans notre étude, quantité non négligeable au vu de la petite taille de notre cohorte. Depuis l'étude un dossier informatique de RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) a été mis en place permettant l'implémentation de données par l'équipe du Centre Oscar Lambret ainsi que par l'équipe chirurgicale prenant en charge les patients présentant des tumeurs solides.

Notre cohorte de 51 patients représente un petit effectif ce qui limite la puissance de notre étude. Le caractère quasi-monopérateur de celle-ci explique au moins en partie la régularité des résultats, malgré la diversité de présentation clinique.

CONCLUSION

Notre étude montre que les complications per et post-opératoires sont peu fréquentes dans la chirurgie d'exérèse des tumeurs neuroblastiques. La chirurgie du neuroblastome est une chirurgie ne présentant pas de danger majeur quand les l'indication opératoire est adaptée. Les IDRf sont prédictifs du risque de complications per-opératoires.

La chirurgie mini-invasive semble ne concerner que très peu de neuroblastomes, avec un intérêt qui semble limité, hormis l'intérêt technique.

RÉFÉRENCES

1. d'Andon A, Pein, Valteau-Couanet D, Couanet D, Hartmann O. Le neuroblastome. 2004.
2. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 1995 Apr 15;75(8):2186–95.
3. London WB, Boni L, Simon T, Berthold F, Twist C, Lou Schmidt M, et al. The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett*. 2005 Oct 18;228(1–2):257–66.
4. Yeung F, Chung PHY, Tam PKH, Wong KKY. Is complete resection of high-risk stage IV neuroblastoma associated with better survival? *J Pediatr Surg*. 2015 Dec;50(12):2107–11.
5. Hamrick SEG, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Oct 1;15(4):328–37.
6. Daniels JL, Olshan AF, Pollock BH, Shah NR, Stram DO. Breast-feeding and neuroblastoma, USA and Canada. *Cancer Causes Control CCC*. 2002 Jun;13(5):401–5.
7. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer Suppl*. 1992 Aug;18:S2.
8. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010 Jun;36(4):277–85.
9. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 Mar 1;23(2):125–43.
10. Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. *Cancer*. 2003 Nov 15;98(10):2274–81.
11. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):349–63.
12. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):364–72.
13. Peuchmaur M. [Peripheral neuroblastic tumors: anatomo pathological classification]. *Ann Pathol*. 2004 Dec;24(6):556–67.
14. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2451–61.
15. Douc-Rasy S, Goldschneider D, Million K, Bénard J. [Interrelations between p73 and p53: a model, neuroblastoma]. *Médecine Sci MS*. 2004 Mar;20(3):317–24.
16. Bowman LC, Castleberry RP, Cantor A, Joshi V, Cohn SL, Smith EI, et al. Genetic Staging of Unresectable or Metastatic Neuroblastoma in Infants: a Pediatric Oncology Group Study. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Mar 5;89(5):373–80.
17. Kaneko Y, Kanda N, Maseki N, Sakurai M, Tsuchida Y, Takeda T, et al. Different Karyotypic Patterns in Early and Advanced Stage Neuroblastomas. *Cancer Res*. 1987 Jan 1;47(1):311–8.
18. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, Douglass EC, Castleberry RP, Bowman LC, et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Apr;9(4):581–91.
19. Ramsay G, Stanton L, Schwab M, Bishop JM. Human proto-oncogene N-myc encodes nuclear proteins that bind DNA. *Mol Cell Biol*. 1986 Dec 1;6(12):4450–7.
20. van Noesel MM, Versteeg R. Pediatric neuroblastomas: genetic and epigenetic “danse macabre.” *Gene*. 2004 Jan 21;325:1–15.
21. Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH, Varmus HE, Bishop JM, Gilbert F, et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature*. 1983 Sep 15;305(5931):245–8.
22. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science*. 1984 Jun 8;224(4653):1121–4.

23. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, et al. Association of Multiple Copies of the N-myc Oncogene with Rapid Progression of Neuroblastomas. *N Engl J Med*. 1985 Oct 31;313(18):1111–6.
24. Strieder V, Lutz W. Regulation of N-myc expression in development and disease. *Cancer Lett*. 2002 Jun 28;180(2):107–19.
25. Westermann F, Schwab M. Genetic parameters of neuroblastomas. *Cancer Lett*. 2002 Oct 28;184(2):127–47.
26. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, O'Neill S, Pearson ADJ, Plantaz D, et al. Gain of Chromosome Arm 17q and Adverse Outcome in Patients with Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1954–61.
27. Maris JM, Guo C, Blake D, White PS, Hogarty MD, Thompson PM, et al. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Jan 1;36(1):32–6.
28. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003 Mar;3(3):203–16.
29. Guo C, White PS, Weiss MJ, Hogarty MD, Thompson PM, Stram DO, et al. Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas. *Oncogene*. 1999 Sep 2;18(35):4948–57.
30. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *The Lancet*. 2007 Jun 29;369(9579):2106–20.
31. Stark DD, Moss AA, Brasch RC, deLorimier AA, Albin AR, London DA, et al. Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology*. 1983 Jul;148(1):101–5.
32. Lumbroso J, Guermazi F, Hartmann O, Coornaert S, Rabarison Y, Lemerle J, et al. [Sensitivity and specificity of meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy in the evaluation of neuroblastoma: analysis of 115 cases]. *Bull Cancer (Paris)*. 1988;75(1):97–106.
33. Tuchman M, Ramnaraine MLR, Woods WG, Krivit W. Three Years of Experience With Random Urinary Homovanillic and Vanillylmandelic Acid Levels in the Diagnosis of Neuroblastoma. *Pediatrics*. 1987 Feb 1;79(2):203–5.
34. Mora J, Gerald WL, Qin J, Cheung N-KV. Evolving significance of prognostic markers associated with treatment improvement in patients with Stage 4 neuroblastoma. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2756–65.
35. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A. *Cancer*. 1971 Feb 1;27(2):374–8.
36. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Castelberry RP, D'Angio G, De Bernardi B, et al. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988;6:1874–81.
37. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993 Aug 1;11(8):1466–77.
38. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):298–303.
39. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011 Oct 1;261(1):243–57.
40. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):289–97.
41. Irtan S, Brisse HJ, Minard-Colin V, Schleiermacher G, Canale S, Sarnacki S. Minimally invasive surgery of neuroblastic tumors in children: Indications depend on anatomical location and image-defined risk factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb 1;62(2):257–61.
42. Heloury Y, Muthucumar M, Panabokke G, Cheng W, Kimber C, Leclair MD. Minimally invasive adrenalectomy in children. *J Pediatr Surg*. 2012 Feb;47(2):415–21.
43. International Pediatric Endosurgery Group. IPEG guidelines for the surgical treatment of adrenal masses in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010 Mar;20(2):vii – ix.
44. Tanaka Y, Kawashima H, Mori M, Fujiogi M, Suzuki K, Amano H, et al. Contraindications and image-defined risk factors in laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*.

2016 Jul 26;32(9):845–50.

45. Reynolds CP, Matthay KK, Villablanca JG, Maurer BJ. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2003 Jul 18;197(1–2):185–92.
46. Cañete A, Jovani C, Lopez A, Costa E, Segarra V, Fernández JM, et al. Surgical treatment for neuroblastoma: Complications during 15 years' experience. *J Pediatr Surg.* 1998 Oct 1;33(10):1526–30.
47. Fraga JC, Aydogdu B, Aufieri R, Silva GVM, Schopf L, Takamatu E, et al. Surgical Treatment for Pediatric Mediastinal Neurogenic Tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010 Aug;90(2):413–8.
48. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, Rao PV, Hayes FA, Bowman LC, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 1998 Feb 1;33(2):161–4.
49. Günther P, Holland-Cunz S, Schupp CJ, Stockklauser C, Hinz U, Schenk J-P. Significance of image-defined risk factors for surgical complications in patients with abdominal neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 2011 Oct;21(5):314–7.
50. Leclair M-D, Lagausie P de, Becmeur F, Varlet F, Thomas C, Valla J-S, et al. Laparoscopic Resection of Abdominal Neuroblastoma. *Ann Surg Oncol.* 2007 Oct 11;15(1):117–24.
51. Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Nov;31(8):703–16.
52. La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G, Bonilla MA, Lindsley KL, Cheung N-KV. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: Gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg.* 1994 Aug 1;29(8):1162–6.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

AUTEUR : Nom : Champion

Prénom : Cécile

Date de Soutenance : 20 Septembre 2016

Titre de la Thèse : Evaluation des complications chirurgicales des tumeurs neuroblastiques : à propos d'une série de cas opérés au CHRU de Lille de 2003 à 2010

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : DES Chirurgie générale

Mots-clés : neuroblastome, complications chirurgicales, IDRF, tumeur neuroblastique

RESUME :

TITRE : Evaluation des complications chirurgicales des tumeurs neuroblastiques : à propos d'une série de cas opérés au CHRU de Lille de 2003 à 2010.

OBJECTIF : L'objectif de l'étude était d'évaluer les complications chirurgicales de la chirurgie d'exérèse des tumeurs neuroblastiques périphériques à l'occasion d'une mise au point sur la prise en charge péri-opératoire.

METHODE : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive des patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de tumeur neuroblastique périphérique dans le service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital de Jeanne de Flandre du CHRU de Lille entre janvier 2003 et décembre 2010. Nous avons étudié les caractéristiques des tumeurs, la présence d'IDRF, la prise en charge opératoire et les complications post-opératoires.

RESULTATS : Cinquante et un patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen au diagnostic était de 36 mois. La majorité (72,5 %) des tumeurs était des neuroblastomes et avait une localisation abdominale (82 %). Sept patients se sont compliqués en per-opératoire avec 9 complications recensées, dont un décès per-opératoire. Hormis ce décès, ces complications n'ont pas modifié la suite de la prise en charge des patients. L'ensemble de ces patients avaient au moins 1 IDRF au diagnostic. Sept patients (14 %) ont présenté des complications post-opératoires. A 5 ans (60 mois) la survie des patients opérés d'un neuroblastome localisé sans IDRF (stade L1) est de 100% et de 94% pour les localisés avec IDRF au diagnostic (stade L2) alors qu'elle est de 32% pour les patients métastatiques au diagnostic (stade M).

CONCLUSION : Les complications per et post-opératoires sont peu fréquentes dans la chirurgie d'exérèse des tumeurs neuroblastiques quand elle est réalisée dans un centre expert. La présence d'IDRF en préopératoire est prédictif du risque de complication per opératoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard Herbaux

Assesseurs : Monsieur le Professeur Rémi Besson, Monsieur le Docteur Jean-Marie Renard, Madame le Docteur Estelle Aubry.