



SUIVI A LONG TERME DES NEUROBLASTOMES TRAITE CHIRURGICALEMENT

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur NABIL CHETTAHI

Née le 26/01/1987 à KHEMISSSET

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : CHIRURGIE PEDIATRIQUE

Sous la direction du Professeur : BOUABDALLAH YOUSSEF

Dr. KHATTALA Khalid
Professeur agrégé en
Chirurgie pédiatrique
CHU Hassan II - Fès

Session Juin 2024

Pr. BOUABDALLAH Youssef
Chef de Service de Chirurgie pédiatrique I
Hôpital Mère-Enfant
CHU Hassan II - Fès



SUIVI A LONG TERME DES NEUROBLASTOMES TRAITE CHIRURGICALEMENT

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur NABIL CHETTAHI

Née le 26/01/1987 à KHEMISSSET

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : CHIRURGIE PEDIATRIQUE

Sous la direction du Professeur : BOUABDALLAH YOUSSEF

Session Juin 2024

Remerciements

Au Pr Bouabdallah Youssef,

Pour m'avoir accueillie dans votre service et pour tous vos efforts continus afin de porter plus haut le service de chirurgie pédiatrique de Fès et votre soutien fournis tout au long de ma formation.

Au Pr Afifi Moulay Abderrahmane,

Pour votre soutien et votre aide durant ces cinq années et pour vos efforts précieux et sincères concernant notre formation.

*A tous nos maîtres du service de chirurgie pédiatrique, et
viscérale et orthopédique,*

*Je vous reste à jamais reconnaissante, sincèrement
respectueuse et toujours disciple dévouée.*

*Au personnel du service de chirurgie pédiatrique de Fès, à
mes co-résidents,*

*Pour leur aide, encadrement et collaboration durant ces
années de résidanat pendant lesquels nous avons partagé
des moments de joie et de tristesse et nous nous sommes liés
d'une véritable amitié.*

*Je remercie également toutes les personnes qui ont contribué
de près ou de loin à l'accomplissement de ce parcours.*

*A mes parents, mes beaux-parents, ma femme, mes filles,
mes frères et toute ma famille pour leur soutien.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
EPIDEMIOLOGIE	15
FACTEURS PRONOSTIQUES :	18
I. Facteurs pronostiques cliniques	19
1. L'âge au diagnostic	19
2. Le stade clinique	20
3. L'histologie de la tumeur	20
II. Anomalies cytogénétiques du neuroblastome	21
1. Gain de matériel génétique : Amplification et Surexpression	22
2. Perte de matériel génétique	23
3. Analyse du profil génomique	25
Place de la chirurgie	27
I. Neuroblastomes de bas risque	28
1. Étendue de l'exérèse et risques de séquelles	28
2. Neuroblastomes localisés L1	31
3. Neuroblastomes localisés L2	31
4. Neuroblastomes localisés du nourrisson	32
5. Neuroblastomes stade 4s	32
II. Neuroblastomes de haut risque	33
1. Neuroblastomes localisés amplifiant N-Myc	33
2. Neuroblastomes stade 4	33
MATÉRIELS ET MÉTHODES	35
I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :	36
II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :	36
III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :	36
1. Critères d'inclusion :	36
2. Critères d'exclusion :	36
IV. COLLECTE DES DONNEES :	37
1. Source de collecte des données :	37
2. Fiche d'exploitation :	37
3. Classifications utilisées :	39
V. ANALYSE STATISTIQUE :	42
VI. ETHIQUE :	43
Résultats	44

I. EPIDEMIOLOGIE :.....	45
1. Fréquence :.....	45
2. Age des patients :.....	46
3. Sexe des patients :.....	47
4. Origine géographique des patients :.....	47
II. ANTECEDENTS :	48
1. ANTECEDENTS PERSONELLES :	48
2. ANTECEDENTS FAMILIAUX :	48
III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :.....	49
1. DUREE D'EVOLUTION DES SYMPTOMES :	49
2. MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....	49
3. SIGNES PHYSIQUES :	50
IV. EVALUATION PARACLINIQUE :.....	56
1. Bilan d'orientation diagnostique :.....	56
2. Bilan de Confirmation diagnostique :.....	59
3. Bilan d'extension :	61
4. Facteurs pronostiques :.....	66
V. LOCALISATIONS PRIMITIVES DE LA TUMEUR :	67
1. Localisations primaires :	67
2. Localisations secondaires :.....	69
VI. CLASSIFICATION PRÉ-THERAPEUTIQUE :	70
1. Classification INSS :.....	71
2. Groupes de risque :	71
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	72
1. Chimiothérapie néoadjuvante :.....	72
2. Traitement chirurgical :.....	75
3. Chimiothérapie adjuvante	82
VIII. EVOLUTION.....	84
1. Survie globale	84
2. Survie en fonction du stade.....	84
3. Survie en fonction des métastases.....	85
4. Survie en fonction de l'âge de diagnostic.....	86
5. Survie en fonction de la localisation	87
6. Survie en fonction de la LDH	90
7. Survie en fonction de l'exérèse.....	91
DISCUSSION	93
I. EPIDEMIOLOGIE :.....	94

1. Fréquence :.....	94
2. Age du diagnostic.....	95
3. Sexe	95
II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :.....	96
1. DUREE D'EVOLUTION DES SYMPTOMES :	96
2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	97
3. SIGNES PHYSIQUES :	98
III. DEMARCHE DIAGNOSTIC	102
1. Bilan radiologique	102
2. Bilan biologique	106
IV. Diagnostic histologique	107
V. Localisations primitives de la tumeur	108
VI. Métastases	109
VII. Classifications	109
VIII. Prise en charge thérapeutique.....	110
IX. Pronostique	113
1. Survie globale	113
2. Survie en fonction du stade INSS	113
3. Survie en fonction des métastases.....	114
4. Survie en fonction de l'âge de diagnostic.....	114
5. Survie en fonction de la localisation	115
6. Survie en fonction de la LDH	117
7. Survie en fonction de l'exérèse.....	118
Conclusion:	120

Liste des Figures

FIGURE 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE AU DIAGNOSTIC DU NEUROBLASTOME.	46
FIGURE 2 : REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE NEUROBLASTOME SELON LE SEXE	47
FIGURE 3 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LE MILIEU RURAL ET URBAIN.....	48
FIGURE 4 : CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DU NEUROBLASTOME.	50
FIGURE 5 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTATS DE L'EXAMEN GENERAL.....	51
FIGURE 6 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTATS DE L'EXAMEN ABDOMINAL	52
FIGURE 7 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE LA MASSE ABDOMINALE	52
FIGURE 8 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE PLEUROPULMONAIRE	53
FIGURE 9 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE L'EXAMEN NEUROLOGIQUE	54
FIGURE 10 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE	55
FIGURE 11: REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE L'EXAMEN DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR.....	55
FIGURE 12 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LA LOCALISATION DE LA MASSE EN ECHOGRAPHIE	57
FIGURE 13 : ECHOGRAPHIE ABDOMINALE MONTRANT DES MASSES SURRENALIENNES BILATERALES	57
FIGURE 14: LOCALISATIONS SCANOGRAPHIQUES DU NEUROBLASTOME	58
FIGURE 15: IMAGES SCANOGRAPHIQUES THORACIQUES MONTRANT UNE VOLUMINEUSE MASSE MEDIASTINALE POSTERO- SUPERIEURE DROITE.	59
FIGURE 16: IMAGES SCANOGRAPHIQUES ABDOMINALES MONTRANT 02 MASSES INTERESSANTS LES 02 LOGES SURRENALIENNES.....	59
FIGURE 17 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTATS DU DOSAGE DES CATECHOLAMINE	60
FIGURE 18 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LA REALISATION D'UNE BIOPSIE DE LA MASSE TUMORALE.	60
FIGURE 19 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES MODALITES DE BIOPSIE DE LA MASSE TUMORALE.	61
FIGURE 20: EXTENSION LOCOREGIONALE DES NEUROBLASTOMES.	62
FIGURE 21: IMAGES SCANOGRAPHIQUES ABDOMINALES MONTRANT L'ENGLOBEMENT VASCULAIRE D'UNE MASSE RETROPERITONEALE GAUCHE.	62
FIGURE 22: METASTASE A DISTANCE DES NEUROBLASTOMES.	63
FIGURE 23: REPARTITION DES CAS SELON LES DONNEES DE LA BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE.	64
FIGURE 24: REPARTITION DES CAS SELON LES RESULTA DE LA SINTIGRAPHIE.....	65
FIGURE 25: : REPARTITION DES CAS SELON LA REALISATION D'UNE IRM MEDULLAIRE	65
FIGURE 26: IMAGES IRM EN SEQUENCE SAGITTALE T2 ET T1 GADO MONTRANT UNE MASSE EPIDURALE ANTERIEURE EN REGARD DE S1-S2	66
FIGURE 27: LOCALISATION PRIMITIVE DU NEUROBLASTOME.	67
FIGURE 28: REPARTITION DES NEUROBLASTOMES A LOCALISATION UNIQUE	68
FIGURE 29: REPARTITION DES NEUROBLASTOMES A DOUBLE LOCALISATION	69
FIGURE 30: REPARTITION DES NEUROBLASTOME SELON LA PRESENCE DE METASTASE	69
FIGURE 31: LOCALISATIONS DES METASTASES NEUROBLASTIQUES.	70
FIGURE 32: REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE NEUROBLASTOME EN FONCTION DES GROUPES DE RISQUE PRONOSTIQUES.....	72
FIGURE 33: ADMINISTRATION DE LA CHIMIOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE	72
FIGURE 34: MANIFESTATIONS TOXIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE	74

SUIVI A LONG TERME DES NEUROBLASTOMES TRAITES CHIRURGICALEMENT

FIGURE 35: REPONSE A LA CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE	75
FIGURE 36: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT CHIRURGICAL	76
FIGURE 37: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA VOIE D'ABORD	77
FIGURE 38: LOCALISATION DE LA MASSE TUMORALE	78
FIGURE 39: REPARTITION DES PATIENTS AVEC LESIONS SURRENALIENNES AYANT SUBI OU NON UNE NEPHRECTOMIE	79
FIGURE 40: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'EXERESE	79
FIGURE 41: COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES	82
FIGURE 42: REPARTITION DES PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE	83
FIGURE 43: RESULTATS DE LA CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE	83

Liste des Tableaux

TABLEAU 1 : FREQUENCE DES PATIENTS SELON LEUR ANNEE D'ADMISSION.....	46
TABLEAU 2: TYPES HISTOLOGIQUES DES NEUROBLASTOMES ETUDIES	61
TABLEAU 3:REPARTITION DES PATIENTS SELON LES STADES DE LA CLASSIFICATION INSS	71
TABLEAU 4: REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIOOTHERAPIE	73
TABLEAU 5: RESULTAT HISTOLOGIQUE DES PIECES OPERATOIRES	80
TABLEAU 6: CLASSIFICATION POST OPERATOIRE.....	81

INTRODUCTION

Le neuroblastome est une tumeur maligne de type embryonnaire dérivée de la crête neurale (chaîne ganglionnaire du système nerveux sympathique et médullosurrénale)(1). Les cellules de la crête neurale sont des cellules souches pluripotentes qui peuvent soit rester indifférenciées, ce sont alors des neuroblastes, soit se différencier en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann, ce sont alors des cellules matures.

C'est la tumeur la plus fréquente chez les nourrissons, se manifestant habituellement vers l'âge de 2 ans(1). Cette pathologie est très hétérogène en termes de présentation clinique, de localisation (se trouvant souvent près des structures nerveuses sympathiques) et de caractéristiques histologiques ou biologiques.

En pratique, le clinicien peut être confronté à des situations cliniques très variées, de la tumeur régressant spontanément à la prolifération tumorale agressive.

Une des plus grandes difficultés de cette pathologie réside en l'exérèse complète de la tumeur. Les formes métastatiques sont très fréquentes avec une affinité particulière pour la moelle osseuse.

Le potentiel évolutif et le pronostic dépendent de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic, plus l'âge de l'enfant est jeune, meilleur est le pronostic (avec un seuil autour de 18 mois).(2)

Il existe plusieurs profils évolutifs de neuroblastomes :

❑ Les neuroblastomes de stade 1, 2 ou 4S sans amplification

de l'oncogène MYCN et sans anomalie du profil génomique ont un pronostic très favorable, avec des chances de guérison supérieures à 90%.

- ❑ Neuroblastomes de pronostic très sévère, ou haut risque (chances de guérison inférieures à 30%), incluant les neuroblastomes de stade 4 chez les enfants âgés de plus de 12–18 mois, et les neuroblastomes de stade 3 ou 4 avec amplification du MYCN avant l'âge de 12–18 mois.
- ❑ Neuroblastomes de pronostic intermédiaire comprenant les neuroblastomes de stade 4 avant l'âge d'un an, et les neuroblastomes de stade 3 (sans amplification de l'oncogène MYCN) ont des chances de 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(3). Les neuroblastomes localisés de stade limité (stade I et II) peuvent être traités par chirurgie seule(4). Dans les maladies locorégionales plus avancées (stade III) , un traitement néoadjuvant par chimiothérapie conventionnelle permet d'augmenter les chances d'exérèse complète et de diminuer les complications chirurgicales(5). Dans les neuroblastomes IVs où la chirurgie n'a probablement qu'un rôle marginal, on peut comprendre qu'une tentative d'exérèse ne soit recommandée qu'en l'absence de

risques opératoires majeurs(6). Dans les neuroblastomes localisés, des données très contradictoires existent quant à l'impact de la qualité de l'exérèse sur la survie (7); dans les neuroblastomes métastatiques, le bénéfice d'une chirurgie agressive reste aussi controversé.(8)

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.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les résultats cliniques post-chirurgicaux des patients opérés pour neuroblastome, et de déterminer le lien entre la survie à long terme et d'éventuels facteurs cliniques perturbateurs.

EPIDEMIOLOGIE

Le neuroblastome représente la troisième cause de cancer chez l'enfant de moins de 15 ans après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central. Il correspond environ à 5– 10% des tumeurs malignes dans cette tranche d'âge et à 15% des décès par cancers.

Cette pathologie est fréquente chez les nourrissons, un tiers des cas survient avant l'âge d'un an, et 96% des cas surviennent avant l'âge de 10 ans.

La fréquence de ce type de cancer est de 10 cas par an et par millions d'enfants de 0 à 4 ans, et de 4 par millions d'individus de 5 à 9 ans.

Il existe des terrains génétiques pouvant prédisposer (comorbidités du système nerveux autonome) à la survenue de cette maladie comme la neurofibromatose de type 1, la maladie de Hirschsprung, le syndrome de Wiedemann–Beckwith, la maladie de Recklinghausen, ou le syndrome d'Ondine(1).

Il existe des formes anténatales dont l'incidence a augmenté avec la réalisation des échographies obstétricales. Ces tumeurs sont le plus souvent d'aspect kystiques et posent le problème d'un diagnostic différentiel avec une hyperplasie des surrénales ou surtout d'un hématome surrénalien. Ces lésions régressent spontanément dans la majorité des cas.

Les formes familiales représentent 1% des patients, (formes autosomiques dominantes avec pénétrance incomplète), en général le

diagnostic est précoce et il s'agit souvent de neuroblastome multifocal ; mais dans la quasi-totalité des cas les neuroblastomes surviennent de façon sporadique(1).

Une tentative de dépistage a été réalisée dans quelques pays comme le Japon, le Canada, l'Allemagne ; cela a conduit à un diagnostic plus fréquent de tumeurs ayant tendance à régresser spontanément sans influencer l'incidence des formes métastatiques chez les enfants âgés de plus d'un an, ni la mortalité(9). Cela a surtout permis de diagnostiquer des neuroblastomes localisés, d'évolution favorable ne nécessitant pas forcément un traitement par chimiothérapie(1). Ce dépistage est donc abandonné.

FACTEURS
PRONOSTIQUES :

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(10). Les variables retenues sont des facteurs cliniques, histologiques et biologiques.

I. Facteurs pronostiques cliniques

1. L'âge au diagnostic

L'âge au moment du diagnostic est un facteur pronostique indépendant majeur dans le neuroblastome. L'âge a traditionnellement été utilisé comme une variable binaire, avec un seuil à 365 jours, dans de nombreux protocoles stratifiant leur approche en fonction de l'âge. Cependant, une analyse portant sur un grand nombre de patients montre que l'impact de l'âge sur la survie est une variable continue et qu'un seuil entre 15 et 20 mois peut être utilisé. Le fait d'augmenter ce seuil d'âge permettrait de reclasser les enfants stade 4 âgés d'un peu plus d'un an dans des groupes intermédiaires en termes de risques, et ainsi éviter la toxicité liée à un traitement intensif(11,12). La stratification pour les groupes à risque du Children's Oncology Group ainsi que celle de l'INRG adoptent quant à elles un seuil à 18 mois.

2. Le stade clinique

Le stade clinique est clairement un élément important dans le pronostic du neuroblastome. La classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) publiée en 1988 (13) puis modifiée en 1993 (14) est la plus utilisée à l'échelle internationale. Cependant, il y a aussi une classification élaborée par INRG qui évalue l'ampleur de la maladie au moment du diagnostic et qui ne dépend donc pas du résultat de la chirurgie. La distinction entre tumeurs localisées opérables ("L1") et non opérables ("L2") dépend de facteurs de risque chirurgical identifiés sur l'imagerie (3). Cette nouvelle approche évite les limitations liées à la ligne médiane et exclut également toute notion d'envahissement ganglionnaire. De plus, elle contourne la question concernant l'opérabilité des tumeurs en partant du principe que toutes sont potentiellement opérables mais avec des niveaux variables de risques chirurgicaux. Ces facteurs ne sont considérés pertinents qu'au moment du diagnostic initial. Une autre particularité importante cette nouvelle classification est que le stade métastatique ("M") repose sur des résultats scintigraphiques MIBG. Le stade Ms correspond au précédent stade 4s mais n'impose plus une limite d'un an en termes d'âge.

3. L'histologie de la tumeur

L'histologie de la tumeur émerge comme un élément pronostique crucial et indépendant. La classification élaborée par Shimada (15), ultérieurement adaptée pour former la Classification Internationale de la Pathologie du Neuroblastome (INPC) (16),

catégorise les tumeurs en fonction de leur différenciation neuroblastique, distinguant entre les histopronostics favorables et défavorables. Cependant, la relation entre la différenciation et le pronostic se révèle complexe, étant donné que la séquence de maturation est étroitement liée à l'âge du patient. Les tumeurs à histologie favorable suivent une progression allant du neuroblastome peu différencié (<1,5 ans) au neuroblastome différenciant (<5 ans), puis au ganglioneuroblastome intermixé et enfin au 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.

Divers autres facteurs cliniques et biologiques sont reconnus pour leur impact sur la survie, bien qu'ils ne soient pas toujours des éléments indépendants en analyse multivariée. Parmi ces facteurs, on peut citer la localisation primaire (abdominale vs thoracique ou pelvienne), les taux sériques de ferritine, de LDH ou de NSE au moment du diagnostic, ainsi que le rapport HVA/VMA dans les échantillons d'urine.

II. Anomalies cytogénétiques du neuroblastome

Les altérations moléculaires sont variées dans le contexte du neuroblastome, et elles semblent probablement contribuer à la diversité clinique marquée de cette maladie. On observe fréquemment des pertes et des gains de matériel génétique, un phénomène cohérent avec les principes de l'oncogenèse, englobant à la fois l'activation

d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (17) .

1. Gain de matériel génétique : Amplification et Surexpression

a. L'amplification de l'oncogène N-Myc

L'amplification de l'oncogène N-Myc demeure l'altération génétique étroitement liée à un pronostic défavorable. Cette amplification se situe sur le bras court du chromosome 2 (2p24). On constate une amplification de N-Myc, avec la présence de 10 à 400 copies du gène par cellule, dans 20 à 30% des cas de neuroblastomes. Cependant, cette amplification est rarement observée dans les tumeurs localisées de stade I et II (moins de 5%). Elle représente un facteur pronostique majeur, indépendamment du stade clinique, de l'âge ou d'autres facteurs biologiques (18-20). La détection de l'amplification de N-Myc joue évidemment un rôle crucial dans la stratification des patients en groupes de risque.

b. L'index d'ADN

L'index d'ADN fournit des informations sur la quantité d'ADN et le nombre de chromosomes par cellule tumorale. L'aneuploïdie est une anomalie fréquemment observée dans le contexte du neuroblastome. La diploïdie ou la tétraploïdie sont associées à des réarrangements chromosomiques présentant des anomalies structurales telles que des délétions, des translocations ou des amplifications, témoignant d'une instabilité génomique (21). Ces anomalies sont souvent détectées chez les enfants de plus d'un an et sont associées à un pronostic moins favorable.

D'autre part, les contingents cellulaires hyperdiploïdes ou triploïdes, caractérisés par des gains de chromosomes entiers et peu d'anomalies structurales, reflètent une instabilité mitotique. Ils sont fréquemment observés dans les neuroblastomes chez les enfants de moins d'un an et sont associés à un pronostic plus favorable(22). De manière intéressante, la ploïdie a récemment été identifiée comme ayant une valeur pronostique dans le petit sous-groupe de tumeurs localisées de stade favorable mais présentant une amplification de N-Myc (23).

c. Le gain du segment 17q

Le gain du segment 17q, généralement par le biais d'une translocation déséquilibrée avec le chromosome 1 ou 11, est constatée dans plus de la moitié des cas de neuroblastomes, constituant un facteur indépendant associé à un pronostic moins favorable(24).

2. Perte de matériel génétique

a. La délétion du bras court du chromosome 1

La délétion du bras court du chromosome 1 (1p36 LOH) est une anomalie détectée dans 25 à 30% des cas de neuroblastomes(25,26). Une corrélation significative existe entre la délétion 1p et des facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge (> 1 an), la présence de métastases, et l'amplification de N-Myc. Cependant, il n'est pas certain que la délétion 1p constitue une variable indépendante. Il semble néanmoins que la 1p LOH contribue à identifier un sous-groupe de patients présentant un risque de rechute plus élevé (27).

b. La délétion du chromosome 11q

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 [3]. 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 [143].

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 [23] ou de CD-44 [22].

La délétion du chromosome 11q est observée dans 25 à 45% des tumeurs primitives. De manière significative, cette altération génomique est rarement liée à l'amplification de N-Myc, mais demeure un facteur indépendant de mauvais pronostic en analyse multivariée (28). Il pourrait jouer un rôle prédictif dans le contexte de rechute métastatique chez les enfants présentant des tumeurs localisées ou de stade 4s sans amplification de N-Myc (29).

D'autres anomalies, telles que les délétions 14q et 3p, sont également associées à un pronostic moins favorable. De nombreux autres facteurs moléculaires ont été identifiés, notamment ceux

impliqués dans des mécanismes altérant l'expression génique. Cela inclut, par exemple, l'expression de TrkA (30) ou de CD-44(31).

3. Analyse du profil génomique

Avec la multiplication des anomalies cytogénétiques décrites, les analyses distinctes par des techniques conventionnelles telles que FISH, les études de LOH, et les caryotypes à 24 couleurs sont souvent chronophages, complexes et onéreuses. Par conséquent, des méthodes d'analyses pan-génomiques ont émergé, notamment l'hybridation génomique comparative (CGH), qui permet d'analyser l'ensemble des pertes et gains de segments d'ADN sur l'intégralité du caryotype en une seule étape. Ces approches ont facilité l'identification :

a. Le profil génomique de type 1

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

b. Le profil de type 2

Le profil de type 2 se caractérise par des pertes (11q, 3p, 4p, 1p) ou des gains (17q, 2p) segmentaires de chromosomes résultant de translocations déséquilibrées. Le gain du 17q est quasi constant. Au sein de ce profil, on peut identifier les sous-groupes 2a et 2b en fonction de la présence ou de l'absence de la délétion du 1p. Ce profil de type 2 est observé plus fréquemment dans les stades avancés de la maladie et chez les enfants de plus grande taille, étant associé à un

pronostic intermédiaire.

c. Le profil de type 3

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

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.

Place de la chirurgie

I. 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). Ils 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 des facteurs de risques chirurgicaux jouent un rôle crucial dans le processus de prise de décision chirurgicale. L'évaluation préopératoire de ces facteurs a été instaurée dans le but d'éviter, d'une part, des interventions chirurgicales agressives à haut risque de complications post-opératoires, et d'autre part, des procédures présentant un risque élevé d'exérèse incomplète.

Il est généralement accepté que seules les tumeurs localisées devraient être opérées d'emblée, pour autant qu'on puisse anticiper à la fois une exérèse complète et une résection sans nécessité d'ablation d'organes adjacents, tout en évitant une atteinte significative des structures avoisinantes.

1. Étendue de l'exérèse et risques de séquelles

Le risque de complications chirurgicales varie considérablement en fonction de la localisation et du volume de la tumeur.

a. Neuroblastome abdominal

Dans le cas d'une chirurgie étendue pour un neuroblastome abdominal, le principal risque réside principalement dans les complications vasculaires. Parmi les neuroblastomes latéraux, les tumeurs surrenaliennes peuvent entrer en contact avec le pédicule rénal, et la conservation rénale devient la principale difficulté. Même lorsque cela est réalisable, la dissection peut entraîner un spasme, tant peropératoire que différé, susceptible de provoquer une ischémie parfois irréversible(32). Il est noté que les problèmes de spasmes vasculaires sont plus fréquents chez les nourrissons(33).

Pour les neuroblastomes médians développés dans le système sympathique péri-vasculaire, ce sont les branches à destination viscérale qui sont enveloppées par la tumeur. Une forme rare de neuroblastome se développe à partir de l'artère mésentérique inférieure, ne posant généralement pas de problème de suppléance en cas de section du tronc artériel (34). En revanche, les tumeurs développées autour de l'origine de la mésentérique supérieure et du tronc cœliaque peuvent présenter d'importantes difficultés techniques. Ces cas peuvent nécessiter une exérèse en plusieurs étapes afin de réduire le risque de spasme vasculaire. Une complication fréquemment observée est l'apparition d'une diarrhée motrice, qui peut persister pendant plusieurs années (35).

b. Neuroblastome thoracique

Les neuroblastomes thoraciques sont rarement associés à des

complications vasculaires. Les principales séquelles sont plutôt d'ordre ostéoarticulaire, résultant d'une déformation vertébrale induite par la tumeur, des séquelles de la chirurgie costo-vertébrale, et éventuellement, comme séquelles d'une laminectomie étendue. Bien que les complications neurologiques médullaires d'origine ischémique soient théoriquement possibles, elles semblent rarement documentées dans la littérature.

Dans le cas des tumeurs développées à la jonction cervico-thoracique, au niveau du ganglion stellaire, le risque de syndrome de Claude-Bernard-Horner est quasi-constant.(36)

c. Neuroblastome pelvien

Les neuroblastomes pelviens sont principalement associés à des séquelles neurologiques en raison de leur localisation à la face antérieure des trous sacrés. Les manifestations de souffrance neurologique sont fréquentes au moment du diagnostic, et le risque d'aggravation par une chirurgie extensive est évident. Les dangers incluent un déficit radiculaire ou tronculaire entraînant une monoplégie d'un membre inférieur, ainsi qu'une vessie neurologique, dont le pronostic à long terme est redoutable.(35)

Au-delà des risques de complications chirurgicales susceptibles d'entraîner des séquelles, se pose la question de la planification de l'exérèse d'organes. Les recommandations thérapeutiques de divers protocoles européens et nord-américains sont unanimes pour déconseiller une chirurgie primaire dans le cas d'une tumeur localisée

lorsque la réalisation d'une chirurgie agressive est probable et qu'une chimiothérapie néo-adjuvante est envisageable. Cependant, il convient de souligner que, après une chimiothérapie, une néphrectomie est considérée comme acceptable si elle permet d'atteindre une exérèse complète. De même, des procédures telles qu'une spléno-pancréatectomie caudale, une hépatectomie limitée ou une cystectomie partielle peuvent être envisagées après chimiothérapie, si elles favorisent une résection macroscopiquement complète.(35)

L'objectif de l'intervention demeure l'exérèse complète, tout en tenant compte du potentiel de séquelles prévisibles. La décision doit être prise dans le contexte global des autres facteurs pronostiques tels que la biologie, l'âge et la localisation de la tumeur primitive.

2. 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% (37,38).

3. 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 » (39), 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.

4. Neuroblastomes localisés du nourrisson

Il a été démontré que les neuroblastomes favorables du nourrisson, notamment ceux issus du dépistage, sont capables de régression spontanée (40,41). En cas d'exérèse incomplète, le résidu tumoral peut également régresser sans nécessiter de traitement complémentaire (42).

Les nourrissons présentant une tumeur localisée mais inopérable occupent donc une position particulière dans la réflexion sur la stratégie thérapeutique. Pour ces enfants, il est essentiel 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 une chimiothérapie (ou avant chimiothérapie), il peut y avoir une justification pour un traitement observationnel dans le cas de tumeurs les plus favorables. Cette approche repose sur la possibilité de régression spontanée, de maturation, ou de diminution des facteurs de risque avec la croissance de l'enfant(40).

5. Neuroblastomes stade 4s

Il n'est pas certain qu'une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive soit indispensable chez les nourrissons présentant un neuroblastome de stade 4s. En tout cas, elle ne présente 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 (43). 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.

II. Neuroblastomes de haut risque

Sous ce terme, on regroupe les neuroblastomes de stade 4 chez les enfants de plus de 12 ou 18 mois, ainsi que les tumeurs localisées présentant des facteurs biologiques défavorables. Les objectifs de la chirurgie sont probablement différents selon les cas.

1. 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 (44). une chirurgie agressive en cas de N-Myc amplifié est recommandé (45).

2. Neuroblastomes stade 4

Il s'agit d'une maladie systémique pour laquelle l'impact du

traitement local est controversé. Bien qu'il soit clair que le contrôle de la maladie métastatique soit déterminant pour le pronostic des neuroblastomes de stade 4, l'étendue de la résection chirurgicale pourrait influencer le risque de rechute locale. Indépendamment de cela, après un traitement d'induction visant à éradiquer la maladie métastatique, une exérèse complète de la tumeur primitive est cohérente avec l'objectif global de minimiser le nombre de cellules tumorales susceptibles de développer des résistances aux médicaments. De nombreuses publications évaluent l'influence de la qualité de l'exérèse sur la survie, avec des résultats contradictoires (46).

MATÉRIELS
ET
MÉTODES

I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'étude rétrospective portant sur les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour neuroblastome colligés au service de chirurgie pédiatrique viscérale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée au sein service de chirurgie pédiatrique viscérale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès entre 2014 et 2023.

III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

1. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic et dont le diagnostic de neuroblastome a été confirmé par une étude histologique et ou biologique et ayant subi une intervention chirurgicale.

2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- ☐ Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- ☐ Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par une étude histologique et/ou biologique.
- ☐ Refus des parents ou des tuteurs de participer à l'étude.

IV. COLLECTE DES DONNEES :

1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- ☐ Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée. o Des cahiers de suivi des patients.
- ☐ Des fiches de prescriptions médicales.
- ☐ Des fiches de bilans.
- ☐ Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- ☐ Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique, et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude.

2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- ☐ Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio- économique.
- ☐ Les caractéristiques de la tumeur au diagnostic : cliniques, biologiques et radiologiques, le type histologique,

cytogénétique, le stade, le siège initial et les métastases, etc.

- ❑ Le traitement instauré :
- ❑ Type : chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie et traitement d'entretien.
- ❑ Effets secondaires et complications.
- ❑ Les données thérapeutiques :
 - La date du début du traitement.
 - Le type de la cure et la posologie.
 - La tolérance.
 - La toxicité.
- ❑ Les données évolutives :
 - L'évaluation des malades.
 - La qualité de vie.
 - L'évolution :
 - **Réponse complète (RC)** : disparition totale de la maladie ainsi que de tous les symptômes et les signes qui lui sont associés.
 - **Bonne rémission partielle (VGPR)** : indique que la masse primaire est réduite (entre 60 à 90%),

absence de métastases à distance excepter des résidus intra-osseux et que les niveaux de catécholamines sont normaux.

- **Réponse partielle (RP)** : réduction supérieure à 50% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables et sans aucun signe de nouvelles lésions.
- **Stabilisation de la maladie (SD)** : absence de progression tumorale soit réduction de 25% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables sans signes radiologiques de lésions nouvelles.
- **Maladie progressive (PD)** : augmentation de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toute lésion mesurée par plus de 25% de la taille par rapport à l'admission dans l'étude ou l'apparition de nouvelles lésions.
- **Complication ou décès.**

3. Classifications utilisées :

a. International Neuroblastoma Staging System (INSS):

Le système de stadification le plus couramment utilisé dans le cas du neuroblastome est l'« International Neuroblastoma Staging System » (INSS) (système international de stadification du

neuroblastome). Le système INSS se fonde sur la quantité de tumeur retirée lors de la chirurgie (c'est-à-dire le degré de résection chirurgicale). On assigne un numéro de 1 à 4 à chaque stade. En général, plus le numéro est élevé, plus le cancer a progressé.

- ❑ **Stade I** : La tumeur est localisée, c'est-à-dire qu'elle est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). On peut l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.
- ❑ **Stade IIa** : La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial), mais on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.
- ❑ **Stade IIb** : La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie. Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques unilatéraux), mais les ganglions du côté opposé (appelés ganglions lymphatiques contralatéraux) ne sont pas atteints.
- ❑ **Stade III** : La tumeur a traversé la ligne médiane du corps (définie par la colonne vertébrale), atteignant ainsi l'autre côté du corps, et on ne peut pas l'enlever complètement

par chirurgie. Le cancer peut s'être propagé aux ganglions lymphatiques situés près de la tumeur, ou la tumeur est confinée à une seule région, d'un seul côté du corps, mais des cellules cancéreuses se sont propagées aux ganglions lymphatiques de l'autre côté du corps, ou la tumeur s'est développée au centre du corps (ligne médiane) et le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou aux tissus des deux côtés du corps. Le cancer ne peut pas être complètement enlevé par chirurgie.

- ❑ **Stade IV** : Le cancer s'est propagé à des ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps éloignés de la tumeur (propagation à distance). Ces emplacements éloignés peuvent comprendre les os, la moelle osseuse, le foie, la peau ou d'autres organes.
- ❑ **Stade IVs** : Ce stade est réservé aux enfants de moins de 1 an. La tumeur est confinée à une seule région du corps (comme pour les stades 1 et 2). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie. Le cancer peut s'être propagé ou non aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques unilatéraux). Le cancer s'est propagé seulement au foie, à la peau ou à la moelle osseuse et aucun os n'est atteint. Si la tumeur s'est propagée à la moelle osseuse, moins de 10 % des cellules dans la moelle

osseuse sont cancéreuses.

b. Groupes de risque :

L'évaluation du risque dépend des nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques qui sont : l'âge, le stade INSS, l'amplification du MYCN, la ploïdie et l'histopathologie définissent trois groupes.

- ❑ **Un groupe de bas risque** : il regroupe principalement des stades 1, 2 et 4S. Tous les stades 1 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.
- ❑ **Un groupe de risque intermédiaire** : il regroupe les stades 3, et des stades 4 des patients de moins d'un an. Il n'inclut que des tumeurs qui n'amplifient pas le N-Myc.
- ❑ **Un groupe de haut risque** : inclut tous les stades 4 de plus de 1 an, mais aussi des tumeurs locorégionales avec N-Myc amplifié. Sont aussi inclus les stades 3 N-Myc non amplifié, mais avec une histologie défavorable.

V. ANALYSE STATISTIQUE :

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme Papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison, et les fiches de prescriptions. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet

d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel (Microsoft office Excel 2016), permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette tumeur.

VI. ETHIQUE :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants de cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

Résultats

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence :

Durant la période d'étude allant du 1 Janvier 2014 au 30 Décembre 2023, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, l'unité chirurgie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 45 nouveaux cas d'enfants atteints de neuroblastomes.

Nous avons donc exploité 45 dossiers (Tableau 1) :

- ❑ 7 patients, soit 15,5 % des cas, ont été admis en 2014.
- ❑ 3 patients, soit 6,6 % des cas, ont été admis en 2015.
- ❑ 6 patients, soit 13,5 % des cas, ont été admis en 2016.
- ❑ 5 patients, soit 11,2 % des cas, ont été admis en 2017.
- ❑ 3 patients, soit 17,2% des cas, ont été admis en 2018
- ❑ 9 patients, soit 6,6 % des cas, ont été admis en 2019.
- ❑ 2 patients, soit 13,5 % des cas, ont été admis en 2020.
- ❑ 3 patients, soit 11,2 % des cas, ont été admis en 2021.
- ❑ 5 patients, soit 17,2% des cas, ont été admis en 2022.
- ❑ 2 patients, soit 17,2% des cas, ont été admis en 2023.

TABLEAU 1 : FREQUENCE DES PATIENTS SELON LEUR ANNEE D'ADMISSION.

ANNEE	FREQUENCE	POURCENTAGE
2014	7	15,5 %
2015	3	6,6 %
2016	6	13,5 %
2017	5	11,2 %
2018	3	6,6 %
2019	9	20 %
2020	2	4,4 %
2021	3	6,6 %
2022	5	11,2 %
2023	2	4,4 %

2. Age des patients :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 0 mois et 129 mois avec une moyenne de 33 mois et un écart type de 30,91.

13 patients ont un âge inférieur à 12 mois, soit 28,9% des cas.

32 patients ont un âge supérieur de 12 mois, soit 71,1% des cas.

(Figure 1).

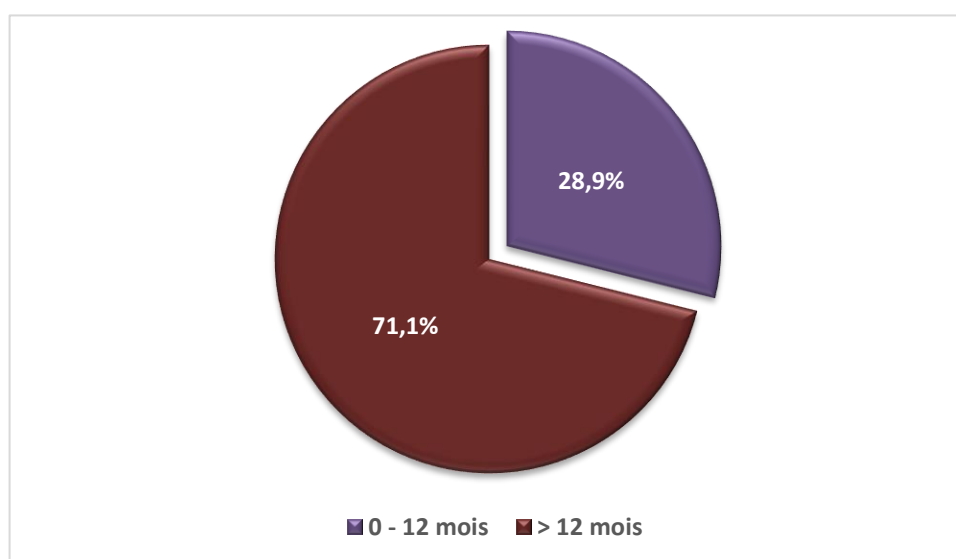


FIGURE 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE AU DIAGNOSTIC DU NEUROBLASTOME.

3. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 24 filles, soit 53,3% des cas, et 21 garçons, soit 46,7% des cas. Le sexe ratio (G/F) est de 0,9 (Figure 2).

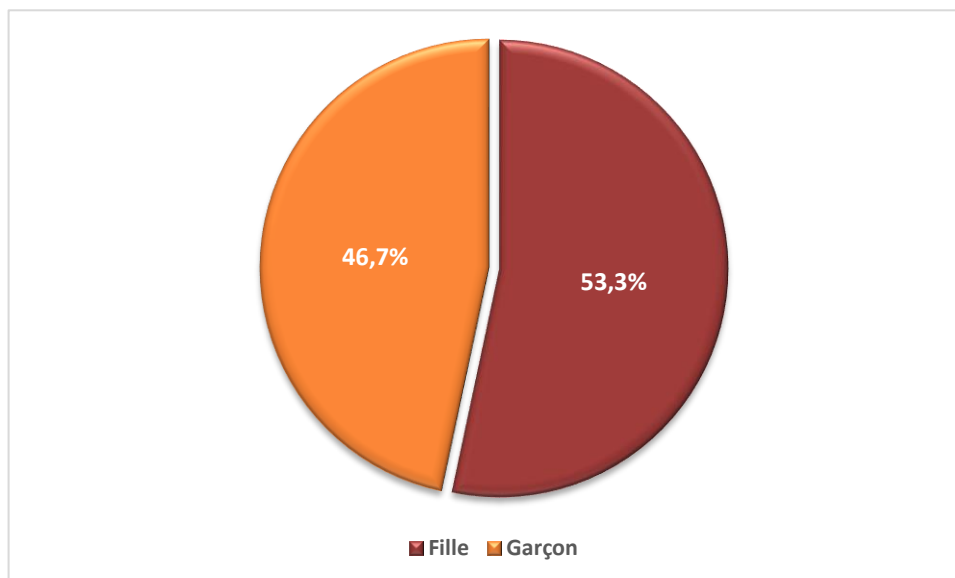


FIGURE 2 : REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE NEUROBLASTOME SELON LE SEXE

4. Origine géographique des patients :

Dans notre série, 35 enfants sont issus du milieu urbain, soit 77,7% des cas, et 10 enfants sont issus du milieu rural, soit 22,3% des cas

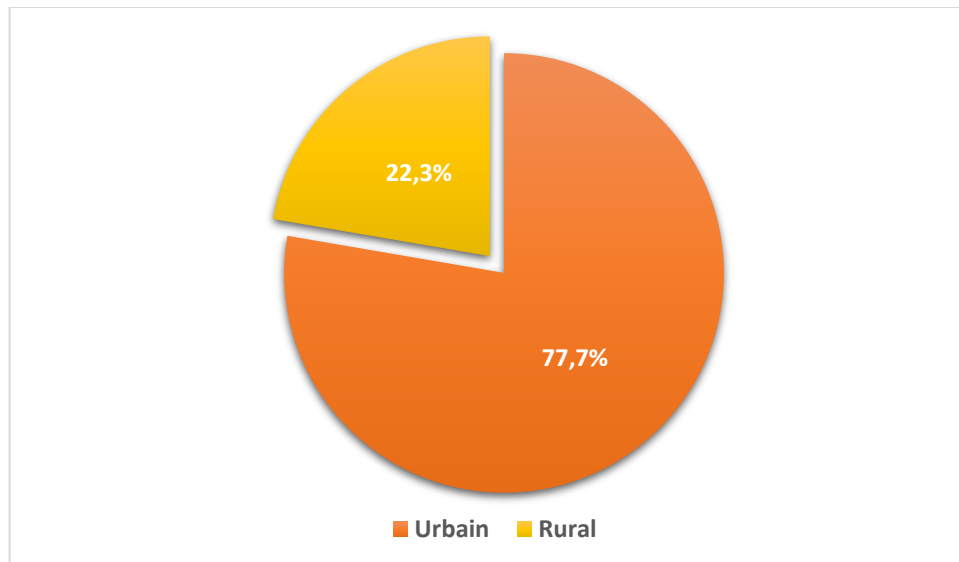


FIGURE 3 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LE MILIEU RURAL ET URBAIN.

II. ANTECEDENTS :

1. ANTECEDENTS PERSONELLES :

Dans notre série, seulement 2 patients, soit 4% des cas, ont des antécédents personnels.

1 seul cas de Malformation adénoïde kystique congénitale.

1 seul cas d'hépatite virale.

2. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Dans notre série, seulement 4 patients, soit 12% des cas, ont des antécédents familiaux.

- ❑ 2 patients, soit 8,6% des cas, ont des antécédents familiaux de décès par maladies néoplasiques :
 - Décès par un cancer de l'estomac chez un parent de 2eme degré.
 - Décès par une tumeur cérébrale chez une tante maternelle.

- ❑ Deux patients soit 3,4% des cas, ont rapporté une notion de décès de leurs frères, dont la cause n'est pas connue.
 - Décès d'un frère âgé de 10 mois.
 - Décès d'une sœur et d'un frère à l'âge d'un an.

III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

1. DUREE D'EVOLUTION DES SYMPTOMES :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des manifestations cliniques et la première consultation allait de 0 jour à un an et 49 jours, avec un délai moyen de 85 jours.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Dans notre expérience, les manifestations cliniques du neuroblastome ont été dominées par l'installation de la douleur abdominale (figure 4) :

17 patients ont présenté des douleurs abdominales comme motif de consultation, soit 37,8 % des cas.

11 patients ont présenté une distension abdominale, soit 24,4 % des cas.

10 patients ont présenté des douleurs osseuses, soit 22,2% des cas.

4 patients ont présenté une dyspnée, soit 8,9% des cas.

3 patients a présenté une masse latéro-cervicale, soit 6,7% des cas.

3 patients ont présenté une paraparésie, soit 3,4% des cas.

2 patients ont présenté des douleurs thoraciques, soit 4,4% des cas.

1 seul patient a présenté un ictère, soit 2,2% des cas.

1 seul patient a présenté une rétention aigue d'urine, soit 2,2% des cas.

1 seul patient a présenté un syndrome opsonie-myoclonique, soit 2,2% des cas.

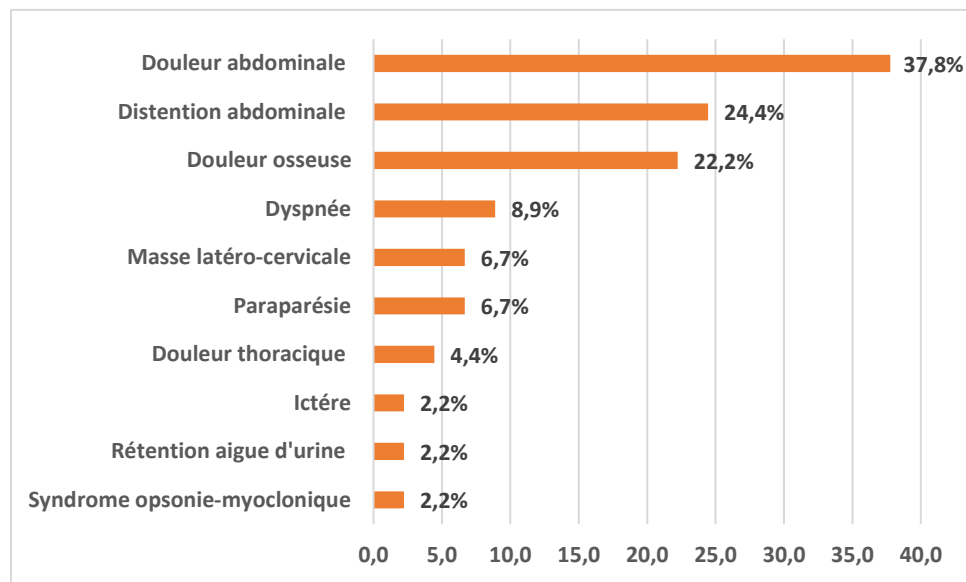


FIGURE 4 : CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DU NEUROBLASTOME.

3. SIGNES PHYSIQUES :

a. Examen général :

Dans notre série, l'examen général a révélé un syndrome fébrile chez 10 patients (22,2%). L'altération de l'état général a été constatée chez 9 patients (20%). L'hypertension artérielle (HTA) a été diagnostiquée chez 3 cas (6,4%). La dysmorphie faciale et l'ictère ont été observés chez un cas chacun (2,2%).

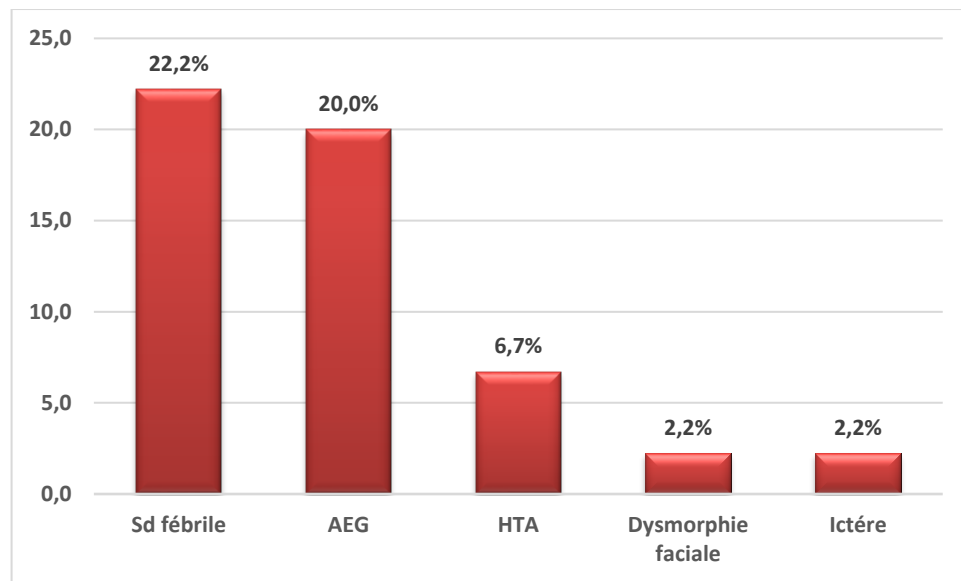


FIGURE 5 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTATS DE L'EXAMEN GENERAL

b. Examen abdominal :

Dans notre étude la masse abdominale est le symptôme le plus fréquent avec 27 cas recensés, représentant 60,0 % de l'ensemble des symptômes rapportés. La distension abdominale est le deuxième symptôme le plus courant, avec 11 cas et constituant 24,4 % des symptômes. La splénomégalie a été observée chez 3 patients et représente 6,7 % des symptômes. L'hépatomégalie a été notée dans 2 cas, soit 4,4 % de la population étudiée et le globe vésical a été identifié chez 1 patient, ce qui équivaut à 2,2 % des symptômes.

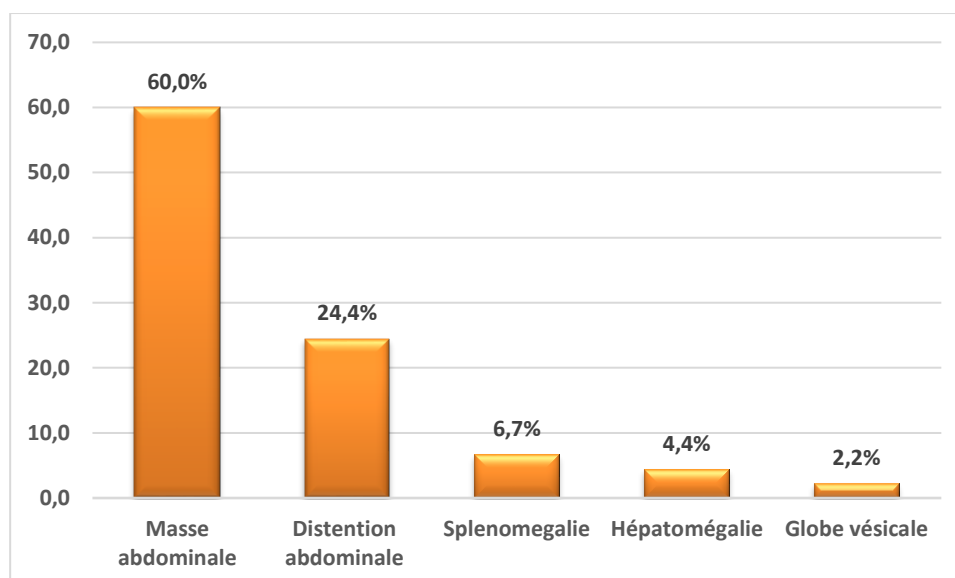


FIGURE 6 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTATS DE L'EXAMEN ABDOMINAL

Parmi les 27 cas présentant une masse abdominale, le flanc gauche est la localisation la plus souvent rapportée avec 9 cas (33,3 %). L'hypochondre droit est le deuxième en termes de fréquence avec 7 cas (25,9 %). L'hypochondre gauche compte 5 cas (18,5 %). Le flanc droit est concerné dans 4 cas (14,8 %). La fosse iliaque droite et la région para-ombilicale sont les moins concernées, avec 1 cas chacune (3,7 % pour chaque localisation).

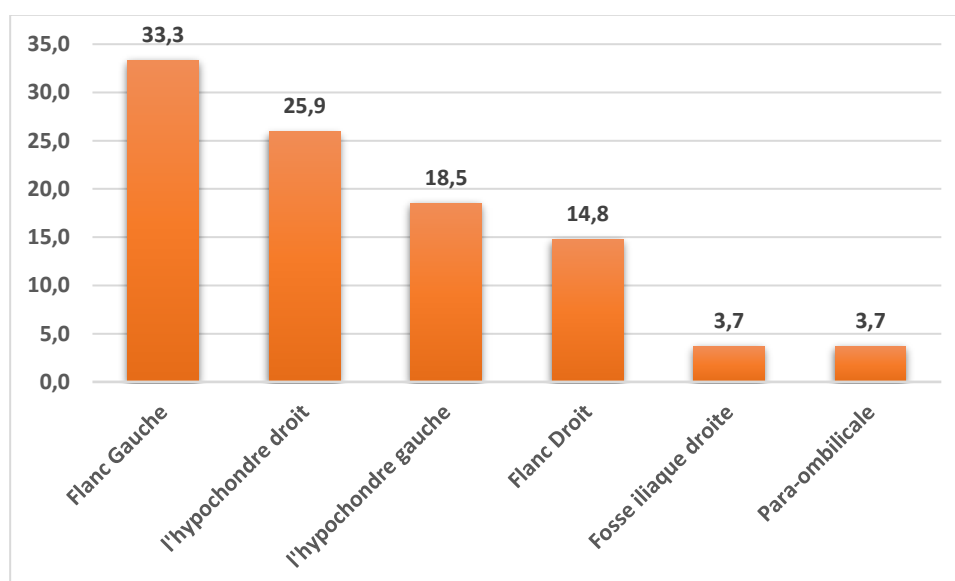


FIGURE 7 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE LA MASSE ABDOMINALE

c. Examen pleuro-pulmonaire:

Dans notre série la détresse respiratoire semble être le signe clinique respiratoire le plus fréquemment observé avec 4 cas, ce qui correspond à 8,9 % de l'ensemble des signes recensés. La masse pariétale et l'épanchement liquidien sont moins fréquents, chacun présent dans 1 cas, constituant 2,2 % du total des signes cliniques rapportés.

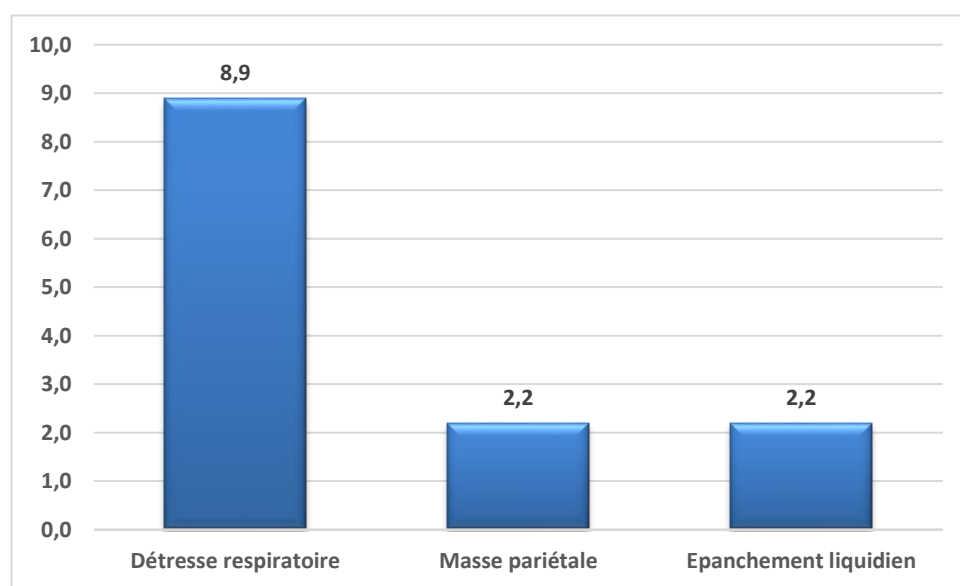


FIGURE 8 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE PLEUROPULMONAIRE

d. Examen neurologique :

Les manifestations initiales de l'atteinte neurologique sont :

- ❑ Un déficit moteur chez 3 patients, soit 6,7% des cas :
 - Une paraparésie des membres inférieurs chez 1 patient, soit 2,2% des cas.
 - Une paraplégie chez 2 patients, soit 4,4% des cas.
- ❑ 2 patients ont présenté des anomalies au niveau des reflexe ostéo- tendineux (ROT), soit 4,4% des cas.

- ❑ Les troubles sphinctériens ont été notés chez 1 patient, soit 2,2% des cas, se manifestant par une rétention aigue d'urine

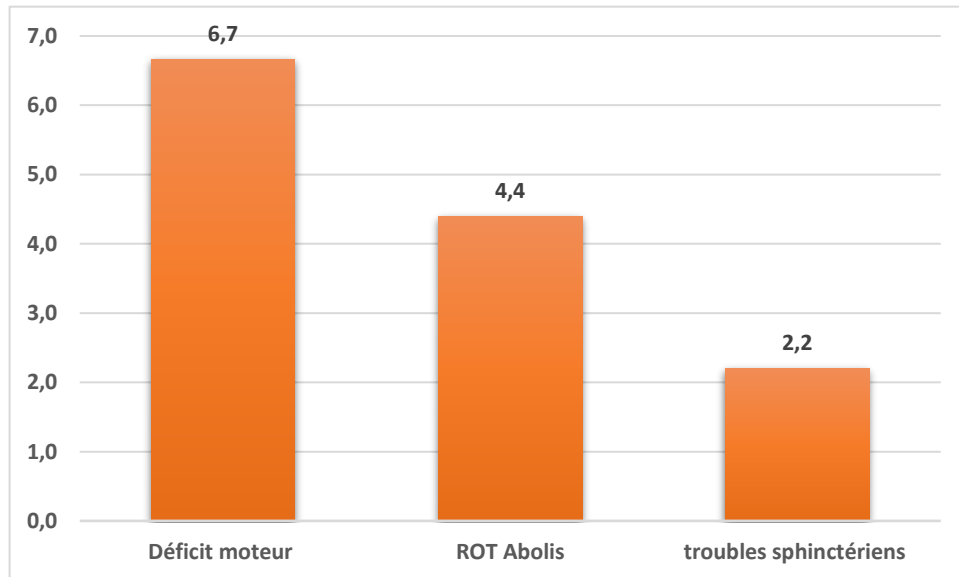


FIGURE 9 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE L'EXAMEN NEUROLOGIQUE

e. Examen ophtalmologique :

Dans notre série 2 patients ont présenté une exophtalmie, soit 4,4% des cas, et un seul patient a présenté un syndrome de Claude Bernard–Horner, soit 2,2% des cas.

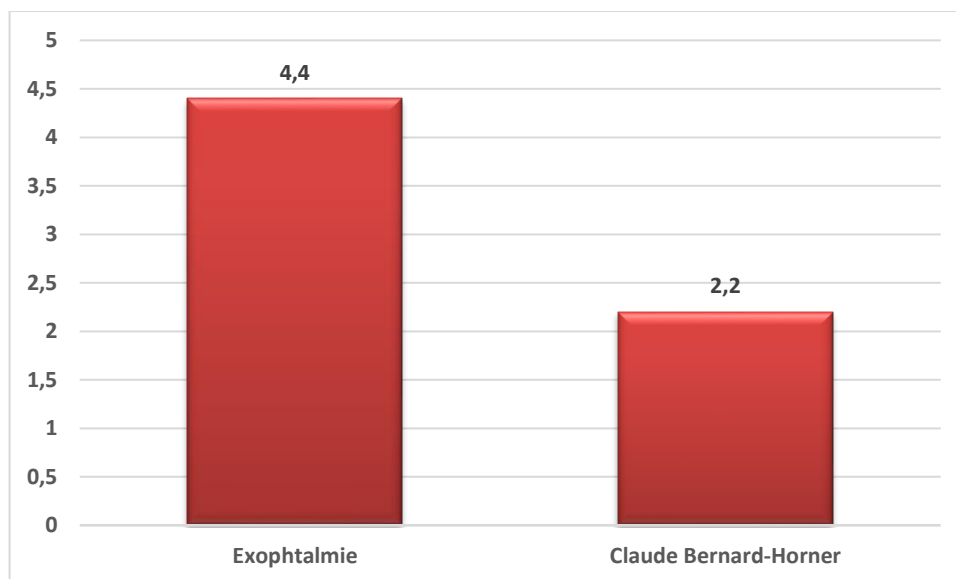


FIGURE 10 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

f. Examen de l'appareil locomoteur :

Dans notre étude 10 patients ont présenté des douleurs osseuses à la palpation, soit 15,5% des cas et 3 patients ont présenté une boiterie, soit 6,7 % des cas.

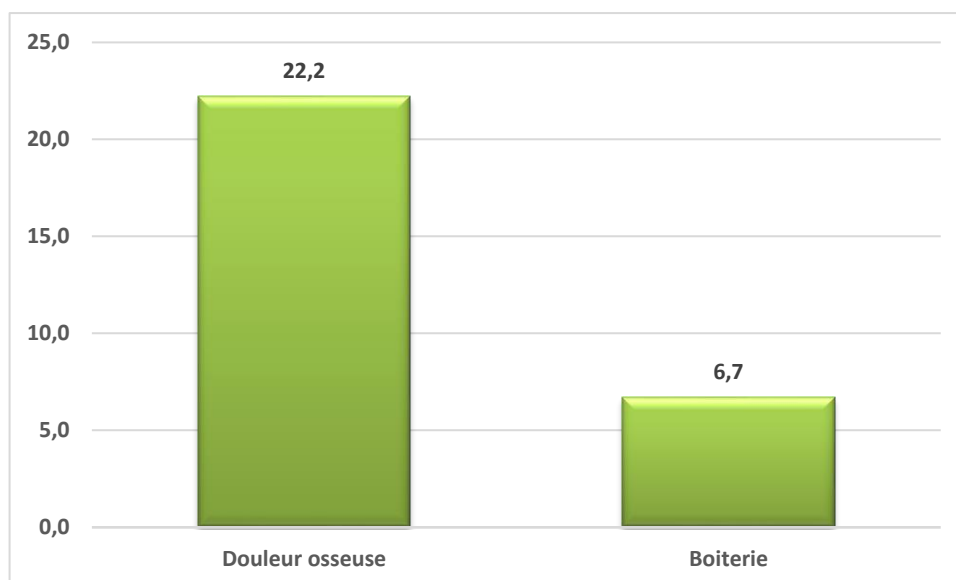


FIGURE 11: REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTAT DE L'EXAMEN DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR

g. Examen des aires ganglionnaires :

L'examen a révélé des adénopathies chez 9 patients soit 33,3 %

des cas. Il avait objectivé des ADP inguinales chez 5 patients soit 18,5 % des cas et des ADP cervicales chez 4 patients soit 14,8%.

IV. EVALUATION PARACLINIQUE :

1. Bilan d'orientation diagnostique :

a. Radiographie thoracique :

Réalisée chez tous les patients de face et de profil. La radiographie thoracique a objectivé des anomalies chez 5 patients, soit 13,8% des cas. Il s'agit de :

- Une masse médiastinale postérieure chez 4 patients (14,8%).
- Une ostéolyse des côtes chez 1 patient (2,2%).

b. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 34 patients, soit 75,7% des cas. Elle a objectivé :

- Des masses tissulaires abdominales chez 26 patients (57,7%).

Ces masses abdominales siègent :

- Au niveau rétropéritonéal chez 19 patients, soit 70,4% des cas.
- Au niveau latéro-cervicale chez 3 patients, soit 11,1% des cas.
- Au niveau intra-péritonéal chez 2 patients, soit 7,4% des cas.

- Au niveau pelvien chez 2 patients, soit 7,4% des cas.

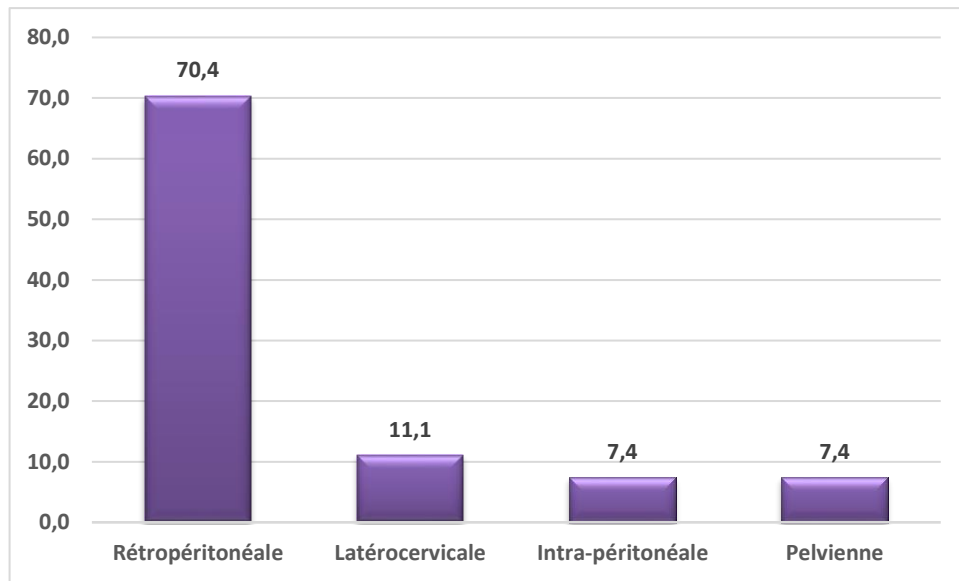


FIGURE 12 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LA LOCALISATION DE LA MASSE EN ECHOGRAPHIE

- Des adénopathies profondes dans 12 cas (20,7%).

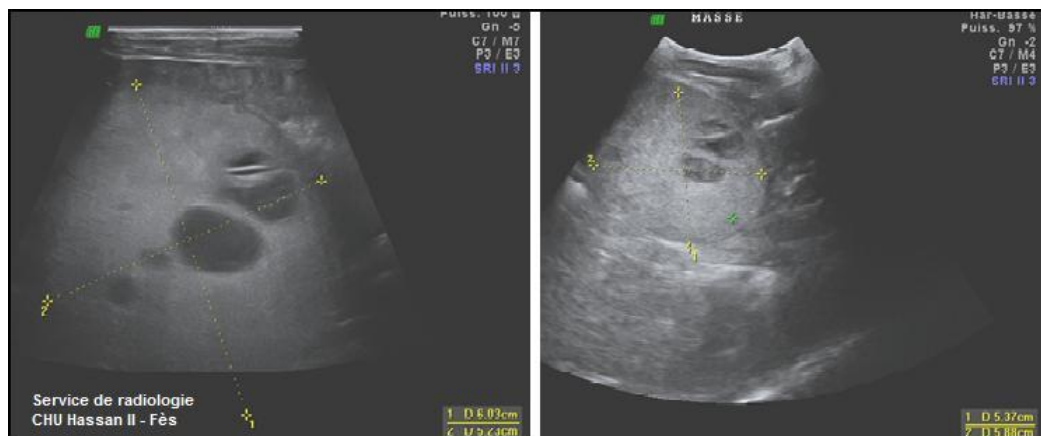


FIGURE 13 : ECHOGRAPHIE ABDOMINALE MONTRANT DES MASSES SURRENALIENNES BILATERALES

c. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM abdominale a été réalisée chez tous les patients. Elle a mis en évidence un processus tumoral dont les localisations suivantes :

- Les lésions surrénaliennes gauches sont les plus courantes, avec 18 cas recensés, représentant 40 % des

lésions.

- ❑ Les lésions surrénaliennes droites ont été identifiées dans 10 cas, ce qui correspond à 22,2 % des patients.
- ❑ Le médiastin représente la troisième localisation la plus fréquente avec 8 cas et un pourcentage de 17,8 %.
- ❑ La localisation pelvienne et les lésions en "sablier" sont rapportées également pour 6 cas chacune, constituant 13,3 % pour chaque type de localisation.
- ❑ La présence de lésions paravertébrales est moins fréquente, avec 2 cas comptés, soit 4,4 %.
- ❑ Enfin, une seule lésion cervicale a été décelée, représentant 2,2 % du total des localisations observées.

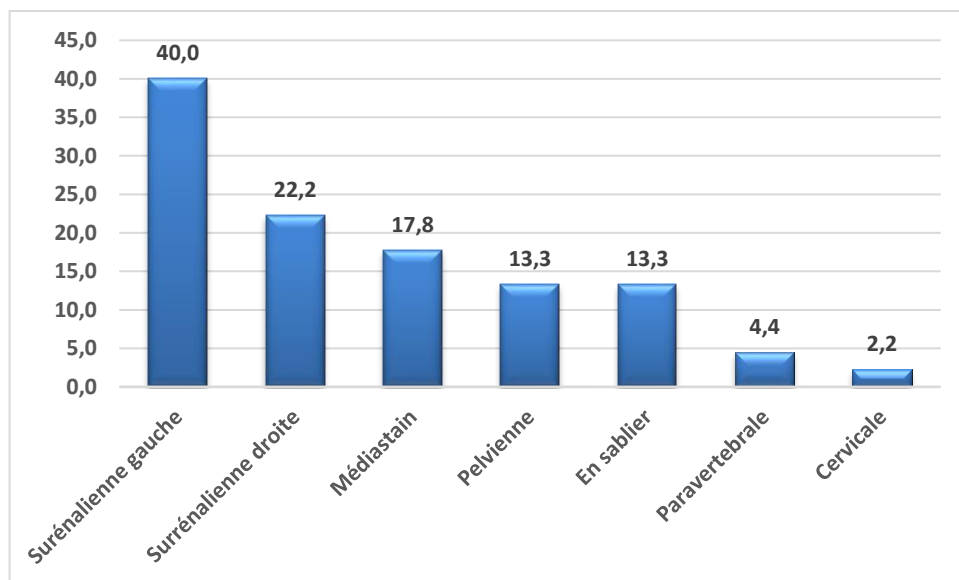


FIGURE 14: LOCALISATIONS SCANOGRAPHIQUES DU NEUROBLASTOME

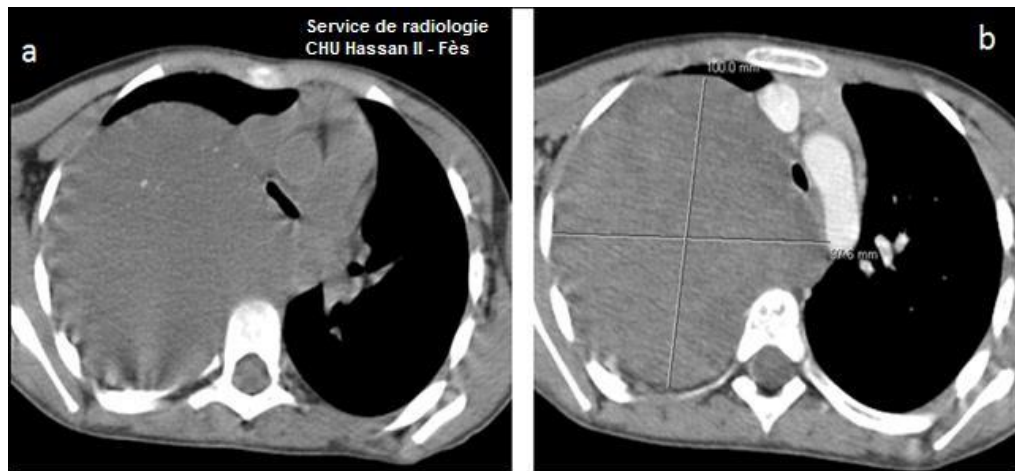


FIGURE 15: IMAGES SCANOGRAPHIQUES THORACIQUES MONTRANT UNE VOLUMINEUSE MASSE MEDIASTINALE POSTERO- SUPERIEURE DROITE.

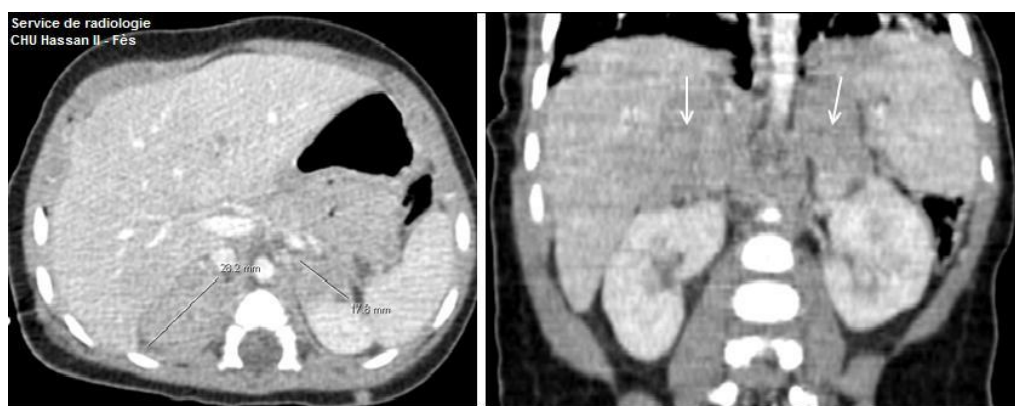


FIGURE 16: IMAGES SCANOGRAPHIQUES ABDOMINALES MONTRANT 02 MASSES INTERESSANTS LES 02 LOGES SURRENALIENNES.

2. Bilan de Confirmation diagnostique :

Le diagnostic de certitude est basé sur l'étude anatomo-pathologique et le dosage des catécholamines urinaires.

a. Catécholamines urinaires :

Dans la présente étude le dosage des catécholamines a été réalisé chez 40 patients. L'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanyl mandélique (VMA) et la dopamine ont été élevés chez 29 patients soit 72,5% et normaux chez 11 patients, soit 27,5% des cas.

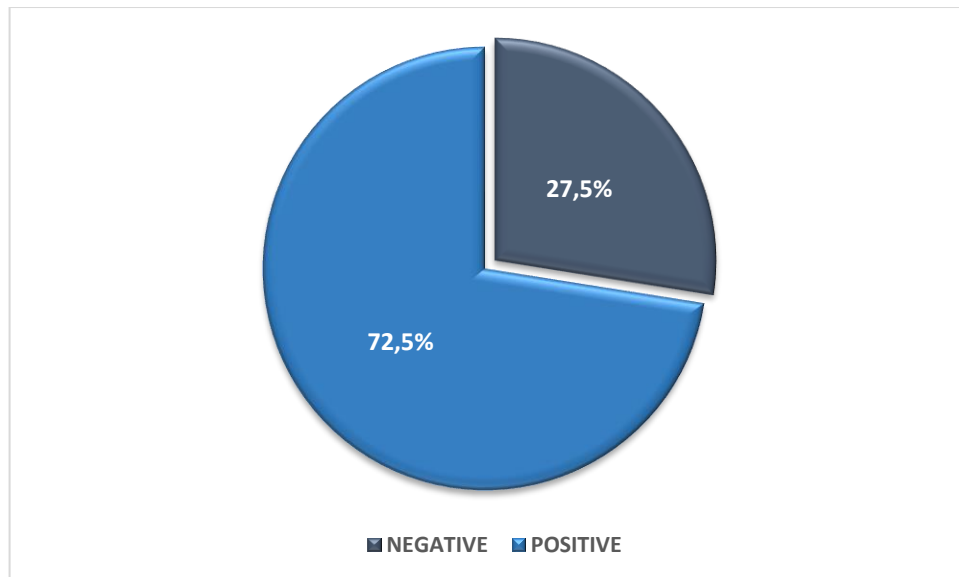


FIGURE 17 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES RESULTATS DU DOSAGE DES CATECHOLAMINE

b. Diagnostic histologique :

La biopsie de la masse tumorale a été réalisée chez 26 patients, soit 57,8% des cas. Qui a été soit chirurgicale, échoguidée, scannoguidée ou sous forme de cytoponction :

Chirurgicale Chez 3 patients, soit 11,5% des cas. Échoguidée chez 19 patients, soit 73% des cas. Scannoguidée chez 2 patients, soit 7,6% des cas. Cytoponction chez 2 patients, soit 7,6% des cas.

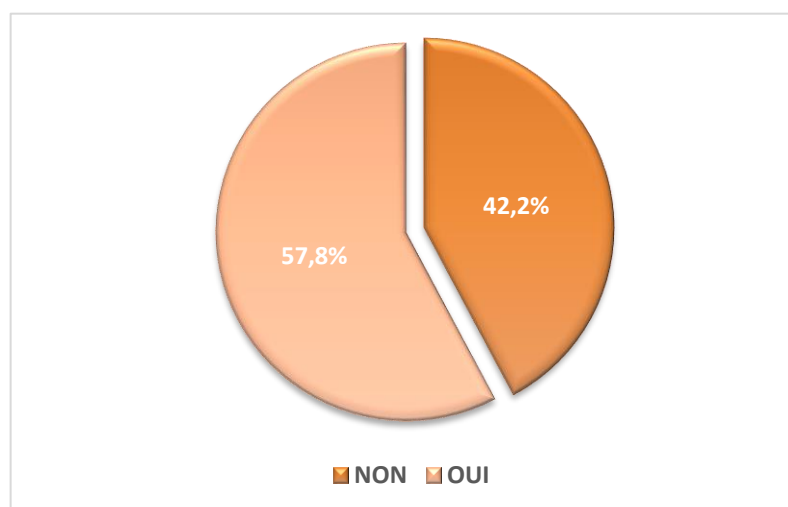


FIGURE 18 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LA REALISATION D'UNE BIOPSIE DE LA MASSE TUMORALE.

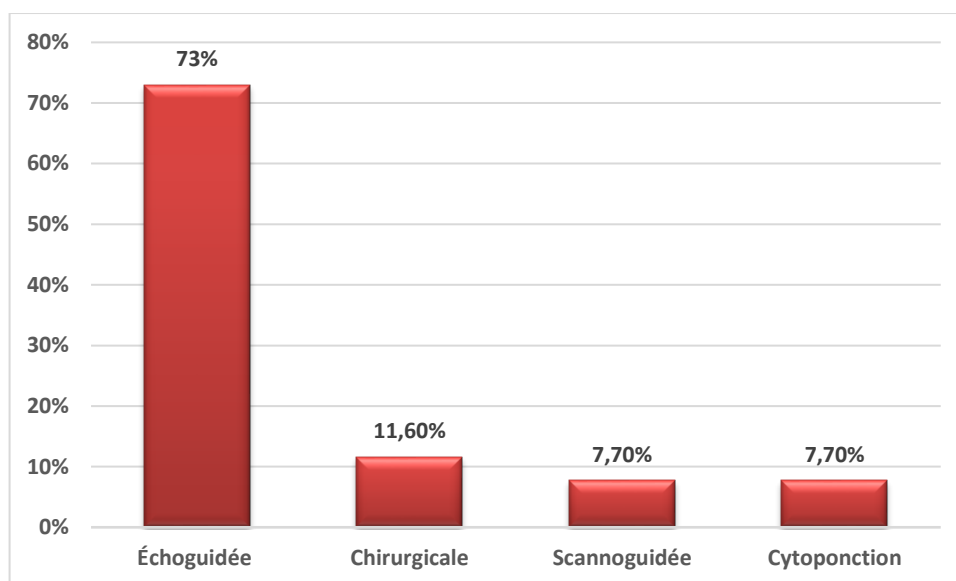


FIGURE 19 : REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LES MODALITES DE BIOPSIE DE LA MASSE TUMORALE.

L'analyse anatomopathologique a mis en évidence les types histologiques suivants (tableau 2) :

TABEAU 2: TYPES HISTOLOGIQUES DES NEUROBLASTOMES ETUDIES

Types histologiques	FREQUENCE	POURCENTAGE
<i>Neuroblastome peu différencié</i>	12	46,2%
<i>Ganglioneurome</i>	1	3,8 %
<i>Non précisé</i>	13	50%

3. Bilan d'extension :

a. Tomodensitométrie thoraco-abdomino pelvienne (TAP):

Dans la présente étude, la TAP nous a permis de déceler les extensions locorégionales et générales suivantes :

- ❑ Envahissement locorégionale :
 - Un envahissement vasculaire chez 21 patients, soit 46,6% des cas.
 - Une extension endocanalaire chez 6 patients, soit 13,3% des cas.

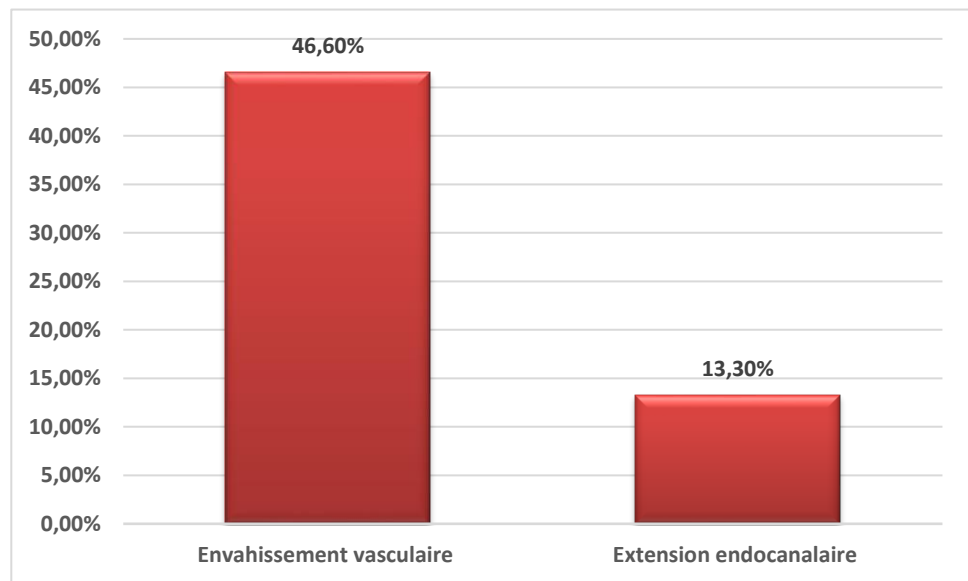


FIGURE 20: EXTENSION LOCOREGIONALE DES NEUROBLASTOMES.



FIGURE 21: IMAGES SCANOGRAPHIQUES ABDOMINALES MONTRANT L'ENGLOBELEMENT VASCULAIRE D'UNE MASSE RETROPERITONEALE GAUCHE.

❑ Métastases à distances :

- Métastases osseuses chez 18 patients, soit 40% des cas.
- Ganglionnaire chez 9 patients, soit 20% des cas.
- Métastases pulmonaires chez 6 patients, soit 13,3% des cas.

- Métastases hépatiques chez 4 patients, soit 8,9% des cas.
- Métastases orbitaires chez 2 patients, soit 4,4% des cas.

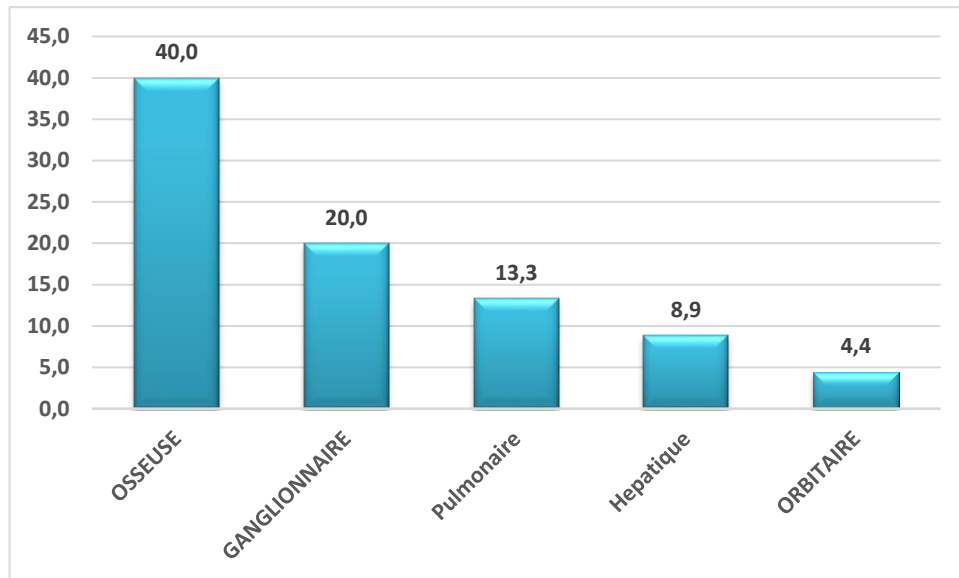


FIGURE 22: METASTASE A DISTANCE DES NEUROBLASTOMES.

b. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

La BOM a été faite chez 45 patients, soit 100% des cas, au niveau des deux crêtes droites et gauches (figure 27).

11 patients, soit 24,4% des cas, ont présenté une infiltration médullaire par des cellules tumorales neuroblastiques.

34 patients, soit 75,6% des cas, ont présenté une moelle réactionnelle riche sans infiltration tumorale.

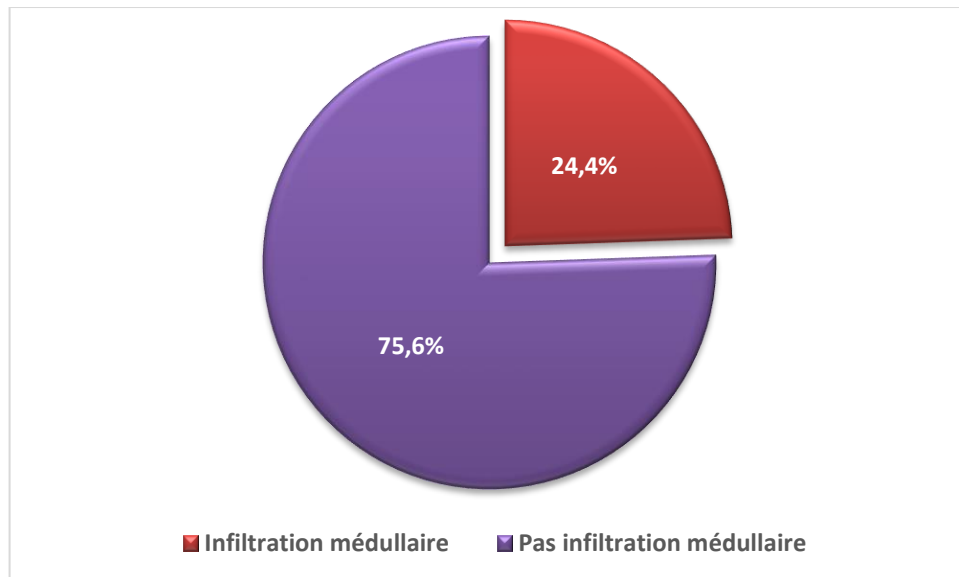


FIGURE 23: REPARTITION DES CAS SELON LES DONNEES DE LA BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE.

c. Myélogramme :

Le myélogramme a été réalisé chez tous les patients.

11 patients, soit 24,4% des cas, ont présenté une moelle osseuse avec une infiltration métastatique par des cellules de neuroblastes.

34 patients, soit 75,6% des cas, ont présenté une moelle riche avec absence d'infiltration métastatique.

d. Scintigraphie osseuse :

L'objectif spécifique de la scintigraphie osseuse a été de déceler l'extension métastatique osseuse. En effet, elle a été réalisée chez tous nos patients, soit 100% des cas. Elle a objectivé des métastases osseuses chez 18 patients, soit 40 % des cas.

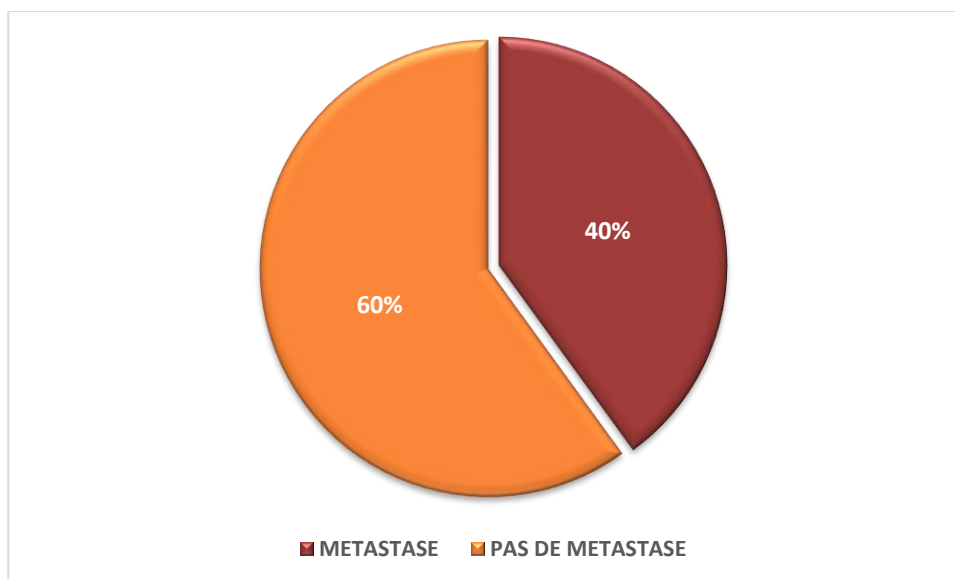


FIGURE 24 REPARTITION DES CAS SELON LES RESULTATS DE LA SCINTIGRAPHIE

e. IRM médullaire :

L'IRM médullaire a été réalisée spécialement en cas de suspicion d'une extension endocanaulaire. 6 patients, soit 13,3% des cas, ont bénéficié de cet examen qui a objectivé chez eux une tumeur en sablier (figure).

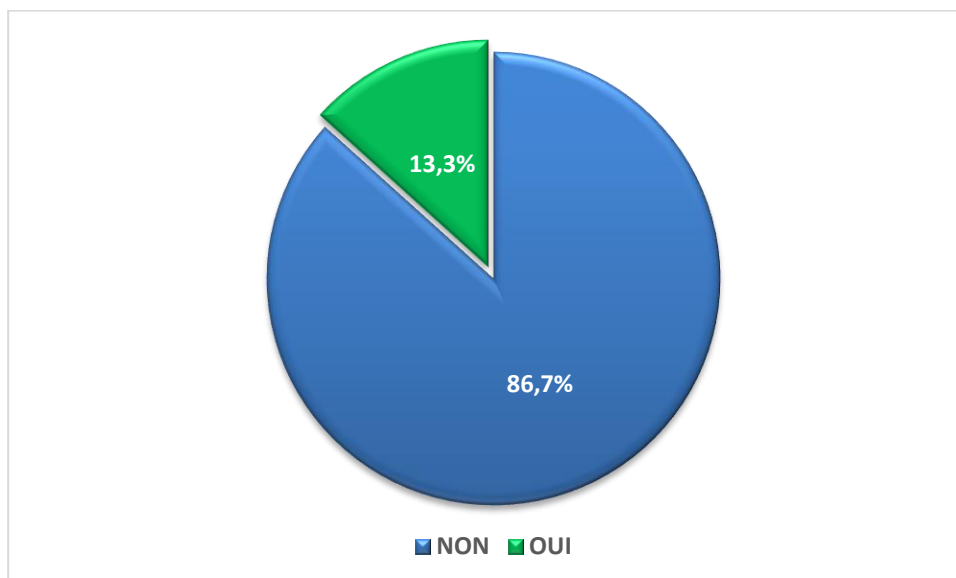


FIGURE 25 : REPARTITION DES CAS SELON LA REALISATION D'UNE IRM MEDULLAIRE

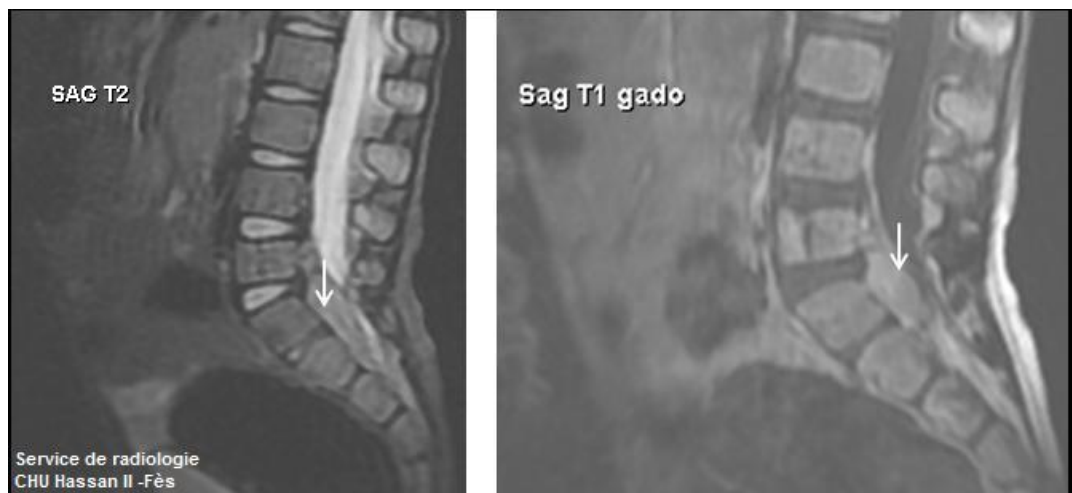


FIGURE 26: IMAGES IRM EN SEQUENCE SAGITTALE T2 ET T1 GADO MONTRANT UNE MASSE EPIDURALE ANTERIEURE EN REGARD DE S1-S2

4. Facteurs pronostiques :

a. Ferritinémie :

Le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez 39 patients. Celle-ci a varié entre 4,3 et 1728 ng/ml avec une moyenne de 483,7 ng/ml. Le taux de la ferritinémie a été élevé (≥ 92 ng/ml) chez 30 patients soit 76,9% des cas.

b. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez 45 patients et il a varié entre 195 et 3793 UI/L avec une moyenne de 965,4 UI/L. Le taux de LDH a été élevé (≥ 587 UI/L) chez 19 patients soit 47,5% des cas.

c. Amplification N-myc :

Dans notre série, l'amplification N-myc a été réalisée que chez 2 patients, soit 3,4% des cas, et dont le résultat a été en faveur d'une amplification inférieure à 10 copies.

d. Neuron specific enolase (NSE) :

Le dosage de la NSE n'a pas été réalisé, car il n'est pas disponible dans notre contexte.

V. LOCALISATIONS PRIMITIVES DE LA TUMEUR :

Au terme des bilans réalisés sus-décrits et des données de la clinique on déduit :

1. Localisations primaires :

Dans notre série, 41 patients (93,3%) ont présenté une localisation primitive unique du neuroblastome. Alors que 4 patients (6,7%) ont présenté une double localisation primitive à deux sites différents. Ils sont répartis comme suit (Figure) :

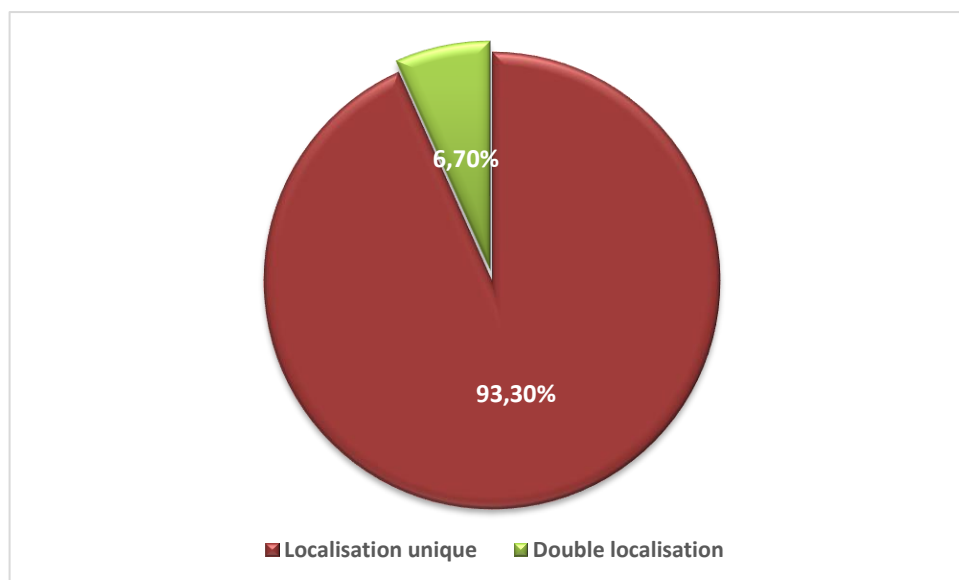


FIGURE 27: LOCALISATION PRIMITIVE DU NEUROBLASTOME.

Les neuroblastomes à une seule localisation ont siégé au niveau

:

- ❑ Surrénale gauche chez 14 patients, soit 34.1% des cas.
- ❑ Surrénale droite chez 8 patients, soit 19.5% des cas.
- ❑ Médiastin postérieur chez 6 patients, soit 14.6% des cas.

- ❑ En sablier chez 6 patients, soit 14.6% des cas.
- ❑ Pelvis chez 4 patients, soit 9.7% des cas.
- ❑ Para–vertébrale abdominale chez 2 patients, soit 4.8% des cas.
- ❑ Cervicale chez 1 patients, soit 2.4% des cas.

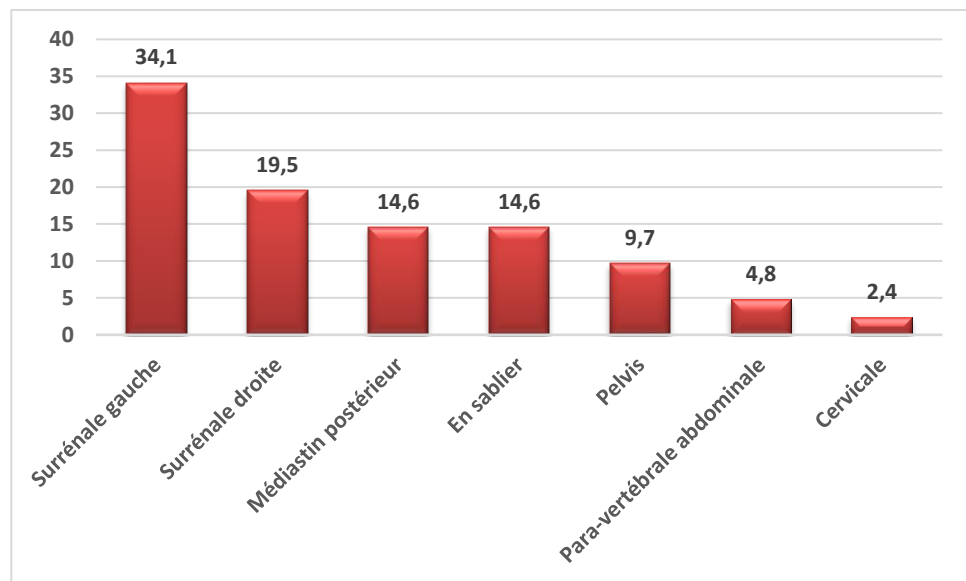


FIGURE 28: REPARTITION DES NEUROBLASTOMES A LOCALISATION UNIQUE

Les neuroblastomes à double localisation ont siégé au niveau :

- ❑ Surrénale droite+ surrénale gauche chez 1 patients (2,2%).
- ❑ Surrénale gauche+ pelvienne chez 1 patient (2,2%).
- ❑ Para–vertébrale abdominale + Surrénale gauche chez 1 patient (2,2%).
- ❑ Médiastin post + Surrénale gauche chez 1 patient (2,2%).

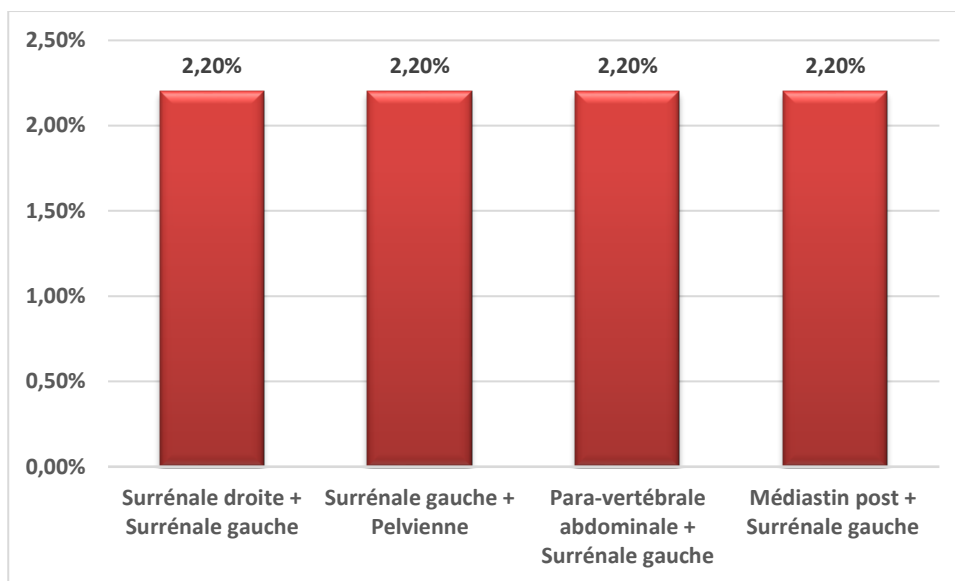


FIGURE 29:REPARTITION DES NEUROBLASTOMES A DOUBLE LOCALISATION

2. Localisations secondaires :

Parmi 45 patients atteints en neuroblastome, 25 patients ont été métastatiques au diagnostic, soit 55,6% des cas (figure 30) :

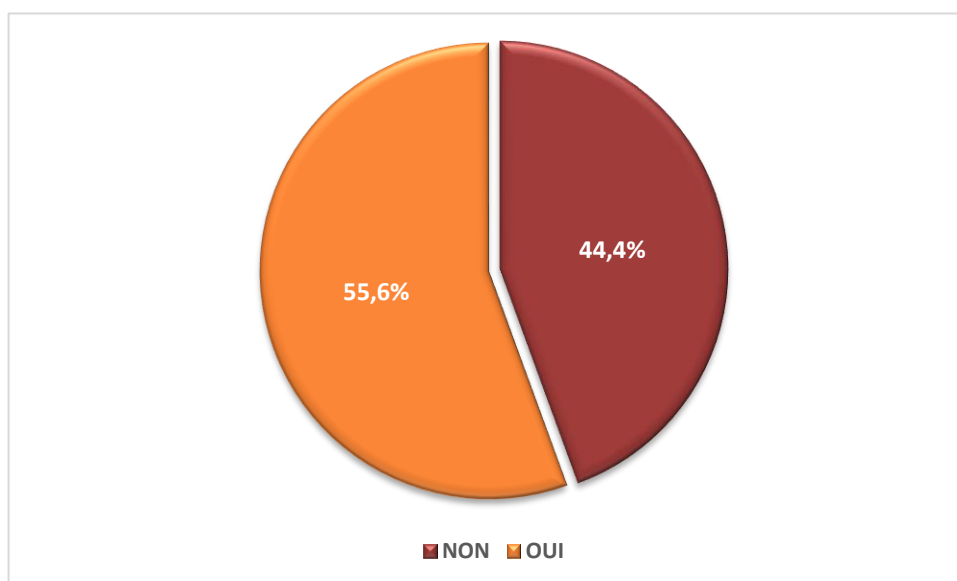


FIGURE 30: REPARTITION DES NEUROBLASTOME SELON LA PRESENCE DE METASTASE

Les métastases osseuses ont été présentes chez 18 patients, soit 40% des cas.

Les métastases médullaires ont été présentes chez 10 patients,

soit 22,2% des cas.

Les métastases ganglionnaires ont été présentes chez 9 patients, soit 20% des cas.

Les métastases pulmonaires ont été présentes chez 6 patients, soit 13,3% des cas.

Les métastases hépatiques ont été présentes chez 4 patients, soit 8,9% des cas.

Les métastases orbitaires ont été présentes chez 2 patients, soit 4,4% des cas.

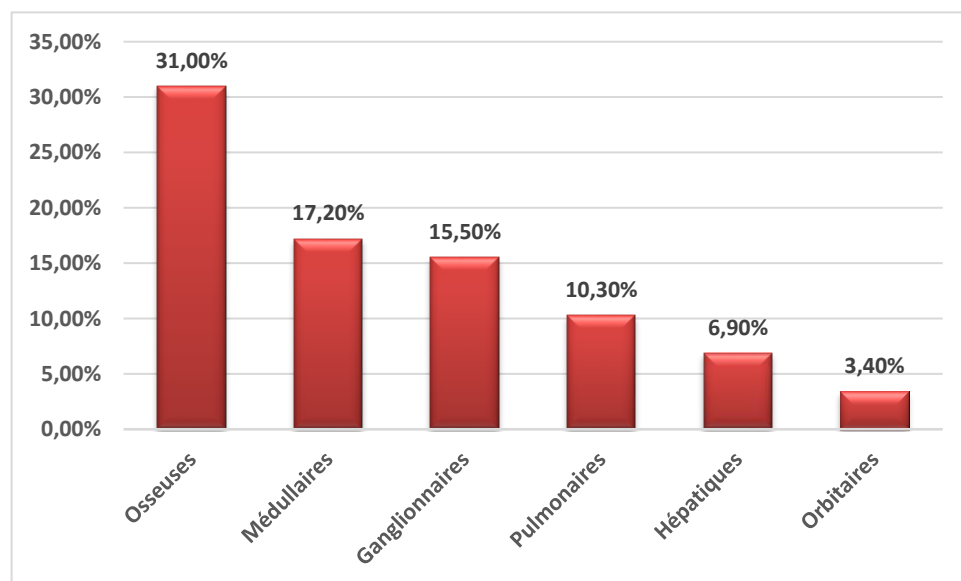


FIGURE 31: LOCALISATIONS DES METASTASES NEUROBLASTIQUES.

VI. CLASSIFICATION PRÉ-THÉRAPEUTIQUE :

Afin de mieux guider la prise en charge thérapeutique, nous avons divisé les patients atteints de neuroblastome en groupes de risques, et nous les avons classés selon la classification INSS en tenant compte des données cliniques, biologiques, radiologiques et

pathologiques de la tumeur.

1. Classification INSS :

Selon la classification INSS, nos patients ont été répartis en (tableau 7):

19 patients ont été classés stade IV, soit 42,2% des cas.

18 patients ont été classés stade III, soit 40% des cas.

4 patients ont été classés stade II, soit 8,9% des cas.

4 patients ont présenté un syndrome de Pepper (classe IVs), soit 8,9% des cas.

TABLEAU 3:REPARTITION DES PATIENTS SELON LES STADES DE LA CLASSIFICATION INSS

Classification INSS	Fréquence	Pourcentage
<i>Stade I</i>	0	0,0%
<i>Stade II</i>	4	8,9%
<i>Stade III</i>	18	40,0%
<i>Stade IV</i>	19	42,2%
<i>Stade IVs (syndrome de Pepper)</i>	4	8,9%

2. Groupe de risque :

Dans notre série, 28 patients ont été classés en groupe haut risque, soit 62,2% des cas. 17 patients ont été classés en groupe risque intermédiaire, soit 34,4% des cas (figure 31).

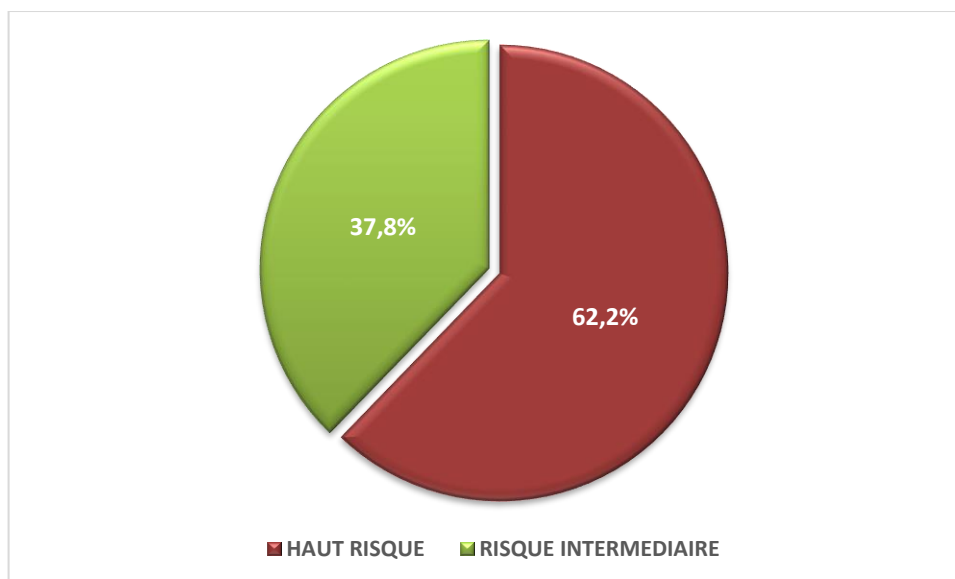


FIGURE 32:REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE NEUROBLASTOME EN FONCTION DES GROUPES DE RISQUE PRONOSTIQUES.

VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

1. Chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante a été administrée chez 40 patients soit 88,9% des cas.

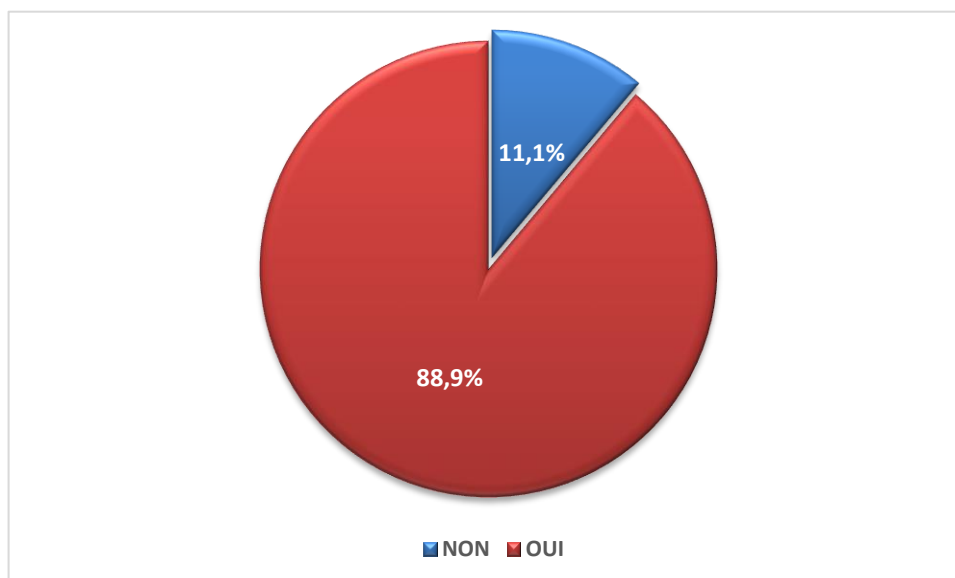


FIGURE 33: ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE

a. Délai entre le diagnostic et le début de la chimiothérapie :

Le délai entre le diagnostic et le début des cures de la

chimiothérapie variait entre 1 et 8 semaines avec une moyenne de 3,4 semaines.

b. Protocoles et nombres de cures :

15 patients, soit 34,5% des cas, ont été traités par le protocole SMOP-NBL1 alternant : CADO/CARBO-VP16.

Tous les patients ayant un neuroblastome haut risque ont été traités par le protocole HR-NBL-MA-2010 qui contient 5 cures alternant Ci/VP, VCA, I/VP, Ca/VP, Ci/VP. Il s'agit de 24 patients (50%) :

Un patient, soit 1,7% des cas, a été traité par 4 cures CADO.

TABLEAU 4: REPARTITION DES NEUROBLASTOMES SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE

Traitement	Fréquence	Pourcentage
Protocole SMOP-NBL1	15	37,5%
Protocole HR-NBL-MA-2010	24	60,0%
4 cures de CADO	1	2,5%

c. Durée de la chimiothérapie :

La durée de la chimiothérapie néo-adjuvante administrée a varié entre 2 semaines et 5 mois, avec une moyenne de 2,5 mois.

d. Toxicité de la chimiothérapie :

Les manifestations toxiques de la chimiothérapie ont été dominées par l'installation de neutropénie fébrile (Tableau 8).

Une neutropénie fébrile a été notée chez 31 patients, soit 58,6% des cas.

Une anémie est survenue chez 12 patients, soit 20,7% des cas.

Une infection respiratoire a été notée chez 6 patients, soit 10,3% des cas.

Une mucite a été observée chez 8 patients, soit 13,8% des cas.

Un syndrome hémorragique (purpura) a été noté chez 4 patients, soit 6,9% des cas.

Une pancytopénie a été notée chez 2 patients, soit 3,4% des cas.

Une thrombopénie a été notée chez 2 patients, soit 3,4% des cas.

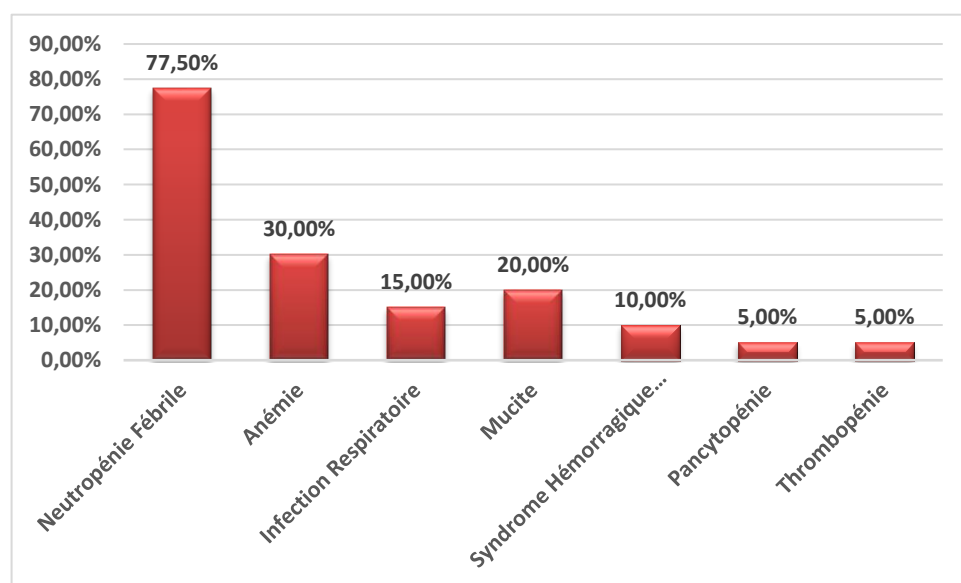


FIGURE 34: MANIFESTATIONS TOXIQUES DE LA CHIMIOThERAPIE

e. Evolution après traitement néo-adjuvant :

Dans la présente étude, en se basant sur une comparaison de la taille scannographique de la tumeur initiale avant et après administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante. La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante a été une très bonne rémission partielle

chez 7 patients, soit 17,5% des cas, partielle chez 26 patients soit 65% des cas, une stabilisation a été notée chez 6 patients, soit 15% des cas. Une progression a été notée chez 1 patients, soit 2,5% des cas. Aucune rémission complète n'a été objectivée.

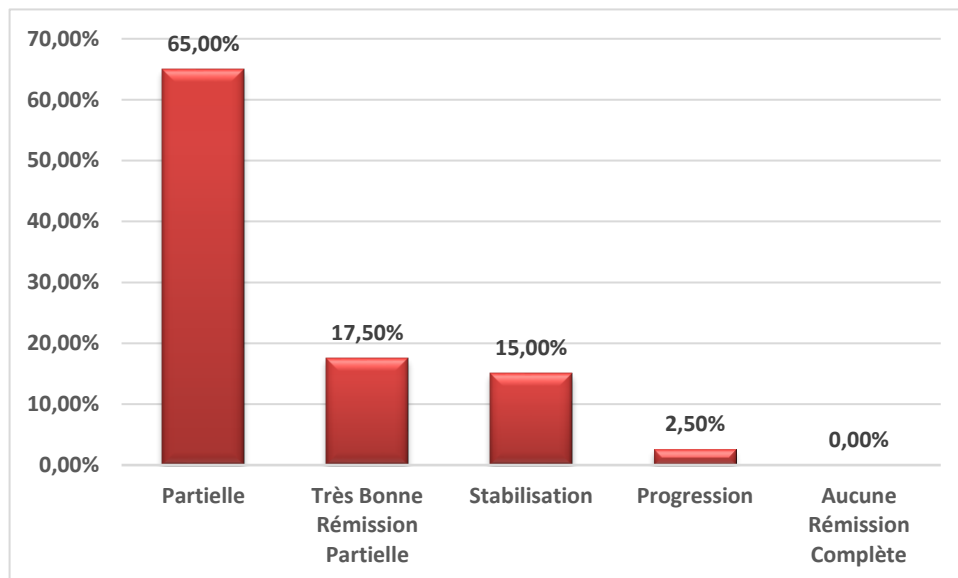


FIGURE 35: REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE

2. Traitement chirurgical :

Dans la présente série, tous nos patients soient 100% des cas, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. 40 patients (88,9%) ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante afin de réduire le volume tumoral. Alors que 5 patients (11,1%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale d'emblée.

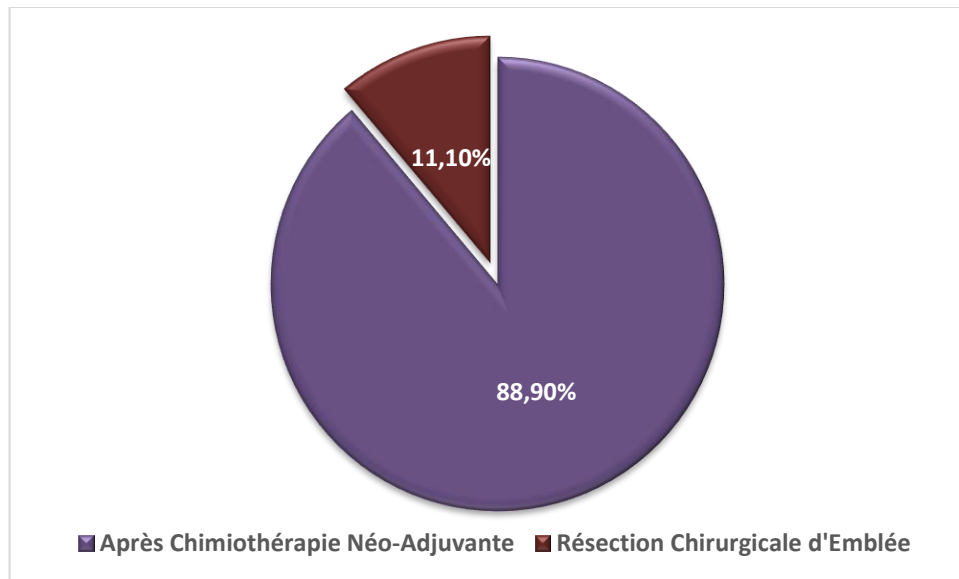


FIGURE 36: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

a. Délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie :

Il signifie le délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et l'acte chirurgical. Il a varié entre une semaine et 2 mois, avec une moyenne de 1 mois.

b. Préparation anesthésique et installation :

Tous les malades ont été opérés sous anesthésie générale. Chaque patient a bénéficié d'un :

- ☐ Monitoring : cardiaque, oxymétrie de pouls, brassard à tension automatique.
- ☐ Prise de deux voies veineuses périphériques.
- ☐ Pré remplissage et pré oxygénation.
- ☐ Induction.

❑ Intubation orotrachéale.

❑ Antibioprophylaxie

c. La voie d'abord :

Dans notre série, sur les 45 patients opérés, la majorité, soit 39 patients, ont été traités via une chirurgie ouverte, ce qui représente 86,7 % des interventions. Bien que 6 patients aient commencé par une cœlioscopie, qui constitue 13,3 % des opérations, 2 de ces interventions cœlioscopies, représentant 4,4 % du total, ont dû être converties en chirurgie ouverte.

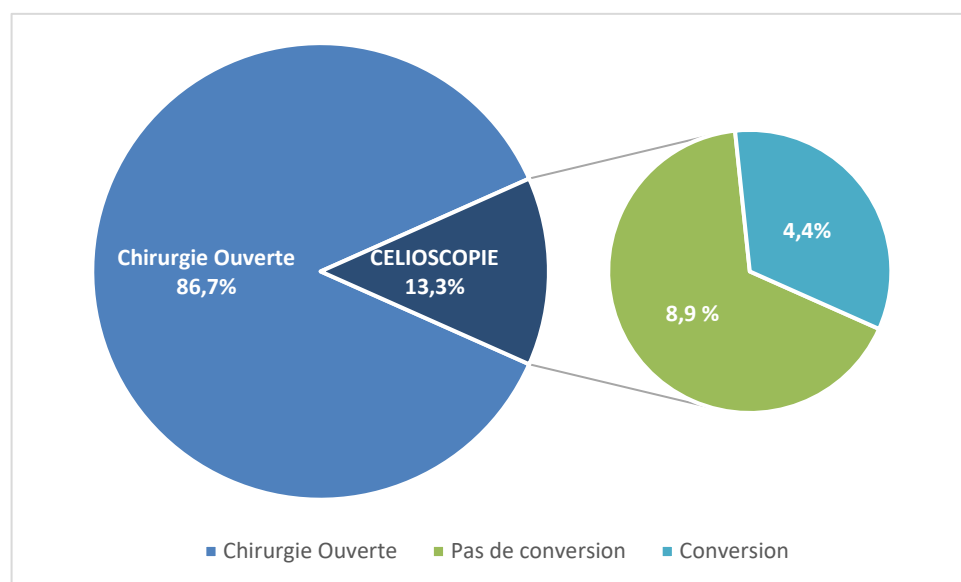


FIGURE 37: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA VOIE D'ABORD

d. Localisation de la masse tumorale

L'exploration chirurgicale a permis de déterminer que les lésions surrénaliennes sont prédominantes dans ce groupe de patients. Les lésions surrénaliennes gauches sont les plus courantes avec 18 cas (40 %), suivies par les lésions surrénaliennes droites avec 10 cas (22,2 %), le médiastin avec 8 cas (17,8 %), la localisation pelvienne et les

lésions en "sablier" avec 6 cas chacune (13,3 %), les lésions paravertébrales avec 2 cas (4,4 %), et enfin une lésion cervicale (2,2 %).

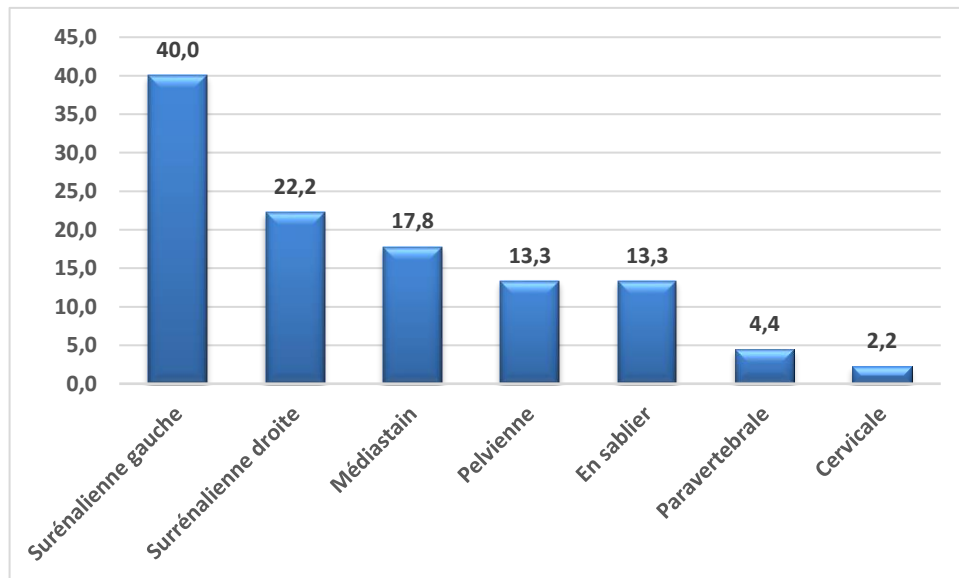


FIGURE 38: LOCALISATION DE LA MASSE TUMORALE

e. Geste associée :

Dans notre série, sur les 28 patients présentant une lésion surrénalienne, 9 ont subi une néphrectomie, soit 32,2 % des cas. Les 19 patients restants n'ont pas eu de néphrectomie, ce qui correspond à 67,8 % des patients.

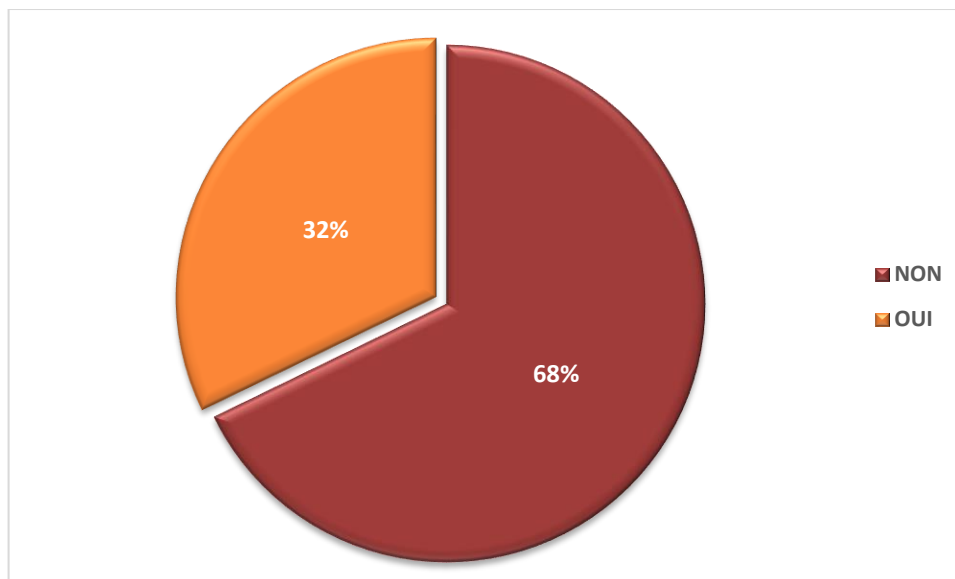


FIGURE 39: REPARTITION DES PATIENTS AVEC LESIONS SURRENALIENNES AYANT SUBI OU NON UNE NEPHRECTOMIE

f. Type d'exérèse :

Sur un total de 45 patients ayant subi une chirurgie pour neuroblastome, 35 patients ont eu une résection complète de la tumeur, ce qui correspond à 77,8 % des cas. 10 patients ont eu une résection incomplète, représentant 22,2 % des opérations.

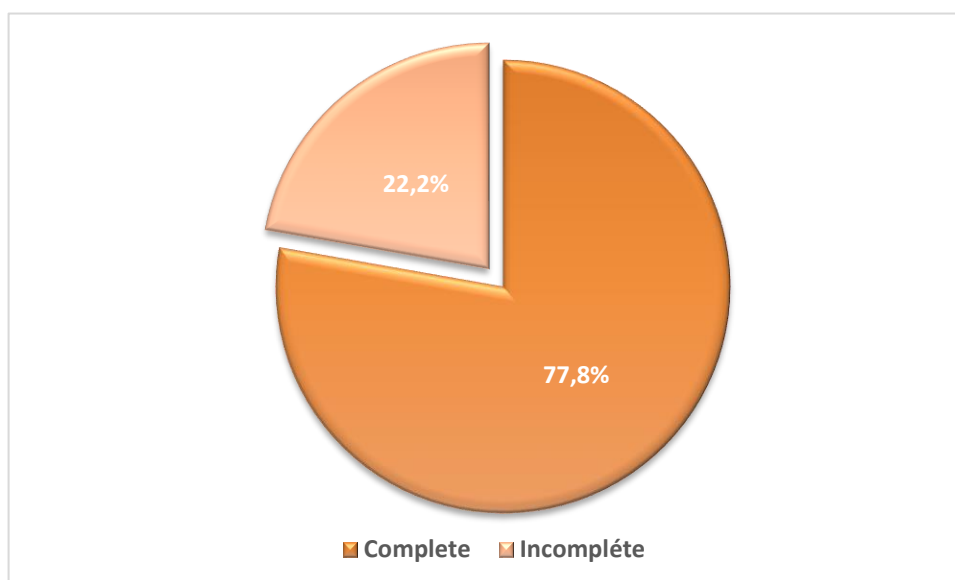


FIGURE 40: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'EXERESE

g. Résultats de l'anatomie-pathologique post-opératoire :

Après une analyse anatomopathologique de la pièce opératoire les types et les pronostics histologiques sont (tableau) :

TABLEAU 5: RESULTAT HISTOLOGIQUE DES PIECES OPERATOIRES

Types histologiques	Fréquence	Pourcentage
<i>Neuroblastome peu différencié</i>	28	70,0%
<i>Ganglio-neuroblastome mélangé</i>	7	17,5%
<i>Ganglio-neuroblastome nodulaire</i>	3	7,5%
<i>Non précisé</i>	7	17,5%

h. Classification post-opératoire :

Une évaluation scannographique a été réalisée chez tous les patients après l'acte chirurgical et a permis une classification post-opératoire :

- ❑ Un seul patient a été classé en PSI, représentant 2,2 % de cette série de cas.
- ❑ PSII a également concerné un seul patient, soit 2,2 %.
- ❑ Pour la catégorie PSIII, subdivisée en trois sous-catégories:
 - PSIIIa comprenait 9 patients, représentant 20,0 %.
 - PSIIIb a été attribué à 11 patients, ce qui constitue 24,4 % du total.
 - PSIIIc concernait 5 patients, soit 11,1 %.

- ❑ La majorité des patients, 18 au total, ont été classés en PSIV, ce qui correspond à 40,0 %.

TABLEAU 6: CLASSIFICATION POST OPERATOIRE

Classification post opératoire	Fréquence	Pourcentage
<i>PSI</i>	1	2,2%
<i>PSII</i>	1	2,2%
<i>PSIIIa</i>	9	20,0%
<i>PSIIIb</i>	11	24,4%
<i>PSIIIc</i>	5	11,1%
<i>PSIV</i>	18	40,0%

i. Complications :

Dans notre série, des complications post-opératoires ont été relevées comme suit : 2 patients ont souffert d'une occlusion sur bride, représentant 4,4 % des complications enregistrées. 1 patient a eu une brèche diaphragmatique, correspondant à 2,2 % des cas. Le bronchospasme a également été une complication pour 1 patient, soit également 2,2 %. La paralysie du nerf récurrent a été rapportée chez 1 patient, ce qui fait 2,2 % des complications notées.

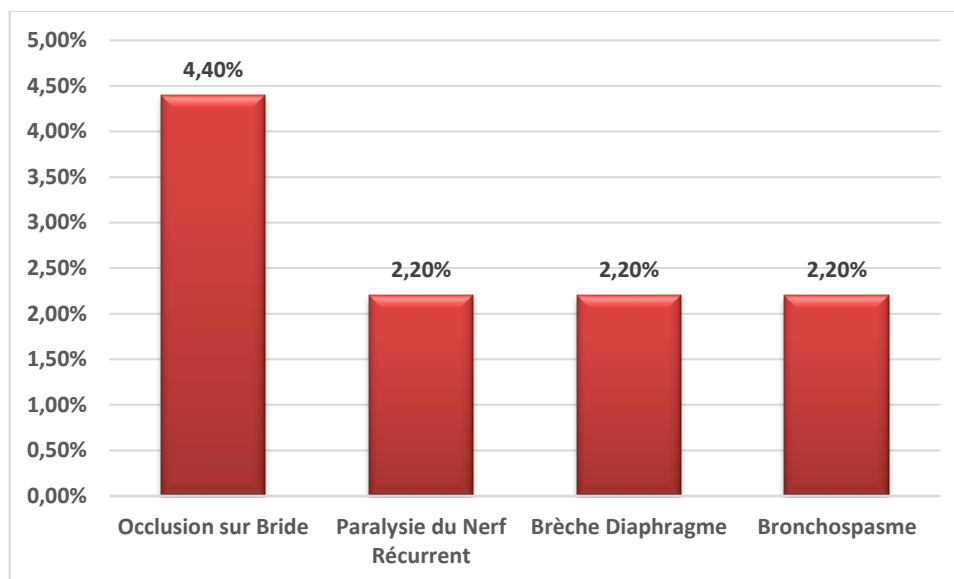


FIGURE 41: COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES

3. Chimiothérapie adjuvante

a. Protocole

Dans notre série, tous les 45 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, répartie de la manière suivante : 31 patients ont suivi le protocole SMOP-NBL1, soit 68,9 % des cas. 12 patients ont été traités selon le protocole HR-NBL-MA-2010, ce qui fait 26,7 % et 2 de nos patients ont reçu 2 cycles de CADO, représentant 4,4 % de l'ensemble des patients traités.

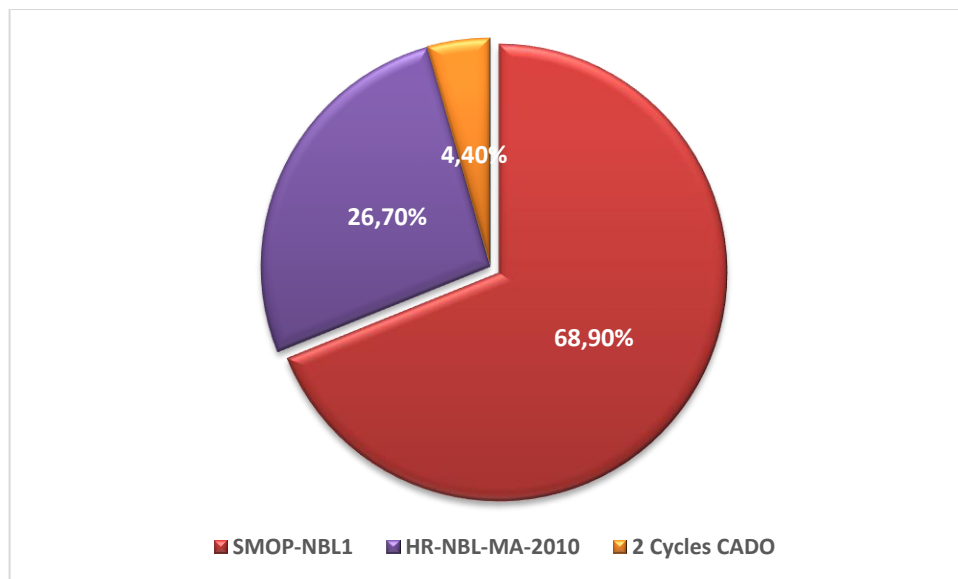


FIGURE 42: REPARTITION DES PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE

b. Réponse à la chimiothérapie adjuvante

24 patients ont atteint une rémission partielle après la chimiothérapie, ce qui correspond à 53,3 % des cas évalués. 12 patients ont connu une rémission complète, représentant 26,7 % de l'ensemble des patients et 9 patients ont présenté une progression de leur maladie, ce qui équivaut à 20,0 % des cas traités.

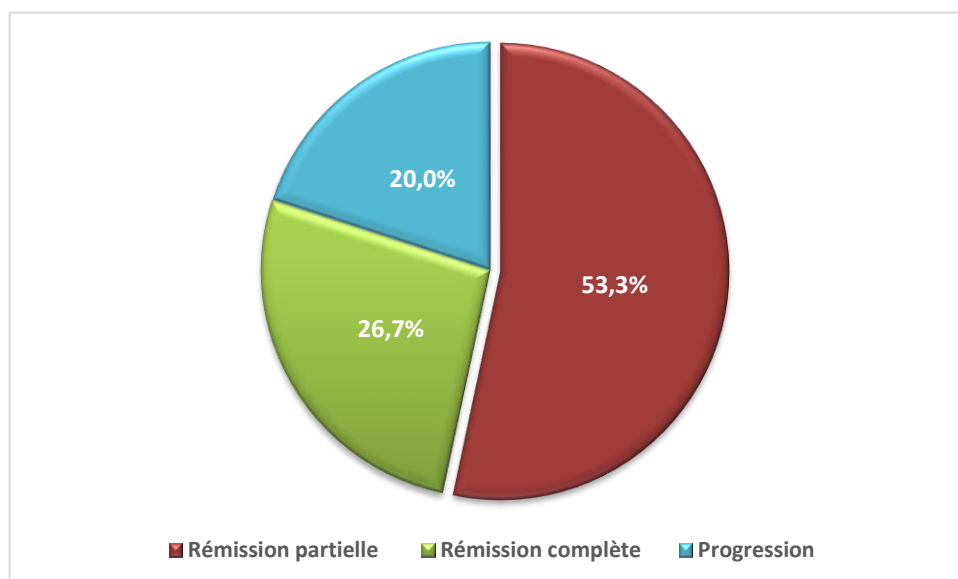


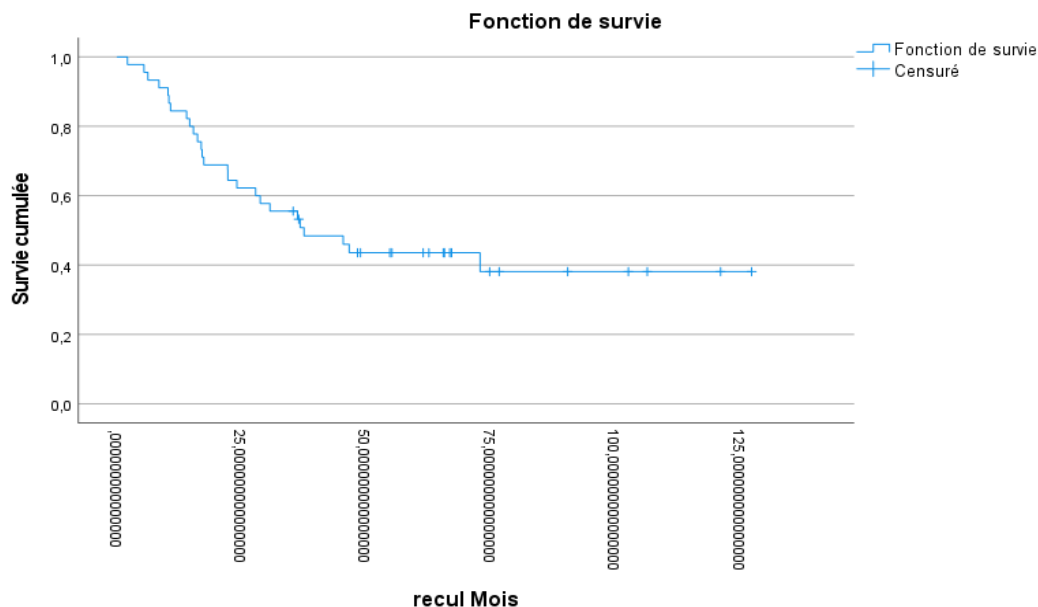
FIGURE 43: RESULTATS DE LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE

VIII. EVOLUTION

1. Survie globale

Parmi nos 45 patients, 26 sont décédés, ce qui correspond à un taux de survie de 42,2%.

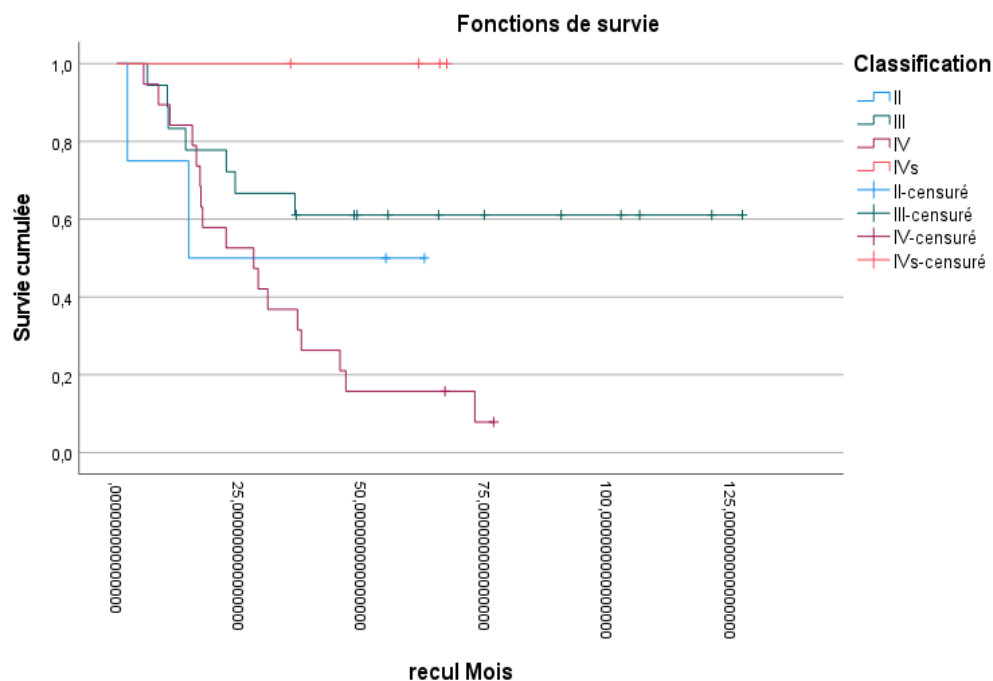
L'analyse de survie globale indique une survie moyenne de 64,4 mois, soit approximativement 5 ans et 4 mois. Par ailleurs, le taux de survie à cinq ans a été estimé à 43,6 %.



2. Survie en fonction du stade

La survie à 5 ans des enfants atteints de neuroblastome varie significativement avec le stade de la maladie au moment du diagnostic, conformément à la classification INSS. Les taux de survie à 5 ans étaient de 100% pour les enfants au stade IVs, 50% pour les enfants au stade II, 61,1% pour ceux au stade III et seulement à 10,5% pour les enfants au stade IV. Ces résultats indiquent que les enfants classés stade IV avaient une survie nettement inférieure à celles des

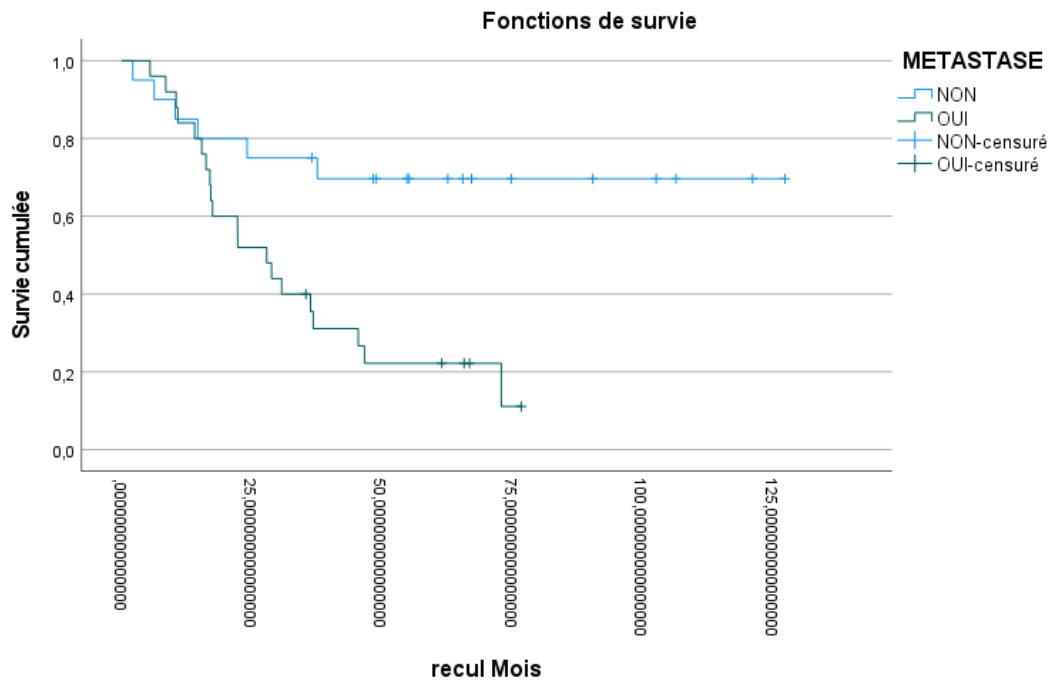
enfants des autres. Cette différence était statistiquement significative, avec une valeur p de 0,012.



3. Survie en fonction des métastases

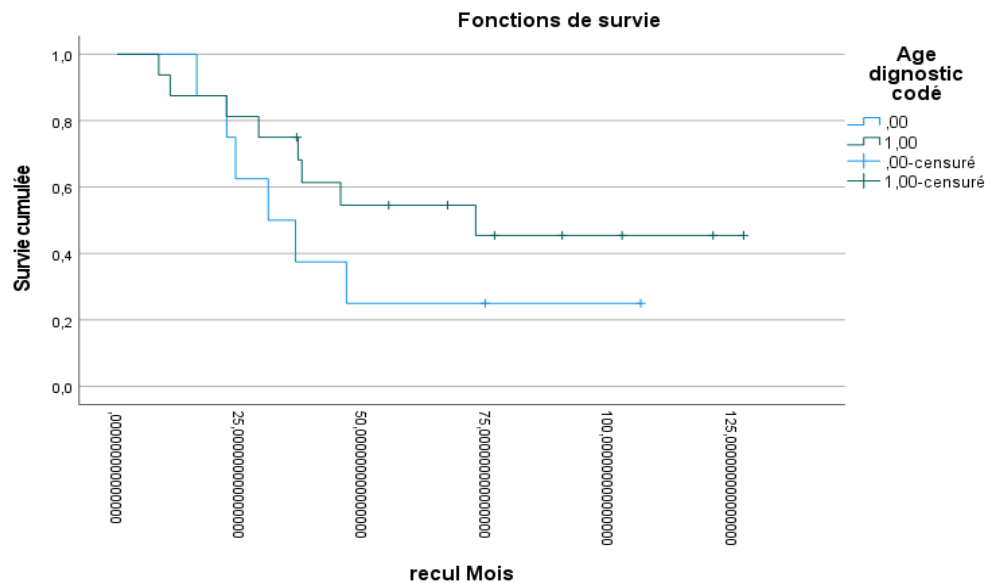
La survie moyenne était statistiquement plus longue chez les patients sans métastases par rapport à ceux présentant des métastases (93,46 mois soit presque 7 ans et 9 mois Vs 34,43 mois soit environ 2 ans et 10 mois successivement), avec une valeur p de 0,002.

Le taux de survie à 5 ans était aussi plus long chez les enfants sans métastases par rapport à ceux avec métastases (70% Vs 20%).



4. Survie en fonction de l'âge de diagnostic

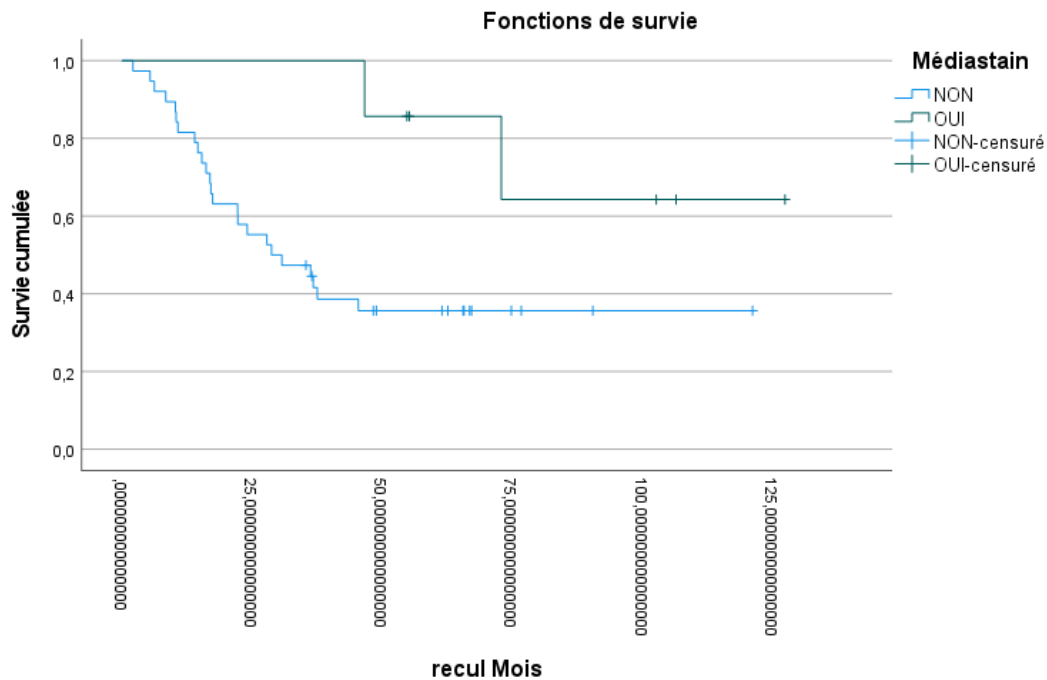
La survie était plus longue chez les patients âgés de moins d'un an au moment du diagnostic par rapport à ceux plus âgés (91,26 Vs 52,06 mois), avec un taux de survie à 5 ans estimé à 69,2% Vs 31,3% successivement. Cette différence bien que présente mais elle n'était pas statistiquement significative.



5. Survie en fonction de la localisation

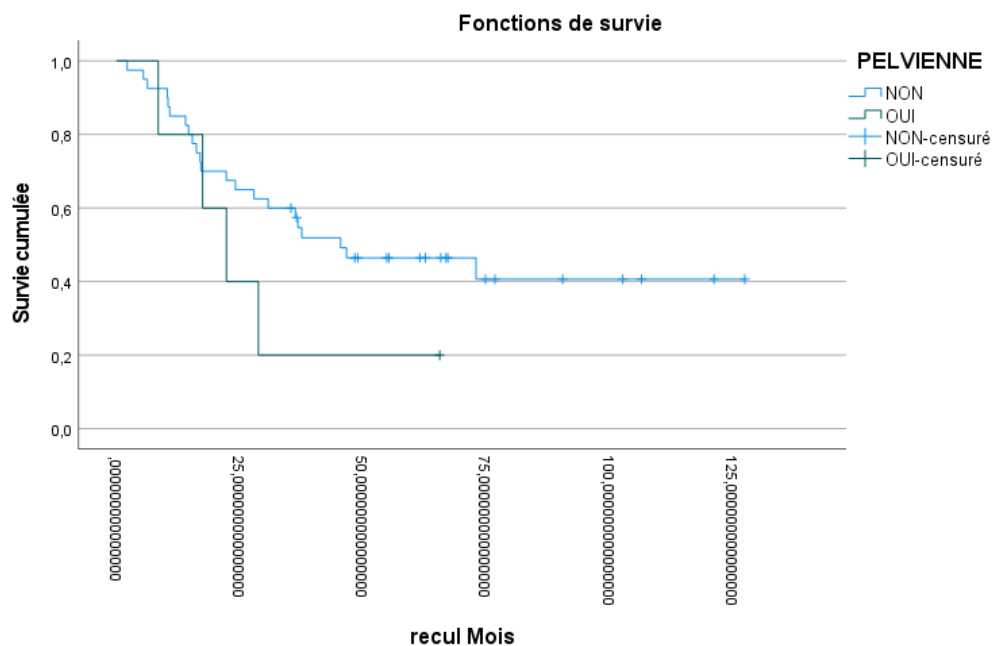
a. Localisation médiastinale

Dans notre étude, les tumeurs médiastinales avaient un meilleur pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 85,7%, contre 35,7% pour les tumeurs non médiastinales. Toutefois, il convient de noter que la survie moyenne était de 104 mois et 56,1 mois chez les enfants ayant une localisation médiastinale et non médiastinale successivement. Cette différence était statistiquement significative avec une valeur p de 0,049.



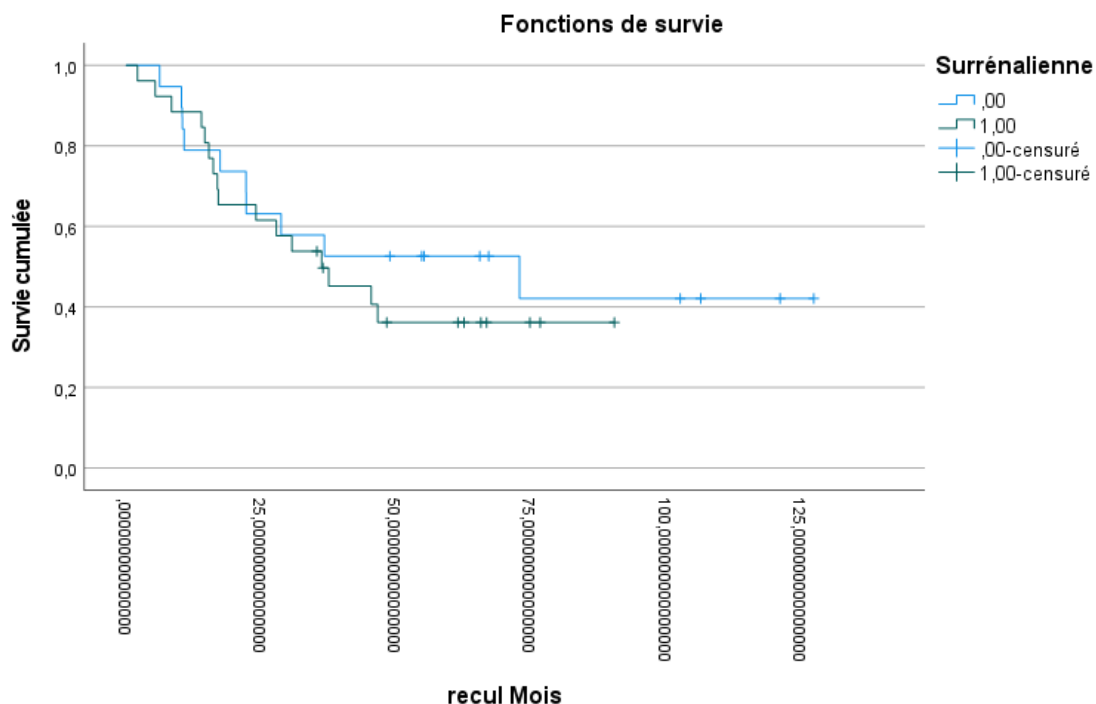
b. Localisation pelvienne

La survie des patients atteints de neuroblastome à localisation pelvienne était moins favorable que celle des patients avec des tumeurs non pelviennes, présentant une survie moyenne de 28,4 mois contre 67,51 mois, respectivement. De plus, le taux de survie à 5 ans pour les tumeurs à localisation pelvienne était nettement inférieur (20%) par rapport à celui des localisations non pelviennes (46,5%). Néanmoins, la différence observée n'était pas statistiquement significative, avec une valeur p de 0,219.



c. Localisation surrénalienne

Les patients atteints de neuroblastome avec des tumeurs localisées au niveau de la surrénale avaient une survie moyenne de 47,37 mois et un taux de survie à 5 ans d'environ 36,1%. En comparaison, les patients avec des tumeurs non surrénaliennes ont une survie moyenne supérieure à 69,89 mois, avec un taux de survie à 5 ans d'environ 52,6%. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,504$).

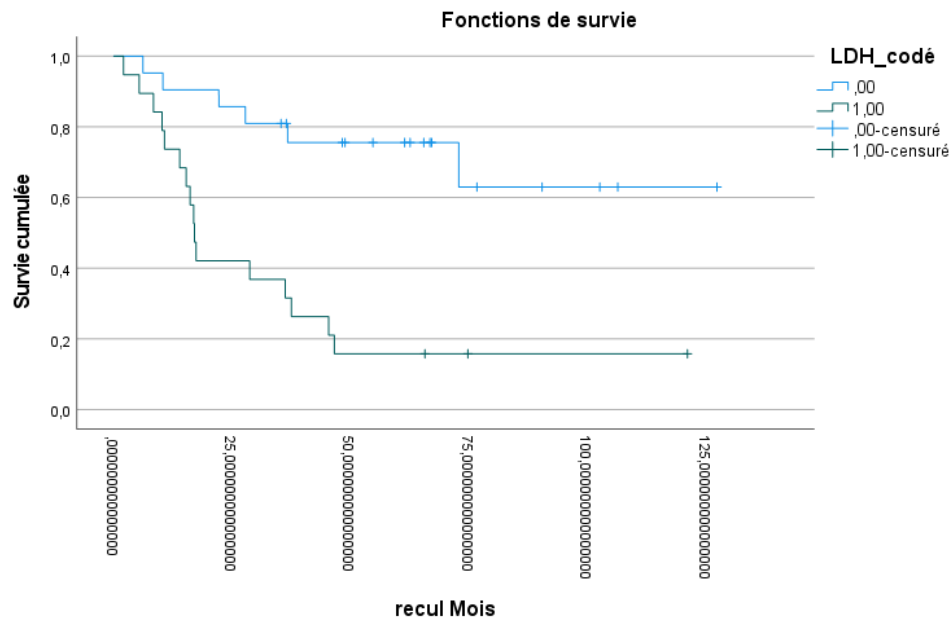


6. Survie en fonction de la LDH

Notre étude montre que les patients atteints de neuroblastome avec un taux bas de LDH ont un meilleur pronostic par rapport à ceux ayant un taux élevé de LDH.

Pour les patients ayant un taux de LDH bas (< 750 UI/L), la survie moyenne était de 94,42 mois et la survie à 5 ans à 75,6%. Alors que pour les patients avec un taux de LDH élevé (≥ 750 UI/L), la survie moyenne était à 36,34 mois avec un taux de survie à 5 ans estimé à environ 15,8%.

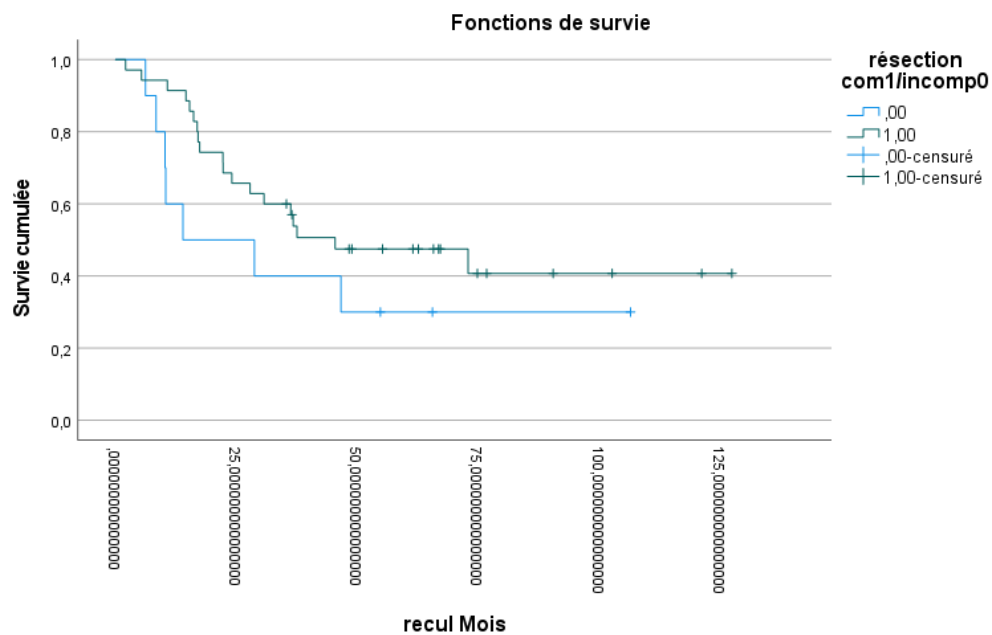
La différence de survie entre les deux groupes, en fonction du taux de LDH, était statistiquement significative, avec une valeur p de $< 0,0001$.



7. Survie en fonction de l'exérèse

L'analyse des données indique que les patients chez qui une résection complète du neuroblastome a été réalisée ont une meilleure survie que ceux avec une résection incomplète. La survie moyenne après résection complète était de 67,59 mois, tandis que les patients avec une résection incomplète avaient une survie moyenne de 43,7 mois.

Le taux de survie à 5 ans diffère également : environ 45,7% pour la résection complète comparativement à environ 30% pour la résection incomplète. Cependant, malgré ces différences apparentes dans les résultats de survie, la différence n'était pas statistiquement significative, avec une valeur p de 0,203.



DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de faire le point sur le pronostic des enfants traités chirurgicalement pour un neuroblastome dans le service de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II de Fes.

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence :

Le neuroblastome est l'une des tumeurs solides extra-crâniennes les plus courantes chez les enfants. Il représente environ 7 à 10 % des tumeurs (47-49).

Dans les pays développés, la fréquence du neuroblastome est relativement plus élevée. Elle représente 14,3% des cas en Suède, 7% des cas en Europe et 7,6% des cas au Japon (50-52).

Une enquête Africaine a montré que l'incidence moyenne du neuroblastome est de 10 cas par an par centre d'oncologie pédiatrique en Afrique subsaharienne (53). Ce chiffre était probablement sous-estimé à cause du manque d'assurance maladie, l'accès difficile aux services de santé pour les populations des zones reculées, la pauvreté et le recours à la médecine traditionnelle, qui font que de nombreux patients atteints de cancer ne parviennent pas aux centres d'oncologie pédiatrique (54).

Au Maroc, le neuroblastome vient en quatrième position après les leucémies, les lymphomes et les néphroblastomes. Il représente près de 8% de l'activité de l'Unité d'Hémo-Oncologie pédiatrique de Rabat (55).

Dans notre étude, nous avons collecté 45 patients atteints de neuroblastome sur une période de 10 ans, ce qui représente une moyenne de 4,5% cas par an. Ce chiffre sous-estime le nombre d'enfants suivis pour neuroblastome au CHU Hassan II de Fès, car il ne représente que les patients opérés chirurgicalement.

2. Age du diagnostic

Le neuroblastome est souvent diagnostiqué chez les enfants de moins de 5 ans, et présente une incidence spécialement élevée chez les nourrissons (56). Cette fréquence élevée chez les très jeunes enfants s'explique par l'origine embryologique du neuroblastome, qui dérive de cellules de la crête neurale en cours de différenciation au cours de la petite enfance (56).

Notre étude a révélé un âge moyen de diagnostic autour de 33 mois. Cependant, seulement 28,9 % de nos patients avaient moins d'un an, ce qui pourrait être attribué aux critères d'inclusion de notre série, se limitant aux cas nécessitant un traitement chirurgical, tout en sachant que chez les enfants de moins de 1 an, le neuroblastome peut régresser spontanément et nécessite le plus souvent une simple surveillance et donc la probabilité du traitement chirurgical est plus faible par rapport aux enfants plus âgés.

3. Sexe

Différentes études ont rapporté une légère prédominance masculine du neuroblastome, avec un sex-ratio G/F de 1,1 en Danemark (57), 1,2 en USA (58), 1,3 en Turquie (59) et 1,5 en Arabie

Saoudite (60). Par contre, en Afrique de Sud une prédominance féminine a été observé (sex-ratio = 0,9) (61). Nos résultats concordant avec ceux rapportés en Afrique puisque 53,3% nos patients étaient de sexe féminin, avec un sex-ratio G/F de 0,9.

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

1. DUREE D'EVOLUTION DES SYMPTOMES :

En raison de la grande variabilité de sa présentation, les signes et symptômes cliniques lors de la présentation peuvent aller d'une masse palpable bénigne avec distension à une maladie grave due à une propagation tumorale importante (62).

Dans le cadre de notre recherche, nous avons constaté que la durée moyenne entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de neuroblastome était de 1,8 mois. Notamment, 64% des patients ont consulté dans les deux mois suivant l'émergence des symptômes. Ces résultats indiquent un intervalle diagnostique assez réduit par rapport à celui mentionné dans d'autres études internationales. En effet, des recherches variées ont rapporté des périodes différentes quant à l'évolution des symptômes pré-diagnostiques du neuroblastome. Par exemple, une étude multicentrique effectuée en Afrique avec un échantillon de 73 patients a montré une médiane de 2,5 mois avant le diagnostic(53). Contrastant avec cette donnée, une étude aux États-Unis sur 173 enfants a indiqué un intervalle médian de 21 jours(63), tandis qu'une analyse menée au Mexique sur 58 sujets a révélé une médiane de 26

jours avant la consultation(64). Les disparités observées dans ces durées pourraient s'expliquer par plusieurs facteurs :

- ❑ Connaissance clinique : le degré de familiarité avec les manifestations du neuroblastome chez les généralistes et les pédiatres peut fortement influencer la précocité du diagnostic.
- ❑ Accès aux soins : la facilité d'accès aux établissements de santé et la disponibilité d'outils diagnostiques, tels que l'échographie et la tomodensitométrie, peuvent accélérer la confirmation diagnostique.
- ❑ Ambiguïté symptomatique : la caractéristique souvent non spécifique des signes du neuroblastome, en particulier dans les stades initiaux de la maladie, peut entraver une identification rapide et précise.
- ❑ Positionnement de la tumeur : une tumeur située dans l'abdomen peut rester non symptomatique pendant un temps prolongé en raison de sa localisation profonde, ce qui peut conduire à un retard dans le diagnostic

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Notre étude, en accord avec la littérature, a montré que les symptômes abdominaux (douleurs et distension) sont les motifs de consultation les plus fréquents pour le neuroblastome, reflétant la prédominance des localisations abdominales de la tumeur(65,66). Des

symptômes neurologiques et le syndrome de Hutchinson, caractéristiques des métastases, sont également fréquemment rapportés(67,68). Cependant, notre série a révélé une proportion plus élevée de patients consultant pour des douleurs osseuses(66,68), suggérant une possible spécificité de notre population ou une meilleure sensibilisation à ce symptôme. La diversité des motifs de consultation souligne l'importance d'une approche diagnostique rigoureuse et d'une collaboration multidisciplinaire pour le neuroblastome.

3. SIGNES PHYSIQUES :

L'examen physique, en complément des examens paracliniques, joue un rôle essentiel dans l'évaluation des patients suspectés de neuroblastome, permettant d'identifier des signes évocateurs de la maladie et de son extension. Notre étude a révélé une variété de signes physiques, reflétant la diversité des présentations cliniques du neuroblastome, et corrobore les données de la littérature sur ce sujet.

a. Signes généraux :

L'examen physique des patients atteints de neuroblastome révèle souvent des signes généraux reflétant l'impact systémique de la maladie. Les signes généraux Comprennent :

Le syndrome fébrile, présent chez 22,2% de nos patients, est un signe fréquent, souvent non spécifique, pouvant être lié à l'hypermétabolisme tumoral ou à la présence de nécrose tumorale. Cette observation est en accord avec les études antérieures, qui

rapportent une fréquence de fièvre allant de 30,4% à 62,1%(66,68,69). L'altération de l'état général, observée chez 20% de nos patients, témoigne également de l'impact systémique de la maladie, en particulier dans les formes métastatiques ou avancées. La littérature rapporte des fréquences similaires d'altération de l'état général, allant de 12,1% à 41,3% (66,68,69).

L'hypertension artérielle, présente chez 6,4% de nos patients, est un signe moins fréquent, mais pouvant être révélateur d'une compression de l'artère rénale par la tumeur ou d'une sécrétion de catécholamines. La littérature confirme que l'hypertension artérielle est moins fréquente que les symptômes abdominaux ou neurologiques dans le neuroblastome (66).

Enfin, la dysmorphie faciale et l'ictère sont des signes rares observés dans notre série, pouvant être associés à des syndromes génétiques sous-jacents ou à une atteinte hépatique.

b. Signes abdominaux :

La palpation d'une masse abdominale (60%) demeure un signe cardinal du neuroblastome, confirmant la prédominance des localisations abdominales de la tumeur primaire, comme le rapportent de nombreuses études(66,68–70) . La distribution topographique des masses observées dans notre série, avec une prépondérance au flanc gauche (33,3%), suivi de l'hypochondre droit (25,9%) et de l'hypochondre gauche (18,5%), concorde avec les données publiées. Cette localisation préférentielle s'explique par l'origine embryonnaire

du neuroblastome, dérivant des cellules de la crête neurale qui migrent vers les ganglions sympathiques et la médullosurrénale, situés principalement dans l'abdomen.

La distension abdominale (24,4%) est souvent associée à une masse abdominale volumineuse ou à des métastases hépatiques, notamment dans le contexte du syndrome de Pepper, caractérisé par une hépatomégalie massive chez le nourrisson (71).

L'hépatomégalie et la splénomégalie, bien que moins fréquentes (4,4% et 6,7%, respectivement), peuvent également être des signes d'atteinte hépatique ou splénique par des métastases(71). Un globe vésical, observé chez un patient de notre série, peut indiquer une compression de la vessie par la tumeur, en particulier dans les localisations pelviennes(66,69).

c. Signes neurologiques :

Les signes neurologiques, tels que les déficits moteurs (6,7%) et les anomalies des réflexes ostéotendineux (4,4%), observés dans notre étude, sont évocateurs d'une compression médullaire souvent associée aux neuroblastomes en sablier (72–74). Ces observations soulignent l'importance d'une évaluation neurologique rigoureuse pour identifier cette complication potentiellement grave et guider la prise en charge thérapeutique.

d. Signes pleuropulmonaires :

L'examen pleuropulmonaire permet d'identifier les signes d'atteinte thoracique, fréquente dans le neuroblastome, et de ses

complications. Dans notre série, la détresse respiratoire (8,9%) était le signe le plus courant, pouvant indiquer une compression des voies respiratoires, des métastases pulmonaires ou un épanchement pleural. La présence d'une masse pariétale (2,2%) ou d'un épanchement liquidien (2,2%) renforce la suspicion d'une atteinte thoracique. Ces observations sont cohérentes avec la littérature qui rapporte des fréquences variables de symptômes respiratoires dans le neuroblastome (65,66,72,75). L'examen pleuro-pulmonaire est donc crucial pour orienter les investigations complémentaires et assurer une prise en charge rapide des complications respiratoires.

e. Examen Ophtalmologique

Bien que moins fréquents, les signes ophtalmologiques peuvent révéler une extension métastatique ou une atteinte cervicale dans le neuroblastome. L'exophtalmie (4,4%), signe cardinal du syndrome de Hutchinson, témoigne de métastases orbitaires (68,69). Le syndrome de Claude Bernard-Horner (2,2%) peut indiquer une atteinte de la chaîne sympathique cervicale, souvent associée à une localisation cervicale de la tumeur(76). Ces signes nécessitent une évaluation approfondie pour guider la prise en charge.

f. Examen de l'appareil locomoteur

Les douleurs osseuses à la palpation (22,2%) et la boiterie (6,7%) observées dans notre étude sont des signes évocateurs de métastases osseuses, fréquentes dans le neuroblastome (1,77). L'examen de l'appareil locomoteur est donc crucial pour identifier l'atteinte osseuse

et orienter les investigations complémentaires nécessaires au diagnostic et à la prise en charge de ces métastases.

g. Examen des aires ganglionnaires

L'examen des aires ganglionnaires a révélé la présence d'adénopathies périphériques chez 33,3% de nos patients, principalement au niveau inguinal et cervical. Cette observation concorde avec la littérature(74,78), soulignant l'importance de l'évaluation ganglionnaire pour identifier l'extension lymphatique du neuroblastome.

III. DEMARCHE DIAGNOSTIC

Le bilan diagnostique du neuroblastome chez l'enfant représente une suite d'évaluations cliniques, destiné à confirmer la présence de la tumeur, de déterminer son stade et de caractériser sa biologie. Ce processus est crucial pour élaborer une stratégie thérapeutique adéquate. Elle permet aussi d'orienter la cytoponction ou la biopsie à l'aiguille notamment si la tumeur est d'emblée inopérable ou déjà métastatique.

1. Bilan radiologique

a. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est le premier examen réalisé en cas de point d'appel thoracique.

En présence d'un élargissement médiastinal, l'examen permet principalement d'identifier et de localiser la masse, qui siège typiquement dans le médiastin postérieur. Cet examen peut

également s'avérer utile dans la détection des anomalies vertébrales (79,80). Il peut objectiver un élargissement d'un espace inter-pédiculaire sur le rachis évocateur d'une extension en sablier ou un tassement vertébral. La radiographie du thorax peut aussi objectiver des atteintes osseuses ostéolytiques sous forme d'un amincissement des arcs postérieurs des côtes, ou encore des métastases pulmonaires qui sont exceptionnelles lors du diagnostic (79,80).

Cet examen montre parfois, en cas d'un neuroblastome abdominal étendu à l'espace infra-médiastinal postérieur, le déplacement d'une ligne para-médiastinale (syndrome de l'iceberg) (79,80).

Dans notre étude, la radiographie thoracique a été réalisée chez tous les patients et a mis en évidence une localisation postérieure chez 14,8% des patients et une ostéolyse chez 2,2% des cas.

b. Echographie

L'échographie est souvent la modalité de première intention pour détecter le neuroblastome, en particulier lorsqu'il est localisé dans le cou, l'abdomen ou le bassin. Elle offre l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Son caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours du traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie (81).

Le neuroblastome à l'échographie montre une masse hétérogène avec une vascularisation interne. Il existe souvent des

zones de nécrose qui apparaissent comme des régions de faible échogénicité (82). Des calcifications internes et une enveloppe des vaisseaux permettent aussi de suggérer un neuroblastome. une lymphadénopathie volumineuse est souvent observée souvent (81).

L'échographie garde tout son intérêt pour l'étude des localisations hépatiques (83,84).

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée chez 75,7% des patients et a permis de mettre en évidence des masses tissulaires abdominales chez 57,7% des cas.

c. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM occupe une place centrale dans le diagnostic du neuroblastome grâce à sa capacité à fournir des images détaillées des structures internes de l'organisme (81). La tumeur est généralement hétérogène avec des calcifications observées dans 80 à 90 % des cas. Les zones de nécrose sont de faible atténuation (82).

La morphologie du neuroblastome est souvent révélatrice. La tumeur a tendance à s'insérer sous l'aorte et à la soulever de la colonne vertébrale. Elle peut englober les vaisseaux adjacents, entraînant potentiellement leur compression. Bien que les organes voisins soient généralement refoulés plutôt qu'envahis, les neuroblastomes plus agressifs peuvent parfois infiltrer directement des structures telles que le muscle psoas ou le rein. Cette invasion peut compliquer le diagnostic différentiel entre neuroblastome et tumeur de Wilms,

notamment lorsque la délimitation de la masse primaire est moins distincte. Une hypertrophie des ganglions lymphatiques est souvent présente (82).

La TDM garde toute son importance dans le diagnostic et l'étude de l'extension du neuroblastome chez l'enfant, en fournissant des images de haute résolution qui permettent une évaluation précise de la taille de la tumeur, de son infiltration dans les tissus environnants et de la présence de métastases éventuelles.

Dans notre étude, la TDM a été utilisée systématiquement pour évaluer l'extension anatomique des tumeurs neuroblastiques, pour détecter les métastases et aider à la planification chirurgicale.

d. IRM

L'IRM est une excellente modalité radiologique, grâce à ses images intrinsèquement contrastées et sans rayonnement et de sa capacité à fournir des informations fonctionnelles supplémentaires sur la tumeur (81). Elle est supérieure à toutes les autres modalités pour évaluer l'organe d'origine, l'atteinte intracrânienne ou intra-spinale et celle de la moelle osseuse (82). Elle montre une image hétérogène et iso à hypo-intense en T1, hétérogène et hyper-intense, des zones kystiques/nécrotiques de très haute intensité ou des vides de signal en T2 et un rehaussement variable et hétérogène en T1 C+ (Gd) (82).

Dans notre étude, une IRM médullaire a été réalisée

spécialement en cas de suspicion d'une extension endo-canalair.

e. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse au MIBG est principalement utilisée pour détecter les métastases osseuses dans le cadre du bilan d'extension du neuroblastome (82). Bien que 95% des neuroblastomes sécrètent des catécholamines, entre 10 et 30% des cas peuvent être négatifs à la scintigraphie au MIBG (82). Dans ces situations, la scintigraphie osseuse au technétium (99mTc) peut s'avérer utile pour rechercher des métastases osseuses, notamment lorsque la scintigraphie au MIBG ne parvient pas à détecter la présence de la maladie (85,86). Dans notre étude, la scintigraphie osseuse a été réalisée chez tous les patients afin de chercher des métastases.

2. Bilan biologique

a. Catécholamines urinaires

Étant donné que les cellules du neuroblastome dérivent de la crête neurale et sont destinées à devenir des neurones du système nerveux sympathique périphérique, elles produisent fréquemment des catécholamines. Les métabolites de ces catécholamines, principalement l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanillylmandélique (VMA), se retrouvent élevés dans l'urine dans plus de 90 % des cas, ce qui confère à ces marqueurs une grande valeur diagnostique (87). Dans notre étude, les catécholamines urinaires étaient élevées chez 72,5% des patients et normales chez 27,5% des cas.

b. Facteurs pronostics

Ferritinémie

La ferritinémie est une protéine de liaison du fer, elle circule dans le sérum en faibles quantités proportionnelles à la quantité des réserves en fer. Les cellules du neuroblastome libèrent de la ferritine. Des taux élevés chez les enfants atteints de la maladie, en particulier un taux supérieur à 92 ng/ml, sont souvent associés à un pronostic défavorable. Cela indique probablement une extension locorégionale ou métastatique de la tumeur (88).

Dans notre étude, 76,9% des enfants avaient un taux de ferritinémie supérieur à 92 ng/ml.

LDH

La LDH est une enzyme qui se trouve à l'intérieur des cellules. Elle peut être élevée dans diverses conditions tumorales. Dans le cas des neuroblastomes, une élévation de la LDH peut être observée dans plus de trois quarts des cas (89).

L'analyse de la LDH peut fournir une estimation approximative de la masse tumorale, en particulier la nécrose cellulaire spontanée. Des études ont montré que les valeurs de LDH influencent le pronostic des patients quel que soit le stade de leur maladie (90).

Dans notre étude, la LDH était élevée chez 47,5% des patients au moment du diagnostic.

IV. Diagnostic histologique

Une confirmation histologique est nécessaire pour établir un diagnostic de neuroblastome. Histologiquement, de petites cellules rondes bleu pâle, connues sous le nom de pseudorosettes Homer–Wright, peuvent être observées. Ces cellules peuvent également être observés dans la tumeur de Wilm et le sarcome d'Ewing, ce qui conduit à leur catégorisation commune en tant que tumeurs à petites cellules bleues (91). Les pseudorosettes ne sont observées que dans 10 à 15 % des cas de neuroblastome (62).

Si un échantillon de biopsie est positif pour la tumeur, la ploïdie de l'ADN et le statut du gène MYCN sont évalués plus en détail (62).

Dans notre étude, une biopsie de la masse tumorale a été réalisée chez 57,8% des cas. Elle a été soit chirurgicale, échoguidée, scannoguidée ou sous forme de cytoponction.

V. Localisations primitives de la tumeur

Le neuroblastome est une tumeur qui prend naissance dans le système nerveux sympathique. La majorité des tumeurs neuroblastiques, soit environ deux tiers des cas, sont intra-abdominales, ce qui les rend plus fréquentes que les neuroblastomes intrathoraciques (82).

La localisation surrénalienne présente 35% des cas, rétropéritonéale 30 à 35% des cas, médiastinale postérieure 20% des cas, le cou 1 à 5 % des cas, et enfin le bassin, qui présente 2 à 3% des cas (82). Nos résultats concordent en grande partie avec ceux

rapportés dans la littérature, puisque la glande surrénale était la localisation la plus fréquente tandis que la localisation cervicale était la moins fréquente puisqu'elle n'a été observée que chez 2,4% des cas.

VI. Métastases

Les métastases sont assez fréquentes chez les enfants atteints de neuroblastome. L'os est la localisation la plus fréquente, suivie du foie, des poumons et de la plèvre et enfin les métastases cérébrales qui sont rares mais d'apparence variable (82).

Dans notre étude 55,6% des enfants atteints de neuroblastome présentaient des métastases à distance, ce qui est cohérent avec les résultats d'une grande analyse de la surveillance épidémiologique ayant inclut 1224 enfants atteints de neuroblastome. Cette étude a montré que 48,9% de ces enfants étaient métastatiques au moment de diagnostic et que l'os était le site de métastase le plus courant (42,6 %), suivi du foie (10,9 %), des poumons (1,3 %) et du cerveau (0,2 %) (92).

Dans notre étude, 40% des enfants avaient des métastases osseuses, 13,3% avaient des métastases pulmonaires et 8,9% avaient des métastases hépatiques. Des métastases médullaires ont été observées chez 22,2% des cas.

VII. Classifications

Le système de classification INSS est largement utilisé dans la classification clinique des organes primaires et des métastases du

neuroblastome. De plus, le groupe à risque du groupe d'oncologie infantile (COG) (93) est un système couramment utilisé pour la prise de décision thérapeutique, qui divise les patients atteints de neuroblastome en groupes à faible risque, à risque intermédiaire et à risque élevé. Dans notre étude et en se basant sur la classification INSS, presque les 2/3 des patients (62,2%) ont été classés à haut risque alors que 34,4% avaient un risque intermédiaire.

VIII. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge du neuroblastome varie largement en raison de l'hétérogénéité des sites de localisation, des grades et des stades de la tumeur au moment du diagnostic. Les modalités de traitement comprennent une variété d'approches allant de la simple observation à des interventions plus agressives telles que la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, la greffe de cellules souches et l'immunothérapie. Les patients atteints de neuroblastome à faible risque ont des tumeurs localisées, certains (nourrissons) présentant une forte propension à la régression tumorale spontanée (94). Ainsi, les enfants atteints de petites tumeurs (moins de 5 cm) peuvent être observés grâce à une imagerie réalisée toutes les six à 12 semaines pour surveiller la croissance tumorale, évitant ainsi complètement la chirurgie chez le jeune nourrisson (91).

Pour les tumeurs plus volumineuses et localisées, au cours de la petite enfance des patients, une résection chirurgicale est pratiquée. Pour les patients de moins de 18 mois, l'approche observationnelle fait

actuellement l'objet d'une enquête internationale par les groupes coopératifs COG. Pour les enfants qui présentent des symptômes, une chimiothérapie limitée est administrée sans soins palliatifs chirurgicaux ni radiothérapie (91).

Le groupe à risque intermédiaire présente des métastases localisées, c'est-à-dire au ganglion lymphatique ou à la moelle osseuse (chez les nourrissons). Ils sont généralement gérés par chimiothérapie seule et éventuellement par résection chirurgicale si possible (95).

Le groupe à haut risque a le pronostic le plus sombre et présente une maladie métastatique généralisée de la moelle osseuse, des os, des poumons et du foie. Ils reçoivent une chimiothérapie d'induction pour réduire la charge tumorale aux emplacements primaires et métastatiques, suivie d'une résection chirurgicale maximale, suivie d'une chimiothérapie myélo-ablative et d'une transplantation de cellules souches. Après cela, les patients sont pris en charge selon une combinaison de chimiothérapie d'entretien et d'immunothérapie (96). Un anticorps monoclonal, le dinutuximab, qui se fixe à une molécule glucidique (GD2) à la surface de nombreuses cellules de neuroblastome, est utilisé comme médicament d'immunothérapie pour le traitement du neuroblastome. Le traitement par dinutuximab améliorerait la survie sans événement à deux ans des patients atteints de neuroblastome à haut risque de 46 % à 66 % (97).

La chirurgie joue un rôle essentiel dans le traitement du neuroblastome. Elle peut :

- Guérir les maladies localisées,
- Etablir un diagnostic,
- Réduction de la taille de la tumeur.

Dans notre étude, le traitement chirurgical du neuroblastome était un critère d'inclusion, par conséquent la majorité des cas étaient classés à risque élevé. Le traitement chirurgical a été réalisé chez 88,9% après la chimiothérapie néoadjuvante afin de réduire le volume tumoral, alors que 11,1% ont bénéficié d'une résection chirurgicale d'emblée. Cette résection était complète chez 77,8 % des cas et incomplète chez 22,2%. Ainsi, 88,9% des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante avec un délai moyen entre le diagnostic et son début de 3,4 semaines et une durée moyenne de traitement de 2,5 mois. La réponse était marquée par une rémission partielle chez la majorité des patients, une stabilisation chez 15% des cas et une progression chez 2,5% des cas. Aucune rémission complète n'a été objectivée d'où le recours à la chirurgie chez la totalité des patients. L'absence de rémission complète suite à la chimiothérapie néoadjuvante chez nos patients peut être expliqué par le fait que la grande majorité étaient classés stade III et IV.

La chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez tous nos patients, qui a abouti à une rémission partielle chez 53,3% et complète

chez 26,7% des cas, alors que 20% ont présenté une progression.

IX. Pronostique

1. Survie globale

Le pronostic des patients atteints de neuroblastome est assez variable. Dans notre étude la survie moyenne était à 64,4 mois, avec un taux de survie globale à 5 ans estimé à 43,6%. Ceci concorde avec les résultats d'une cohorte originale ayant inclus un total de 757 enfants atteints de neuroblastome et dans laquelle la survie globale médiane était de 1 668 jours (55,6 mois), avec un taux de survie à 5 ans estimé à 44,39 % (98).

2. Survie en fonction du stade INSS

Le syndrome de Pepper (IVs) est défini par l'envahissement métastatique hépatique d'un neuroblastome du nourrisson, dont la tumeur primitive est principalement d'origine surrénalienne. Son pronostic à long terme est très favorable. Dans ce sens, une étude réalisée sur 80 nourrissons atteints de neuroblastome classés stade IVs a montré que la survie à 5 ans était à 86% (99).

Ainsi, une étude réalisée sur une cohorte de 757 enfants atteints de neuroblastome a montré que le stade IV était associé statistiquement à un pronostic plus sombre (100). Le même constat a été observé dans une cohorte de 100% enfants Américains atteints de neuroblastome (98).

Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans les

différentes études, puisque le stade IV a été associé à un pronostic sombre puisque seul 10% des cas en survécu à 5 ans, alors que le stade IVs a été associé à un meilleur pronostic puisque le taux de survie dans ce groupe était à 100%.

3. Survie en fonction des métastases

Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de neuroblastome métastatique est passé de 20 à plus de 50% (101), en grande partie grâce à la combinaison d'une chimiothérapie à haute dose, d'une greffe de cellules souches autologues, d'agents de différenciation et d'une immunothérapie avec des anticorps monoclonal anti-GD2 (102). Dans notre étude, le taux de survie chez les patients métastatique était de 20% et il était statistiquement plus bas par rapport à ceux non métastatiques. Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans l'étude de Shan Liu et al. dans leur étude réalisée sur une cohorte de 1 224 enfants atteints de neuroblastome et dans laquelle les patients métastatiques avaient un pronostic statistiquement plus sombre par rapport à ceux non métastatique et ceci quel que soit le site de la métastase (92).

4. Survie en fonction de l'âge de diagnostic

Bien que la différence de survie en fonction de l'âge au diagnostic ne soit pas statistiquement significative, mais les résultats de notre étude suggèrent que les nourrissons ont tendance à avoir un meilleur pronostic comparativement aux enfants plus âgés. Dans ce sens, plusieurs études ont montré que les nourrissons (enfants âgés de

moins de un an) ont une survie meilleure et par conséquent un meilleur pronostic par rapport à ceux plus âgés (92).

De nombreuses études ont confirmé la capacité prédictive de l'âge dans le pronostic du neuroblastome. Par convention, l'âge limite utiliser pour déterminer le risque de mauvais pronostic par la majorité des groupes de coopération est de 12 mois (103). Cependant, des analyses récentes du Children's Oncology Group (COG) et des études sur des cohortes européennes ont indiqué que l'âge favorable peut être étendu jusqu'à 18 mois (104).

Le bon pronostic du neuroblastome chez les enfants âgés de plus d'un an ont une fréquence plus augmentée en neuroblastome stade IV (105,106). Cela peut être attribué à l'absence de diagnostic aux stades de la maladie localisée, conduisant à l'apparition d'un pourcentage élevé de stades métastatiques dans ce groupe d'âge. Cette hypothèse a été étayée par les résultats d'une étude allemande qui s'est intéressée au dépistage du neuroblastome chez les nourrissons, montrant que 87% des cas de la maladie ont été localisés (stades I, II ou III) (107).

5. Survie en fonction de la localisation

Dans le cas du neuroblastome, le site d'origine est considéré par certains comme un facteur de risque important (108).

a. Localisation médiastinale

Il est bien connu que le neuroblastome médiastinal est

généralement associé à un pronostic favorable par rapport au neuroblastome d'autres sites (9,14). Cependant, les caractéristiques qui sont en corrélation avec une issue favorable ne sont pas encore été élucidées (108). Des rapports sur le neuroblastome médiastinal ont montré que l'incidence d'un stade précoce dans le neuroblastome médiastinal est beaucoup plus élevée que celle d'un stade précoce dans d'autres neuroblastomes (109,110). Ce qui peut expliquer l'issue favorable du neuroblastome médiastinal. Ainsi, il est également probable que la majorité des neuroblastomes médiastinaux ne soient pas agressifs. Ceci concorde avec les résultats de notre étude ayant montré que le neuroblastome médiastinal avait une survie statistiquement meilleure que ceux des autres localisations.

b. Localisation pelvienne

La localisation pelvienne du neuroblastome chez les enfants est l'une des localisations les moins fréquentes (82), d'où la difficulté d'étudier son pronostic, puisque la majorité des études ayant été réalisées pour déterminer le pronostic de la localisation pelvienne du neuroblastome n'ont collectés qu'une faible fréquence de patients ayant cette localisation (111).

Les études suggèrent que la localisation pelvienne présente un pronostic favorable par rapport à celle non pelvienne. Cette suggestion est basée sur le fait que les lésions pelviennes deviennent plus rapidement symptomatiques ce qui permet un diagnostic précoce et par conséquent une pronostic favorable (111). Dans notre étude,

seuls cinq enfants avaient une localisation pelvienne et leur survie n'était pas statistiquement différente par rapport à ceux ayant une localisation extra-pelvienne.

c. Localisation surrénalienne

Le neuroblastome est le type pathologique de malignité surrénalienne le plus courant chez les enfants (112,113) et environ 46% des neuroblastomes proviennent de la glande surrénale (114). Le site principal du neuroblastome surrénalien est souvent caché et étendu, mais son comportement biologique montre une malignité élevée et une croissance rapide et est sujet à de multiples métastases précoces (115).

Étant donné que les symptômes et signes cliniques du neuroblastome pédiatrique ne sont pas spécifiques, ils sont difficiles à diagnostiquer. Par conséquent, le diagnostic est souvent manqué, ce qui retarde le traitement et fait perdre le meilleur moment pour le traitement. Par conséquent, un diagnostic tardif est un facteur majeur de mauvais pronostic du neuroblastome (116).

Dans notre étude, la localisation surrénalienne n'était pas associée au pronostic du neuroblastome chez nos patients.

6. Survie en fonction de la LDH

Dans notre étude, une élévation du taux de LDH a été observée chez 19 patients, et un taux élevé s'est avéré être significativement associé à un moins bon pronostic ($p < 0,0001$), ce qui est en accord

avec les constatations d'une importante étude italienne impliquant 1 717 enfants diagnostiqués de neuroblastome. Dans cette dernière, la LDH a été mesurée chez 279 patients souffrant de maladie localisée et métastatique, révélant que des niveaux élevés de LDH étaient associés à un pronostic défavorable ($p < 0,01$) (90).

7. Survie en fonction de l'exérèse

Pour les cas de neuroblastome à risque faible et intermédiaire, la chirurgie est recommandée principalement pour éliminer complètement les tissus tumoraux, ce qui réduit le risque de métastases et de récurrence (117). Compte tenu de l'infiltration tumorale dans les vaisseaux sanguins ou les organes importants, une intervention chirurgicale pour le neuroblastome à haut risque est réalisée pour retirer la tumeur autant que possible afin de maintenir la qualité de vie du patient (118).

Une série d'études a indiqué que la chirurgie est capable d'améliorer efficacement le taux de survie des patients atteints de neuroblastome à risque faible, intermédiaire et élevé (119,120).

Des études antérieures n'ont montré aucune différence dans les effets de la résection totale ou subtotale sur la survie à court terme des patients à haut risque (121), en particulier ceux âgés de 18 mois ou plus souffrant d'un neuroblastome métastatique (122). Cependant, d'autres travaux ont observé une meilleure survie suite à une excision complète par rapport à une résection incomplète (123,124). Notre expérience corrobore ces dernières observations, indiquant une

meilleure survie après résection complète. Bien que cet avantage ne soit pas statistiquement significatif dans notre étude, nous postulons que cela pourrait être attribuable à un manque de puissance statistique en raison de la taille restreinte de notre échantillon

Conclusion:

Notre étude rétrospective sur 45 patients atteints de neuroblastome opérés au CHU Hassan II de Fès a permis de mettre en évidence les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives de cette tumeur maligne dans notre contexte. Nos résultats confirment la diversité des présentations cliniques du neuroblastome, avec une prédominance des symptômes abdominaux et une fréquence élevée de douleurs osseuses, suggérant une attention particulière à ces signes pour un diagnostic précoce.

L'analyse de la survie a montré que le stade avancé de la maladie, la présence de métastases, une exérèse tumorale incomplète et un âge élevé au moment du diagnostic étaient associés à un pronostic défavorable. Ces observations soulignent l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge multidisciplinaire optimale pour améliorer le pronostic des patients atteints de neuroblastome.

Malgré les limites inhérentes à la nature rétrospective de notre étude et à la taille de l'échantillon, nos résultats apportent des informations précieuses sur le neuroblastome dans notre contexte et soulignent l'importance d'investir dans la sensibilisation, le diagnostic précoce et l'accès à des traitements efficaces pour améliorer la prise en charge de cette maladie complexe.

RESUME :

Introduction :

Le neuroblastome est une tumeur maligne dont le pronostic à long terme reste préoccupant malgré les progrès thérapeutiques. Notre étude vise spécifiquement à évaluer les résultats à long terme des patients ayant subi une intervention chirurgicale pour neuroblastome.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'étude rétrospective concernant 45 cas ayant subi une intervention chirurgicale pour neuroblastome colligés au service de chirurgie pédiatrique viscérale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès entre 2014 et 2023. Les données telles que l'âge au moment du diagnostic, la localisation, l'étendue de l'exérèse tumorale, le stade de la maladie et la survie ont été enregistrées et analysées.

Résultats :

L'étude a porté sur 45 enfants atteints de neuroblastome. L'âge moyen au diagnostic était de 33 mois, avec une légère prédominance féminine (53,3%). La répartition des patients selon le stade INSS était la suivante : stade IVs (8,9%), stade II (8,9%), stade III (40%) et stade IV (42,2%). La chirurgie a été réalisée chez tous les patients, dont 88,9% après chimiothérapie néoadjuvante. La résection complète a été possible dans 77,8% des cas.

La moyenne de survie était de 64,4 mois (médiane de 37,5 mois). Le taux de survie global était de 57,8%. L'étude a montré que le taux de survie des patients était plus élevé pour les patients de stade INSS plus faible, les patients sans métastases, les patients ayant subi une résection complète de la tumeur et les enfants de moins d'un an.

Conclusion :

La prise en charge des patients atteints de neuroblastome demeure un défi. Un stade avancé de la maladie, une exérèse tumorale incomplète et un âge élevé au moment du diagnostic étaient tous associés à une survie défavorable.

ABSTRACT:

Introduction:

Neuroblastoma is a malignant tumor with a long-term prognosis that remains concerning despite therapeutic advances. Our study specifically aims to evaluate the long-term outcomes of patients who underwent surgery for neuroblastoma.

Materials and Methods:

This is a retrospective study of 45 cases who underwent surgery for neuroblastoma at the Department of Pediatric Visceral Surgery at the Hassan II University Hospital in Fez between 2014 and 2023. Data such as age at diagnosis, location, extent of tumor resection, disease stage, and survival were recorded and analyzed.

Results:

The study included 45 children with neuroblastoma. The mean age at diagnosis was 33 months, with a slight female predominance (53.3%). The distribution of patients according to the INSS stage was as follows: stage IVs (8.9%), stage II (8.9%), stage III (40%) and stage IV (42.2%). Surgery was performed in all patients, 88.9% of whom received neoadjuvant chemotherapy. Complete resection was possible in 77.8% of cases.

The mean survival was 64.4 months (median 37.5 months). The overall survival rate was 57.8%. The study showed that the survival rate

was higher for patients with lower INSS stage, patients without metastases, patients who underwent complete tumor resection, and children under one year of age.

Conclusion:

The management of patients with neuroblastoma remains a challenge. Advanced disease stage, incomplete tumor resection, and older age at diagnosis were all associated with poor survival.

RÉFÉRENCES

1. Neuroblastoma – The Lancet [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60983-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60983-0/abstract)
2. Li Q, Wang J, Cheng Y, Hu A, Li D, Wang X, et al. Long-Term Survival of Neuroblastoma Patients Receiving Surgery, Chemotherapy, and Radiotherapy: A Propensity Score Matching Study. JCM. 2023 Jan 17;12(3):754.
3. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, et al. Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. JCO. 2005 Nov 20;23(33):8483-9.
4. Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, D'Angio GJ. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. JCO. 1996 Sep;14(9):2504-10.
5. for the Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP), Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet M, Coze C, et al. Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Br J Cancer. 1998 Jun;77(12):2310-7.
6. Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, Federici S, Boglino C, Siracusa F, et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course? JCO. 1996 May;14(5):1537-44.
7. Powis MR, Imeson D, Holmes SJK. The Effect of Complete Excision on Stage III Neuroblastoma: 4 Report of the European Neuroblastoma Study Group.
8. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. Journal of Pediatric Surgery. 2002 Nov;37(11):1574-8.
9. Pérel Y, Valteau-Couanet D, Michon J, Lavrand F, Coze C, Bergeron C, et al. Le pronostic du neuroblastome de l'enfant. Méthodes d'étude et utilisation en pratique clinique. Archives de Pédiatrie. 2004 Jul 1;11(7):834-42.
10. Castleberry RP, Pritchard J, Ambros P, Berthold F, Brodeur GM, Castel V, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report. Eur J Cancer. 1997 Oct;33(12):2113-6.

11. George RE, London WB, Cohn SL, Maris JM, Kretschmar C, Diller L, 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 Sep 20;23(27):6466–73.
12. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, Maris JM, Shimada H, O’Leary M, 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 Sep 20;23(27):6474–80.
13. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D’Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988 Dec;6(12):1874–81.
14. 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;11(8):1466–77.
15. Shimada H, Chatten J, Newton WA, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, 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 Aug;73(2):405–16.
16. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors – Shimada – 1999 – Cancer – Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819990715%2986%3A2%3C349%3A%3AAID-CNCR20%3E3.0.CO%3B2-Y>
17. Maris JM, Matthay KK. Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2264–79.
18. Rubie H, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Coze C, Chastagner P, et al. N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d’Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1171–82.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. Bagatell R, Rumcheva P, London WB, Cohn SL, Look AT, Brodeur GM, et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8819-27.
23. Schneiderman J, London WB, Brodeur GM, Castleberry RP, Look AT, Cohn SL. Clinical significance of MYCN amplification and ploidy in favorable-stage neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 20;26(6):913-8.
24. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, O'Neill S, Pearson AD, 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.
25. Significance of Chromosome 1p Loss of Heterozygosity in Neuroblastoma | Cancer Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/55/20/4664/501623/Significance-of-Chromosome-1p-Loss-of>
26. Schleiermacher G, Delattre O, Peter M, Mosseri V, Delonlay P, Vielh P, et al. Clinical relevance of loss heterozygosity of the short arm of chromosome 1 in neuroblastoma: a single-institution study. *Int J Cancer.* 1996 Apr 22;69(2):73-8.
27. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma – PubMed [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464900/>
28. Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, Wang Q, Winter C, Khazi D, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24;353(21):2243-53.
29. 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 Jun 1;12(11 Pt 1):3368-73.
30. Clinical relevance of TRKA expression on neuroblastoma: comparison with N-MYC amplification and CD44 expression. – PMC [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2222795/>

31. Combaret V, Gross N, Lasset C, Frappaz D, Peruisseau G, Philip T, 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 Jan;14(1):25-34.
32. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T. Renal artery spasm: a cause of acute renal failure following abdominal surgery for neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 1989 Feb;24(2):215-7.
33. Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, Ohkawa H. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg*. 1998 Nov;33(11):1690-4.
34. PELLERIN D, CN F, Y R, P F. PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DU NEUROBLASTOME. PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DU NEUROBLASTOME. 1983;
35. Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 1994 Feb;29(2):128-33.
36. Berthold F, Trechow R, Utsch S, Zieschang J. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. A multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992 Aug;14(3):207-15.
37. Haase GM, O'Leary MC, Stram DO, Lukens JN, Seeger RC, Shimada H, et al. Pelvic neuroblastoma--implications for a new favorable subgroup: a Children's Cancer Group experience. *Ann Surg Oncol*. 1995 Nov;2(6):516-23.
38. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study – PubMed [Internet]. [cited 2024 Mar 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552023/>
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;261(1):243-57.
40. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1504-10.
41. Yoneda A, Oue T, Imura K, Inoue M, Yagi K, Kawa K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Jan;36(1):160-2.

42. Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age – PubMed [Internet]. [cited 2024 Mar 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9721996/>
43. DeCou JM, Bowman LC, Rao BN, Santana VM, Furman WL, Luo X, et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *Journal of Pediatric Surgery*. 1995 Jul 1;30(7):937–41.
44. Treatment of stage III neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy: A report from the neuroblastoma group of the spanish society of pediatric oncology – Castel – 1995 – Medical and Pediatric Oncology – Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Mar 7]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mpo.2950240107>
45. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1256–64.
46. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2004 Mar;39(3):412–7; discussion 412–417.
47. Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Apr;34(3):165–85.
48. Kholodenko IV, Kalinovskiy DV, Doronin II, Deyev SM, Kholodenko RV. Neuroblastoma Origin and Therapeutic Targets for Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2018;2018:7394268.
49. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;48(3):214–41.
50. Ljungman G, Jakobson A, Behrendtz M, Ek T, Friberg LG, Hjalmarsson U, et al. Incidence and survival analyses in children with solid tumours diagnosed in Sweden between 1983 and 2007. *Acta Paediatr*. 2011 May;100(5):750–7.
51. Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(13):2081–91.
52. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer*. 1992 Oct 21;52(4):538–43.

53. Traoré F, Eshun F, Togo B, Yao JJA, Lukamba MR. Neuroblastoma in Africa: A Survey by the Franco–African Pediatric Oncology Group. *J Glob Oncol*. 2016 Mar 2;2(4):169–73.
54. The challenge of cancer control in Africa – PubMed [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385682/>
55. Les cancers de l'enfant au Maroc: Etat des lieux : Les cancers de l'enfant | Semantic Scholar [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-cancers-de-l%27enfant-au-Maroc%3A-Etat-des-lieux-%3A-Alaoui/1a8175ead8a022c83bd4a412470ff6b183d040cd>
56. John M Maris, MD, Michael D Hogarty, Rochelle Bagatell, Prof Susan L Cohn,. Neuroblastoma – The Lancet [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60983-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60983-0/abstract)
57. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: a population–based study – PMC [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653749/>
58. National Cancer Institute, DCCPS,. SEER. [cited 2024 May 2]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available from: <https://seer.cancer.gov/index.html>
59. Aydn GB, Kutluk MT, Yalçın B, Büyükpamukçu M, Kale G, Varan A, et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Jul;31(7):471–80.
60. al–Mulhim I. Neuroblastoma in children: a 10–year experience in Saudi Arabia. *J Trop Pediatr*. 1998 Apr;44(2):77–80.
61. Hesselning PB, Ankone K, Wessels G, Schneider JW, Du Plessis L, Moore S. Neuroblastoma in southern Africa: epidemiological features, prognostic factors and outcome. *Ann Trop Paediatr*. 1999 Dec;19(4):357–63.
62. Mahapatra S, Challagundla KB. Neuroblastoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448111/>
63. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors – PubMed [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1941378/>

64. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005) – PubMed [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19650918/>
65. Keikhaei B, Pedram M, Popak B, Heidari M, Hadadi N, Samadi B. Signs and symptoms of Neuroblastoma. In 2012 [cited 2024 May 2]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Signs-and-symptoms-of-Neuroblastoma-Keikhaei-Pedram/f9a20e8f87e17e50dff8ab43adf8b3d4ea0a314f>
66. Aldaqal SM, Turki AM. Clinico-pathological patterns of a rare presentation of abdominal neuroblastoma in children. *Afr J Paediatr Surg.* 2013;10(2):100–7.
67. Simon T, Niemann CA, Hero B, Henze G, Suttorp M, Schilling FH, et al. Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol.* 2012 Apr;54(4):347–52.
68. al-Mulhim I. Neuroblastoma in children: a 10-year experience in Saudi Arabia. *J Trop Pediatr.* 1998 Apr;44(2):77–80.
69. AL-TONBARY Y, BADR M, MANSOUR A, EL SAFY U, SAEED S, HASSAN T, et al. Clinico-epidemiology of neuroblastoma in north east Egypt: A 5-year multicenter study. *Oncol Lett.* 2015 Aug;10(2):1054–62.
70. Agarwala S, Mandelia A, Bakhshi S, Srinivas M, Bajpai M, Gupta AK, et al. Neuroblastoma: Outcome over a 14 year period from a tertiary care referral centre in India. *Journal of Pediatric Surgery.* 2014 Aug 1;49(8):1280–5.
71. D'Angio GJ, Evans AE, Koop CE. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet.* 1971 May 22;1(7708):1046–9.
72. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients--results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer.* 1996 Jul 15;78(2):311–9.
73. De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P, Veneselli E, Viscardi E, Pession A, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):183–90.
74. Marwaha RK, Choudhry VP. Neuroblastoma in indian children. *Indian J Pediatr.* 1982 Nov 1;49(6):811–3.
75. Thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study – PubMed [Internet]. [cited

2024 May 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8468649/>

76. Keikhaei B. Signs and symptoms of Neuroblastoma. 2012 Jan 19;
77. Traoré F, Eshun F, Togo B, Yao JJA, Lukamba MR. Neuroblastoma in Africa: A Survey by the Franco–African Pediatric Oncology Group. *J Glob Oncol*. 2016 Aug;2(4):169–73.
78. Aydın GB, Kutluk MT, Yalçın B, Büyükpamukçu M, Kale G, Varan A, et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Jul;31(7):471–80.
79. Meyer JS, Harty MP, Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2002 May;10(2):275–302.
80. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22(4):911–34.
81. Littooi AS, de Keizer B. Imaging in neuroblastoma. *Pediatr Radiol*. 2023;53(4):783–7.
82. Bekhit E. Radiopaedia. [cited 2024 May 3]. Neuroblastoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/neuroblastoma>
83. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(3):181–9.
84. Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Abramson SJ, Garvin J. The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI. *Urol Radiol*. 1992;14(4):252–62.
85. Howman-Giles R, Shaw PJ, Uren RF, Chung DKV. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2007 Jul;37(4):286–302.
86. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med*. 2011 Sep;41(5):345–53.
87. LaBrosse EH, Com-Nougé C, Zucker JM, Comoy E, Bohuon C, Lemerle J, et al. Urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid by 288 patients with neuroblastoma and related neural crest tumors. *Cancer Res*. 1980 Jun;40(6):1995–2001.
88. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cited 2024 May 3]. Diagnostic du neuroblastome. Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer->

information/cancer-types/neuroblastoma/diagnosis

89. Moroz V, Machin D, Hero B, Ladenstein R, Berthold F, Kao P, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Aug;67(8):e28359.
90. Cangemi G, Reggiardo G, Barco S, Barbagallo L, Conte M, D'Angelo P, et al. Prognostic value of ferritin, neuron-specific enolase, lactate dehydrogenase, and urinary and plasmatic catecholamine metabolites in children with neuroblastoma. *Onco Targets Ther*. 2012 Nov 30;5:417-23.
91. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Nov 10;2:16078.
92. Liu S, Yin W, Lin Y, Huang S, Xue S, Sun G, et al. Metastasis pattern and prognosis in children with neuroblastoma. *World J Surg Oncol*. 2023 Apr 12;21:130.
93. London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer*. 2017 Dec 15;123(24):4914-23.
94. Matthay KK. Stage 4S neuroblastoma: what makes it special? *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2003-6.
95. David L Baker 1, Mary L Schmidt, Susan L Cohn, John M Maris, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma – PubMed [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879880/>
96. Park JR, Bagatell R, London WB, Maris JM, Cohn SL, Mattay KK, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):985-93.
97. Alice L Yu 1, Andrew L Gilman, M Fevzi Ozkaynak, Wendy B London, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma – PubMed [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879881/>
98. Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, Stevens JL, Harlan LC. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Aug;34(5):320-30.

99. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, 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 Feb;18(3):477–86.
100. Li X, Meng Y. A prognostic nomogram for neuroblastoma in children. *PeerJ*. 2019 Jul 11;7:e7316.
101. Qiu B, Matthay KK. Advancing therapy for neuroblastoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Aug;19(8):515–33.
102. Tas ML, Reedijk AMJ, Karim–Kos HE, Kremer LCM, van de Ven CP, Dierselhuis MP, et al. Neuroblastoma between 1990 and 2014 in the Netherlands: Increased incidence and improved survival of high–risk neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;124:47–55.
103. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D’Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988 Dec;6(12):1874–81.
104. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, 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 Sep 20;23(27):6459–65.
105. Le pronostic du neuroblastome de l’enfant. Méthodes d’étude et utilisation en pratique clinique – EM consulte [Internet]. [cited 2024 May 6]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/25925/le-pronostic-du-neuroblastome-de-l-enfant-methodes>
106. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, Kohler JA, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group “Survey” 1982–1992. *Eur J Cancer*. 2000 May;36(7):901–8.
107. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*. 2002 Apr 4;346(14):1047–53.
108. Suita S, Tajiri T, Sera Y, Takamatsu H, Mizote H, Ohgami H, et al. The characteristics of mediastinal neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*. 2000 Dec;10(6):353–9.
109. Adams GA, Shochat SJ, Smith EI, Shuster JJ, Joshi VV, Altshuler G, et al. Thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Surg*. 1993 Mar;28(3):372–7; discussion 377–378.
110. Rubie H, Hartmann O, Giron A, Lemoine G, Gruner M, Brugieres L, et al.

Nonmetastatic thoracic neuroblastomas: a review of 40 cases. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(4):253-7.

111. Haase GM, O’Leary MC, Stram DO, Lukens JN, Seeger RC, Shimada H, et al. Pelvic neuroblastoma--implications for a new favorable subgroup: a Children’s Cancer Group experience. *Ann Surg Oncol.* 1995 Nov;2(6):516-23.
112. Croteau N, Nuchtern J, LaQuaglia MP. Management of Neuroblastoma in Pediatric Patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021 Apr;30(2):291-304.
113. Dong R, Yang R, Zhan Y, Lai HD, Ye CJ, Yao XY, et al. Single-Cell Characterization of Malignant Phenotypes and Developmental Trajectories of Adrenal Neuroblastoma. *Cancer Cell.* 2020 Nov 9;38(5):716-733.e6.
114. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma – PubMed [Internet]. [cited 2024 May 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29528815/>
115. Duckett JW, Koop CE. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am.* 1977 Jun;4(2):285-95.
116. Lv Z, Yu Y, Luo Y, Lin S, Xiang X, Mao X, et al. Long-term survival outcomes of pediatric adrenal malignancies: An analysis with the upstaged SEER registry during 2000-2019. *Front Endocrinol* [Internet]. 2022 Sep 12 [cited 2024 May 6];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.977105/full>
117. Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children’s Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1842-8.
118. Ahmed G, Fawzy M, Elmenawi S, Elzomor H, Yosif Y, Elkinaai N, et al. Role of surgery in localized initially unresectable neuroblastoma. *J Pediatr Urol.* 2018 Jun;14(3):231-6.
119. Anne L Ryan, Adesola Akinkuotu, Agostino Pierro, Daniel A Morgenstern, Meredith S Irwin. The Role of Surgery in High-risk Neuroblastoma – PubMed [Internet]. [cited 2024 May 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599856/>
120. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res.* 2018 May;372(2):195-209.
121. Yang X, Chen J, Wang N, Liu Z, Li F, Zhou J, et al. Impact of extent of resection on

survival in high-risk neuroblastoma: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2019 Jul;54(7):1487-94.

122. Simon T, Häberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):752-8.
123. 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 Jun;39(6):931-6.
124. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2004 Mar;39(3):412-7; discussion 412-417.