



HAL
open science

Long-term outcome of dumbbell neuroblastoma in children under one year old: results of the INES-FU-SCI study

Claire Freycon

► **To cite this version:**

Claire Freycon. Long-term outcome of dumbbell neuroblastoma in children under one year old: results of the INES-FU-SCI study. Human health and pathology. 2016. dumas-01540808

HAL Id: dumas-01540808

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01540808v1>

Submitted on 16 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2016

N°

**LONG-TERM OUTCOME OF DUMBBELL
NEUROBLASTOMA IN CHILDREN UNDER ONE YEAR
OLD: RESULTS OF THE INES-FU-SCI STUDY**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

FREYCON Claire, [Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 16 décembre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Mr le Professeur PLANTAZ, directeur de thèse

Membres

Mr le Professeur DEBILLON

Mr le Professeur GRIFFET

Mr le Docteur SELEK

Mme le Docteur DUBOIS-TEKLALI

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Pr Plantaz, vous me faites l'honneur de diriger et présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre encadrement et votre patience pendant les 6 années de mon internat.

A Monsieur le Pr Debillon, merci pour la qualité de votre enseignement. Solliciter vos compétences et votre expérience pour juger ce travail m'a semblé une évidence. Merci d'avoir accepté.

A Monsieur le Pr Griffet, merci d'avoir accepté de prendre le temps d'évaluer mon travail et de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Docteur Selek, vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail avec votre regard de neurochirurgien.

A Madame le Docteur Dubois-Teklali, tu me fais l'honneur d'apporter ton expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Merci d'avoir accepté.

A toutes les équipes d'oncologie pédiatrique de Grenoble et de l'IHOP pour m'avoir donné goût à cette spécialité dans une ambiance agréable, en particulier Pat, Nini et Pauline.

A toutes les équipes de néonatalogie de Grenoble et Chambéry, de réanimation pédiatrique pour votre accueil, vous m'avez conforté dans mon choix de faire de la pédiatrie.

A mes cointernes : Camille, Suzanne, Marine, Audrey, Cécile pour m'avoir initié à la néonatal... et à la piscine, Gaëlle pour ta bonne humeur et le récit de tes débuts en parapente, Elise, Célia pour m'avoir fait aimer un stage lyonnais et pour m'avoir accueilli l'automne dernier.

A tous les copains chambériens du 1^{er} semestre : Elodie et Camille, merci de rester à Grenoble pour toutes ces sorties, cinés, randos, gouter, escalade et bien d'autres encore. Marion pour me faire confiance pour garder Nina (elle est restée en sécurité) et être les 2 dernières à passer notre thèse, Jany pour m'avoir transmis la passion de Catane et d'avoir pu un jour gagner ex-aequo, et Nina. Claire et Claire-Lise pour toutes ces belles vacances passées et il nous reste encore pleins de sentiers à arpenter, et toujours Claire pour avoir pris le temps de corriger cette thèse. Suzanne et Julien. Gaëlle, Benoit et Agathe. Anne-Laure et Béné. Tiss, David et

Célian. Merci pour ce premier semestre inoubliable et tous pour ces moments passés ensemble et à venir.

A Hélène pour ce soutien mutuel en Master 2, les petits pique-niques au soleil et les petites pauses de 10h-midi-16h.

A Elise pour ce semestre en réa néonatal agrémentés de M&M's, d'avoir supporté mes bavardages, et pour poursuivre cette amitié sur les gardes, les sentiers et bientôt les pistes.

A mes parents pour votre soutien durant toutes ces années d'études, de m'avoir aidé dans mon choix de médecine avant même que je n'en sois sûre moi-même. Merci d'être là.

A ma petite sœur, Juliette. A Jean-Marie et Carine.

A mes grands-parents pour m'avoir transmis votre passion de la médecine et surtout de la pédiatrie, et pour toutes ces soirées passées chez vous pendant tout mon externat.

A toute ma famille pour votre présence et votre aide pendant toutes ces années.

TABLE OF CONTENTS

ABSTRACT	9
RESUME.....	10
INTRODUCTION.....	12
METHOD.....	13
Population.....	13
Data collection.....	14
Definition of late effects.....	15
Statistical analysis	15
RESULTS.....	16
Patients characteristics	16
Initial symptoms	19
Treatment of epidural compression and extraspinal tumor	20
Event-free and overall survivals.....	21
Long-term outcome	23
DISCUSSION	26
CONCLUSION	28
ACKNOWLEDGMENTS.....	30
REFERENCES.....	31
APPENDIX	34

ABSTRACT

Purpose – The aim of this study was to evaluate the prevalence and type of late effects according to therapeutic approach and initial presentation in infants with neuroblastoma with spinal canal involvement (SCI).

Methods – This is a multicentric European cohort follow-up study including infants with dumbbell neuroblastoma treated according to INES protocol between 1999 and 2004. One hundred patients with SCI were included initially and a follow-up form based on the last examination of the patients had to be returned by institutions from 2014.

Results – A total of 63 patients were enrolled in INES-FU-SCI. Main initial symptoms at diagnosis included motor deficit (52%), neurovegetative dysfunctions (27%), bladder (21%) and bowel dysfunctions (14%) and pain (17%). The median interval between occurrence of first symptoms and diagnosis was 14 days (0-290 days). Initial treatment was chemotherapy in 51 cases and neurosurgery ± chemotherapy in 12 cases. After a median follow-up of 11.9 years (2.7-14.7 years), 31 patients (51%) had one or more sequelae, including motor deficit (34%), sphincter dysfunction (30%) and spinal deformities (33%). No significant difference between first-line two treatments on long-term outcome was found. The severity of motor deficit and the presence of sphincter dysfunction at diagnosis were correlated with the occurrence of late effects, except for spine deformities. The estimate of overall survival at 5 and 10 years was 96.8% (CI95, 87.4%-99.2%) and the event free survival was 95.0% (CI95, 85.3%-98.4%).

Conclusion – Fifty-one percent of infants with neuroblastoma with SCI developed late effects, without significant difference between first-line neurosurgery and chemotherapy. A prospective study is necessary and has recently developed to clarify the incidence and severity of sequelae and facilitate treatment data collection.

KEYWORDS: neuroblastoma, dumbbell, spinal cord involvement, late effects

RESUME

Propos – Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence et le type de complications à long terme d'enfants de moins de 1 an ayant eu un neuroblastome avec compression médullaire selon leur traitement de première ligne et les symptômes initiaux.

Méthodes – Il s'agit d'une étude de cohorte de suivi multicentrique européenne incluant des enfants de moins de 1 an avec un neuroblastome en sablier, traités selon le protocole INES, entre 1999 et 2004. Cent patients avec compression médullaire ont été inclus et des formulaires de suivi basés sur la dernière visite médicale des patients devaient être renvoyés par les centres de traitement à partir de 2014.

Résultats – Soixante-trois patients ont été inclus dans l'étude INES-FU-SCI. Les principaux symptômes initiaux étaient des déficits moteurs (52%), troubles neuro-végétatifs (27%), troubles sphinctériens vésicaux (21%), douleur (17%) et troubles sphinctériens rectaux (14%). La durée médiane entre la survenue des premiers symptômes et le diagnostic était de 14 jours (0-290 jours). Le traitement initial était une chimiothérapie pour 51 patients et une neurochirurgie ± chimiothérapie pour 12 patients. Après un délai médian de suivi de 11.9 ans (2.7-14.7 ans), 31 patients (51%) présentaient au moins une complication, comprenant des déficits moteurs (34%), troubles sphinctériens (30%) et déformations vertébrales (33%). Aucun avantage significatif sur le devenir à long terme n'est retrouvé entre les deux traitements initiaux. La sévérité du déficit moteur et la présence d'un trouble sphinctérien au diagnostic sont corrélées avec la survenue de complications à long terme, en dehors des déformations vertébrales. La survie globale à 5 et 10 ans est estimée à 96.8% (IC95%, 87.4%-99.2%) et la survie sans événement à 95.0% (IC95%, 85.3%-98.4%).

Conclusion – Cinquante et un pour cent des enfants de moins de 1 an ayant eu un neuroblastome avec compression médullaire ont développé des complications à long terme, sans avantage significatif entre les deux traitements de première ligne. Une étude prospective

est nécessaire et a été récemment mis en place pour préciser l'incidence et la sévérité de ces complications et faciliter le recueil des données de traitement.

MOTS-CLES: neuroblastome, sablier, compression médullaire, séquelles tardives

INTRODUCTION

Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in childhood. It is a malignant embryonal tumor of the sympathetic nervous system derived from neural crest cells. Between 10 to 15 percent of children with neuroblastoma present a spinal canal involvement (SCI a.k.a. dumbbell neuroblastoma), by infiltration of the intervertebral foramina. This kind of neuroblastoma is more common in children with non-metastatic, biologically favorable disease and has an excellent overall survival (1–7). The most common primary tumor site is thoracic (4). Patients presenting dumbbell neuroblastoma are frequently younger than patients presenting neuroblastoma without SCI. Approximately 60% of dumbbell neuroblastoma are diagnosed during the first year of life (1–4). Fifty to sixty-five percent of these patients develop acute as well as long-term neurologic symptoms related to epidural compression, such as motor deficit, sphincter dysfunction or pain. Therefore, the incidence of symptomatic dumbbell neuroblastoma in general population is about 5% (1,3–5) but it is higher in infancy, around 18% (8). These symptoms of SCI are difficult to detect in an early phase, especially among infants. This may be the cause of a frequent delay in diagnosis and lead to the development of irreversible neurological impairment.

Early decompression of the spinal canal is an emergency and may prevent long term neurological deficit. The treatment includes mainly chemotherapy and/or neurosurgery. These therapeutics may have late effects (including spine deformities for neurosurgery). Although chemotherapy seems to be safer and more effective, the treatment strategy remains controversial and varies among institutions.

Moreover, infants appear more vulnerable to developing late effects of initial tumor and/or treatment, which could be visible only when children have grown up (9).

The SIOPEX (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma) Infant Neuroblastoma European Follow-Up Study (INES-FU) was designed to assess the long-term

outcome of the infants treated according to the SIOPEN INES studies (10–12), with a particular focus on patients presenting a SCI. The INES-FU-SCI study includes children treated for a neuroblastoma with SCI in infancy and assess health status, prevalence and type of late effects according to therapeutic approach and initial presentation as well as long-term event free and overall survival.

METHOD

Population

This is a multicentric European cohort follow-up study aiming to evaluate survival and long-term effects in infants (0-12 months) with neuroblastoma treated according to SIOPEN INES protocol. The inclusion criteria of INES-FU was all patients included in the INES studies (age <1 year old and histologically proven neuroblastoma as per International Neuroblastoma Staging System (INSS) definition (13)). For our analysis, only patients with SCI documented by computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI), with symptomatic or asymptomatic epidural spinal compression were included. Patients with diagnosis of ganglioneuroma or parental refusal were excluded.

In Europe, the INES protocol was active between 1999 and 2004 to treat children younger than 1 year old with neuroblastoma, consisting in four trials and one study. The median age at onset was about 6 months. Seven hundred and fifty-one patients were included in INES protocol among which 100 (13%) had a SCI. All these patients have been treated very early with chemotherapy and/or surgery and/or high dose chemotherapy and/or radiotherapy according to INES recommendations. This protocol included specific guidelines for dumbbell neuroblastoma. Infants with symptomatic epidural compression received initial chemotherapy, consisting of 2 courses of the association of carboplatin (6.6 mg/kg days 1 through 3) and etoposide (5 mg/kg days 1 through 3; CarboVP) followed by 2 courses of

cyclophosphamide (10 mg/kg days 1 through 5), doxorubicin (1 mg/kg days 4 and 5) and vincristine (0.05 mg/kg days 1 and 5; CAAdO) if unresectable extraspinal tumor or none symptomatic response of neurologic deficit. Neurosurgical decompression (laminectomy or laminotomy) was performed in case of rapid neurologic deterioration (1-2 days) or neurologic symptoms worsening in patient undergoing chemotherapy. A delayed resection of extraspinal tumor was achieved if possible and a delayed neurosurgery was performed if progressive deficit, severe deficit or large size of tumor. Concomitant administration of dexamethasone consisted in a bolus of 0.5 mg/kg followed by 0.2 mg/kg/day. Early discussion including pediatric oncologist, radiologist and neurosurgeon was recommended.

Data collection

The INES-FU protocol and a case report form (CRF) (Appendix 1) were sent to all national coordinators. They collected data in all institutions that enrolled patients in the INES studies. The institutions were invited to send a follow-up form based on the last examination of all the patients alive or lost to follow-up at last collection. No supplementary investigation was required. The beginning of the data collection was April 2014. Data were censored on March 31, 2016.

Source data were contained in source documents: patient's medical records and provided information on clinical features at diagnosis, treatment of epidural compression and extraspinal tumor and long-term sequelae (database of INES in Toulouse, France).

This study was to be conducted according to international standards of Good Clinical Practice (International Conference on Harmonization guidelines), applicable government regulations and Institutional research policies and procedures. This protocol was an updating of INES CRF. All subjects for this study have been provided a consent form describing the study and providing information for them to make an informed decision about their participation in this study.

Definition of late effects

Motor deficit was graded using the ASIA (American Spinal Injury Association) Impairment Scale (Table 1) (14). The other main presenting symptoms, that were pain, bladder and bowel dysfunctions were reported as either being present or absent. Neurovegetative dysfunctions included pallor, marbled skin, hiccup, regurgitation, tremor and clonus (present or absent). The spinal abnormalities were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.2 (15).

Table 1 : Grading of motor deficit

ASIA Impairment Scale for motor deficit (modified)	
Grade 0	Normal
Grade 1	Mild hyposthenia, movements possible against gravity
Grade 2	Moderate hyposthenia, movements possible but not against gravity
Grade 3	Severe hyposthenia with no spontaneous movements

ASIA, American Spinal Injury Association

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed in terms of absolute frequencies and percentages for qualitative data and the Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, if appropriate, was applied to compare proportions. Means, standard deviations and medians were used to describe quantitative variables. Continuous variables were stratified into categorical variables using different criteria if necessary. Event free survival (EFS) and overall survival (OS) were calculated according to the Kaplan-Meier method. Survival estimate referred to 5 and 10 years from diagnosis of neuroblastoma and the related 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. OS time was calculated as the time from diagnosis to death or to last visit if the patient was still alive. EFS time was calculated as the time elapsed from diagnosis to events or to last visit if the patient had no event. Disease progression, relapse and death as a result of any reason were considered as events in the EFS analysis. All statistical tests were

two-sided and P -values < 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the software STATA (version 14).

RESULTS

Patients characteristics

Between 2004 and 2009, 751 patients were registered in INES protocol among which 100 had a SCI. A total of 63 evaluable patients treated for neuroblastoma with SCI were enrolled in INES-FU-SCI (response rate of 61%) among which 3 were not described originally as dumbbell neuroblastoma.

The patient characteristics are summarized in Table 2. The median age at diagnosis was 7 months (range, 0-11.6). Male/female sex-ratio was 0.62. Thirty-four (54%) infants were classified as stage 3, 12 (19%) as stage 2, 8 (13%) as stage 4, 7 (11%) as stage 4S and 2 (3%) as stage 1, according to INSS criteria (13). Four patients (6%) had MYCN amplification. The most common primary tumor sites were abdominal (35%) and thoracic (32%) but thoracic was the most frequent when we considered multilevel locations.

When compared to non-dumbbell neuroblastoma included in INES protocol, the median age at diagnosis was significantly higher in dumbbell neuroblastoma infants (213 days vs 126.5 days, respectively; $p=0.03$). The gender distribution was different with an excess of female in neuroblastoma with SCI than without SCI (62% vs 45%, respectively; $p=0.01$). The proportion of stage 3 was significantly higher in dumbbell neuroblastoma group than in neuroblastoma without SCI group (54% vs 13% respectively; $p<0.01$) and the proportion of stage 1 and 4S was significantly lower. We did not observe a significant difference in MYCN status between the two groups. Overall, patients with SCI were more likely to have a thoracic primary tumor (32% vs 9%, $p<0.01$) and less likely to have an abdominal primary tumor site (77% vs 35%, $p<0.01$) than patients without SCI.

The global risk profile of the 40 patients treated for neuroblastoma with SCI and no questionnaire returned was not different from that of the 63 patients included with respect to age at diagnosis ($p=0.67$), stage ($p=0.90$), MYCN status ($p=1.00$), gender ($p=0.65$) and primary tumor site.

Table 2 : Patients characteristics at diagnosis.

	Neuroblastoma with SCI and CRF (n=63)	Neuroblastoma without SCI (n=648)	P value*
	n (%)	n (%)	
Median age at diagnosis, days (range)	213 (3-355)	126.5 (0-388)	0.03**
Gender			0.01
Male	24 (38%)	355 (55%)	
Female	39 (62%)	293 (45%)	
INSS stage			
1	2 (3%)	199 (31%)	< 0.01
2	12 (19%)	106 (16%)	0.58
3	34 (54%)	82 (13%)	< 0.01
4	8 (13%)	92 (14%)	0.74
4S	7 (11%)	169 (26%)	< 0.01
MYCN status			0.46 ^a
Single copy	54 (86%)	562 (87%)	
Amplified	4 (5%)	57 (9%)	
Not available	6 (9%)	29 (4%)	
Primary tumor site			
Cervical	0	26 (4%)	0.16
Cervical -thoracic	7 (11%)	7 (1%)	< 0.01
Cervical -thoracic-abdominal	0	1 (0.1%)	1.00
Cervical-abdominal	0	5 (0.8%)	1.00
Thoracic	20 (32%)	61 (9%)	< 0.01
Thoracic-abdominal	5 (8%)	8 (1%)	< 0.01
Abdominal	22 (35%)	501 (77%)	< 0.01
Abdominal-pelvic	4 (6%)	7 (1%)	0.01
Pelvic	4 (6%)	16 (2%)	0.09
Thoracic-abdominal-pelvic	1 (2%)	1 (0.1%)	0.17
Not available	0	15 (2%)	-

*P value test comparing the distribution with Pearson's chi-square or Fisher's exact test.

** P value test comparing the median age at diagnosis with Mann-Whitney's test.

^a Comparing patients with MYCN status available only.

SCI, Spinal Canal Involvement; CRF, Case Report Form; INSS, International Neuroblastoma Staging System

Initial symptoms (Table 3)

At diagnosis, the main symptom of epidural compression was motor deficit (33 patients; 52%) of grade 1 in 4 patients (12%), grade 2 in 9 (27%) and grade 3 in 20 (61%). It involved the upper extremities in one patient, the lower extremities in 26 and both extremities in 6 patients. Neurovegetative dysfunctions (mainly pallor and marbled skin) were reported in 27% of patients, bladder dysfunction in 25%, bowel dysfunction in 16% and pain in 14%. Twelve patients (19%) had no symptoms of SCI.

The median interval between occurrence of first symptoms and diagnosis was 14 days, with a range from 0 to 290 days, and was less than 8 days in 18 patients (29%), between 8-30 days in 26 (41%) and more than 30 days in 15 (24%). During this interval, the number of patient with motor deficit increased from 31 to 33 (from 15 to 20 with grade 3) and the number of patients with bladder dysfunction from 13 to 16.

The degree of invasion of the spinal canal by the tumor was available for 43/63 patients (68%) and was less than 25% in 10/43 patients (23%), between 25-50% in 8/43 (19%) and more than 50% in 25/43 patients (58%). The mean number of vertebrae involved was 5.8 ± 3.4 (range, 2-19).

Table 3: Features of epidural compression at first visit and diagnosis.

	At first symptoms	At diagnosis
	n (%)	n (%)
Initial symptoms*		
Motor deficit	31 (49%)	33 (52%)
Grade 1	7	4
Grade 2	9	9
Grade 3	15	20
Pain	11 (17%)	9 (14%)
Bowel dysfunction	9 (14%)	10 (16%)
Bladder dysfunction	13 (21%)	16 (25%)
Spinal deformities	4 (6%)	4 (6%)
Respiratory distress	3 (5%)	3 (5%)
Others	8 (13%)	7 (11%)
Neurovegetative dysfunctions	-	17 (27%)
First symptoms to diagnosis interval		
Median, days (range)	-	14 (0-290)
≤ 7 days	-	18 (29%)
7-30 days	-	26 (41%)
> 30 days	-	15 (24%)
Not available	-	4 (6%)
Invasion of spinal canal		
<25%	-	10 (15%)
25-50%	-	8 (12%)
>50%	-	25 (40%)
Not available	-	21 (33%)

*Patients may have more than one symptom

Treatment of epidural compression and extraspinal tumor

Twelve of the 63 patients underwent neurosurgery within 12 days after diagnosis. Six patients underwent laminectomy and 6 laminotomy. Complete intraspinal tumor resection was achieved in 3 patients. Symptoms improved after neurosurgery in 8 patients (67%) within 2 weeks. The majority of children treated by neurosurgery at diagnosis also received chemotherapy (10/12; 83%) among which 6 underwent neurosurgery for progressive neurologic deficit after 1-12 days of chemotherapy.

Chemotherapy as initial therapeutic approach was given to 45 patients (71%), according to INES protocol. Symptoms improved in 17 patients (33%) within 2 weeks.

Forty-four patients underwent delayed resection of the extraspinal tumor among which 21 had complete resection. A delayed neurosurgery was performed in 6 patients for progressive deficit or size of the tumor.

Corticosteroid therapy was given to 22 patients (35%) within 17 days after diagnosis, according to INES recommendations, among which 2 with primary neurosurgery.

Overall treatment consisted in chemotherapy alone in 11 patients, chemotherapy and surgery in 43 patients (27 with resection of the extraspinal tumor only, 1 with neurosurgery only and 15 with resection of the extraspinal tumor and neurosurgery) and surgery alone in 6 patients (resection of the extraspinal tumor and/or neurosurgery). Overall, neurosurgery was performed in 17 patients (11 initial, 5 delayed and 1 patient with initial and delayed neurosurgery). No patient had radiation therapy. Treatment data were not available for 2 patients.

Event-free and overall survivals

At the time of the last follow-up, 61 children were alive. The median follow-up was 11.9 years (range, 2.7-14.7 years). The Kaplan-Meier estimate of overall survival (OS) at 5 and 10 years was 96.8% (95% CI, 87.4%-99.2%) (Fig.1). Fifty-two patients had a complete response, 7 were alive with minimal residue free-progression and 1 with progression, 2 were dead and data on disease status were not available for the remaining 2 (they were alive). The event-free survival (EFS) at 5 and 10 years was 95.0% (95% CI, 85.3%-98.4%) (Fig.2). One patient with INSS stage 4S and invasion of the spinal canal > 50% was deceased of original disease, 7 months after diagnosis, after initial treatment by chemotherapy followed by surgery and secondary neurosurgery. The other patient was deceased 5 days after diagnosis after chemotherapy and corticoid therapy due to worsening of symptoms.

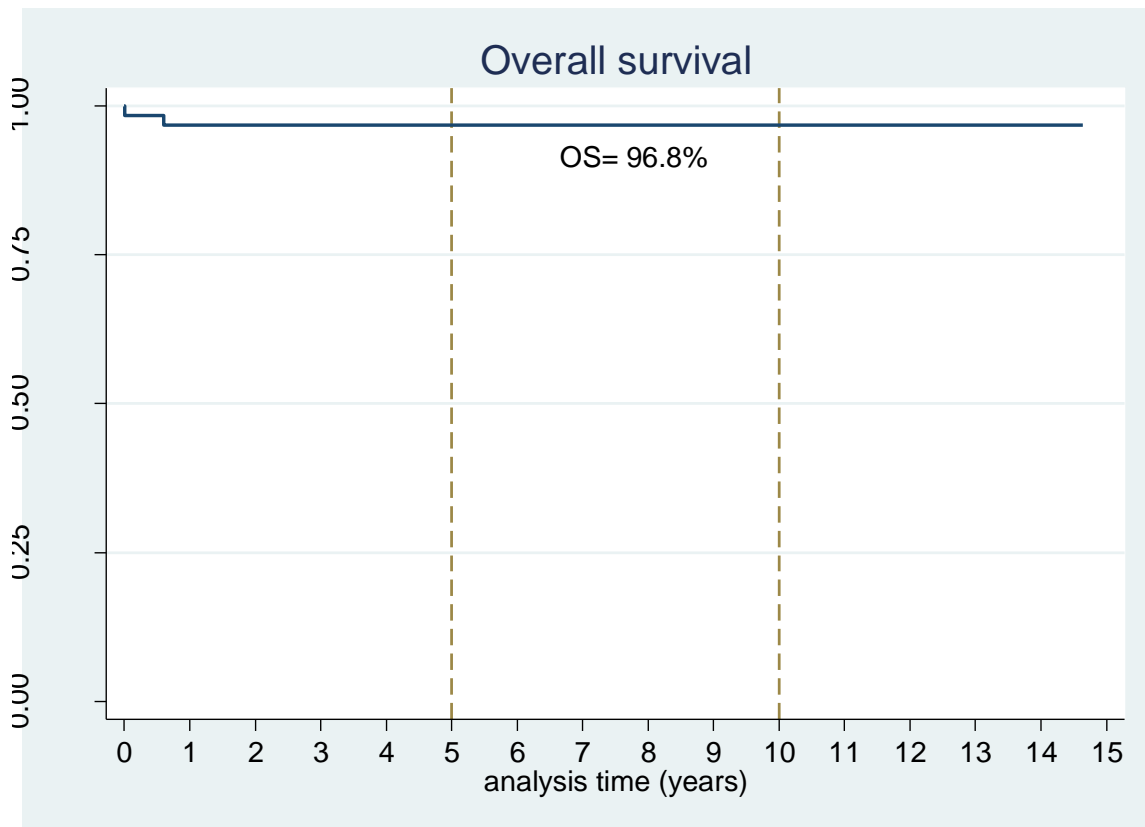


Figure 1: Kaplan-Meier curve for the overall survival after a dumbbell neuroblastoma in infancy.

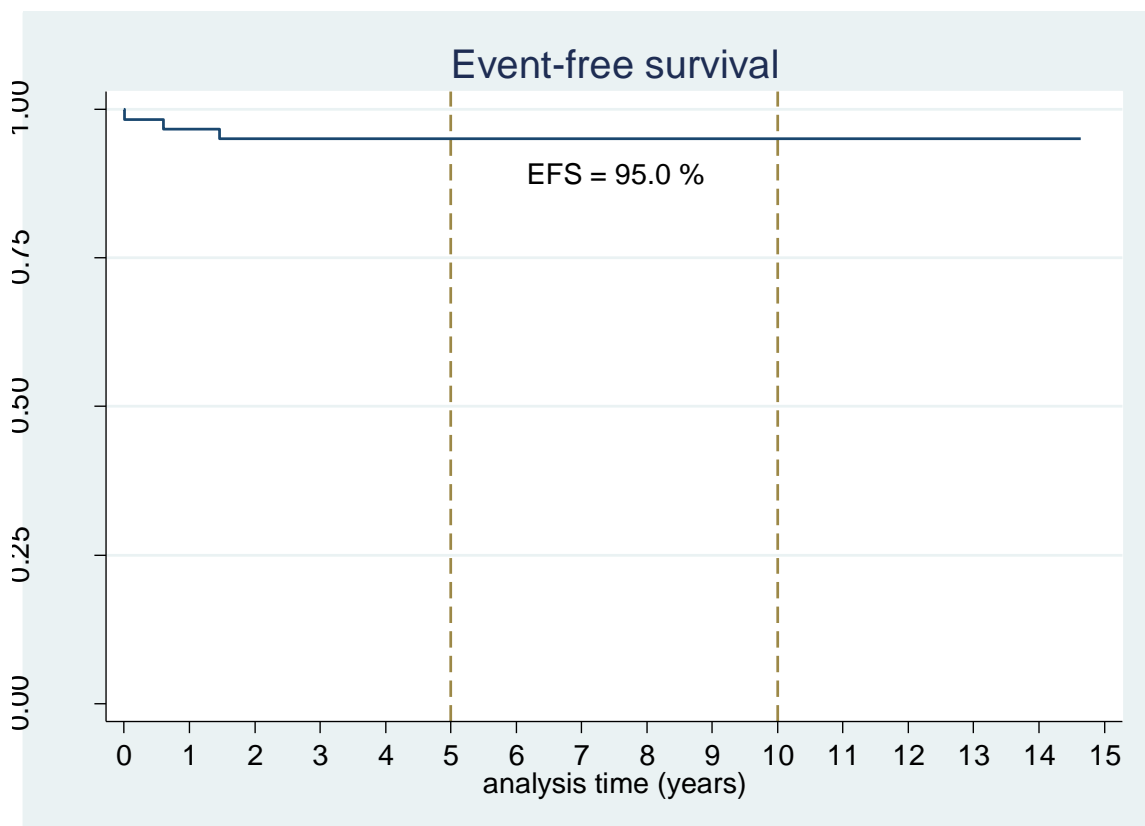


Figure 2: Kaplan-Meier curve for the event free survival after a dumbbell neuroblastoma in infancy.

Long-term outcome

By the time of the last visit, 31 patients (51%) had one or more sequelae (Table 4). The mean number of sequelae by patient was 0.9 ± 1.1 . Late effects appeared to be more frequent in neurosurgery \pm chemotherapy group compared to chemotherapy group (67% vs 44%) but this difference was not significant ($p=0.21$). Sequelae were more frequent in patients with severe motor deficit at diagnosis ($p < 0.01$) or sphincter dysfunction at diagnosis (88% vs 38% without sphincter dysfunction, respectively; $p < 0.01$) (Table 5).

Motor deficit was documented in 21 patients (34%) including 9 with grade 1, 9 with grade 2 and 3 with grade 3. We did not observe any significant difference in the proportion of motor deficit between the two initial types of treatment but only a trend of more severe motor deficit with neurosurgery compared to chemotherapy (50% vs 33%; $p=0.29$). Severe motor deficit at diagnosis (grade 2 or 3) and sphincter dysfunction at diagnosis were significantly associated with the presence of motor deficit at the last follow-up. Among 20 patients with grade 3 motor deficit at diagnosis, 6 (30%) did not have late effects. Three underwent chemotherapy as initial treatment and 3 neurosurgery associated with chemotherapy.

Sphincter dysfunctions were detected in 18 patients (30%) including 10 with bladder dysfunction, 2 with bowel dysfunction and 6 with both dysfunctions. There were more sphincter dysfunctions in patients treated by neurosurgery than in those treated by chemotherapy alone but this difference was not significant (42% vs 24%, respectively; $p=0.24$). Sphincter dysfunctions were significantly more frequent in children who had presented these symptoms at diagnosis ($p < 0.01$), with severe motor deficit at diagnosis ($p = 0.02$) or with invasion of the spinal canal more than 25% ($p = 0.02$).

Spinal deformities were reported in 20 patients (33%) including 15 with only scoliosis, 1 with only kyphosis, 3 with kyphoscoliosis and 1 with kyphoscoliosis and lordosis. Among 19 patients with scoliosis, 7 patients (37%) had grade 1, 11 (58%) grade 2 and 1 (5%) grade 3.

Spinal deformities were more frequent but not significant in patients treated by neurosurgery (3 laminotomy and 3 laminectomy) ± chemotherapy compared to those undergoing chemotherapy alone (50% vs 27%, respectively; p=0.12).

Gender, age at diagnosis, first symptoms to diagnosis interval and corticoid therapy were not significantly associated with the presence of sequelae.

Table 4 : Long-term sequelae according to initial treatment.

	Patients	Initial treatment		P value**
		Neurosurgery ± Chemotherapy	Chemotherapy	
		(n=12*)	(n=45*)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Any sequelae	31 (51%)	8 (67%)	20 (44%)	0.207
Motor deficit	21 (34%)	6 (50%)	15 (33%)	0.288
Grade 1	9	2	7	
Grade 2	9	2	7	
Grade 3	3	2	1	
Sphincter dysfunction	18 (30%)	5 (42%)	11 (24%)	0.238
Bladder	16 (26%)	4	10	
Bowel	8 (13%)	2	5	
Spinal deformities	20 (33%)	6 (50%)	12 (27%)	0.122
Grade 1	8	3	4	
Grade 2	11	3	7	
Grade 3	1	0	1	
Scoliosis	19 (31%)	6 (50%)	11 (24%)	0.086
Kyphosis	5 (8%)	0	5	
Lordosis	1 (2%)	0	1	

*4 patients underwent an initial resection of extraspinal tumor (no initial symptom) and 2 patients had no treatment data

**P value test comparing the distribution with Pearson's chi-square or Fisher's exact test.

Patients may have more than one sequelae.

Table 5 : Long-term sequelae in relation to clinical or treatment factors.

	Any Sequelae (n=31)		Motor deficit (n=21)		Sphincter dysfunction (n=18)		Spine deformities (n=20)	
	n (%)	P value*	n (%)	P value*	n (%)	P value*	n (%)	P value*
Gender		0.53		0.89		0.53		0.28
Male	11 (46%)		8 (33%)		6 (25%)		6 (25%)	
Female	20 (54%)		13 (35%)		12 (32%)		14 (38%)	
Age at diagnosis		0.73		0.82		1.00		0.16
≤ 3 months	10 (59%)		7 (41%)		5 (29%)		6 (35%)	
3-6 months	5 (45%)		3 (27%)		3 (27%)		1 (9%)	
> 6months	16 (49%)		11 (33%)		10 (30%)		13 (39%)	
Motor deficit at diagnosis		< 0.01		< 0.01		0.02		0.30
0 or 1	10 (30%)		3 (9%)		5 (15%)		8 (24%)	
2	6 (67%)		4 (44%)		3 (33%)		4 (44%)	
3	15 (79%)		14 (74%)		10 (53%)		8 (42%)	
First symptoms to diagnosis interval		0.41		0.78		0.69		0.38
≤ 7 days	9 (53%)		7 (41%)		5 (29%)		5 (29%)	
7-30 days	11 (42%)		8 (31%)		6 (23%)		7 (27%)	
> 30 days	9 (64%)		5 (36%)		5 (36%)		7 (47%)	
Invasion of spinal canal		0.21		0.27		0.02		0.17
<25%	3 (30%)		2 (20%)		0		1 (10%)	
25-50%	4 (50%)		3 (38%)		3 (38%)		3 (38%)	
>50%	15 (63%)		12 (50%)		11 (46%)		11 (46%)	
Sphincter dysfunction at diagnosis		< 0.01		< 0.01		< 0.01		0.05
No	17 (38%)		9 (20%)		7 (16%)		11 (24%)	
Yes	14 (88%)		12 (75%)		11 (69%)		9 (56%)	
Corticosteroid		0.24		0.43		0.27		0.34
No	17 (46%)		12 (32%)		9 (24%)		11 (30%)	
Yes	13 (62%)		9 (43%)		8 (38%)		9 (43%)	

* P value test comparing the distribution with Pearson's chi-square or Fisher's exact test

DISCUSSION

This analysis of a multicentric European cohort follow-up study shows the clinical presentation of neuroblastoma with SCI, its treatment and the late effects in infants with or without initial neurologic symptoms. These results confirm the main features of dumbbell neuroblastoma compared to non-dumbbell neuroblastoma.

Overall, the treatment of neuroblastoma with SCI in this study followed the INES recommendations. Chemotherapy represents the first initial treatment for the majority of patients (71%). Thirty-seven percent of patients presenting with paraplegia were treated by initial neurosurgery. No patient had radiation therapy. The exception was for corticosteroid used only for 35% of patients included in this study and half of patients with severe motor deficit (grade 2-3). Corticoid treatment is described to improve early symptom relief but seems to have no impact on long-term outcome, in the previous studies (4). Chemotherapy alone can cure some patients. Among 9 patients treated only by chemotherapy, 7 (78%) had a complete response.

The median interval between occurrence of first symptoms and diagnosis was 14 days, similar to previous studies (12 days in the experience of AIEOP –Italian Association for Pediatric Hematology-Oncology (6) and German neuroblastoma trials (4)) but shorter than another Franco-Italian study of 2011 (23 days) (16) and a recent Dutch publication (6 weeks) (17). This interval had no clear impact on the occurrence of late effects, which looked comparable to previously published series (1,3–5). Moreover, sphincter dysfunction and motor deficit at diagnosis may be underestimated in infants, in whom sphincter control and walking have not yet been achieved. Both parental and medical information and education should be heightened to decrease this interval.

While long-term overall survival was excellent (97% to 10 years), long-term functional outcome was poor. Fifty-one percent of patients of our study had one or more sequelae at the

time of their last follow-up. This percentage was lower than in recent previous publications (68% for 34 infants treated between 2000 and 2011 (6), 58% for 98 children treated between 1979 and 2002 (16), 71% for 99 children treated between 1989 and 2008 (4) and 95% for 19 children treated between 1980 and 2007 (17)). However, their cohort's patients were often older and only the Italian cohort of AEIOP concerned infants (6). The severity of motor deficit at presentation was the strongest predictor of occurrence of late effects in our study, except for spine deformities, which is comparable to previous studies (1–6,16).

No significant difference between first-line neurosurgery and chemotherapy on long-term outcome was found. The number of late effects after initial neurosurgery was higher but these differences were not statistically significant. Previously published studies have also reported the lack of significant difference between either treatment (4,6), unlike other studies that found that neurosurgery leads significantly to more long-term orthopedic consequences (16). Spinal deformity following intradural spinal tumor resection has been well described by several authors. Pre-operative scoliotic deformity, an age less than 13 years old and an increasing number of resections increased the risk for progressive spinal deformity (18–20). The two decompression modalities have different indications; neurosurgery is limited to rapid neurological deterioration (1-2 days) or a poor response to chemotherapy and may have benefits in this specific population (1,5,16), whereas chemotherapy may be indicated for the remaining patients. Moreover, severely affected patients received more aggressive treatment, often including neurosurgery.

Few studies took interested in long-term outcome of children treated before one year old (the recent AIEOP studied 34 infants (6)). Therefore, the historical comparisons are not relevant to evaluate the change in management strategies in infants and the occurrence of late effects.

The strength of our study is the prospective collection of initial tumor data within the INES protocol. Moreover, the data of follow-up are based on the last physical examination of the

medical record, and not on self-questionnaire or telephone conversation. The median follow-up was 11.9 years, longer than the majority of other studies.

Our study is limited by the size of our cohort which lowers the statistical power of analyses. The response rate is limited (61%). However, this is the largest cohort of dumbbell neuroblastoma survivors diagnosed before one year old.

Prospective studies for neuroblastoma with SCI are necessary to clarify the incidence and severity of sequelae and facilitate treatment data collection. The SIOPEN network is implementing an international, observational, prospective registry of peripheral neuroblastic tumors presenting with spinal canal involvement to assess the impact of different risk factors on neurologic and orthopedic outcomes and to optimize treatment guidelines for the management of symptomatic SCI (and the issue of intraspinal residue). An early and prolonged rehabilitation care and the interest of neurosensory explorations could also be considered.

CONCLUSION

In conclusion, fifty-one percent of infants with SCI developed late effects, without significant difference between first-line neurosurgery and chemotherapy. A good knowledge of these late effects is important for the implementation of appropriate long-term follow-up to improve prevention, early detection and optimal management of these sequelae to limit their incidence and severity.

THESE SOUTENUE PAR : CLAIRE FREYCON

Long-term outcome of dumbbell neuroblastoma in children under one year old: results of the INES-FU-SCI study

CONCLUSION

The aim of this study was to evaluate the prevalence and type of late effects according to therapeutic approach and initial presentation in infants with neuroblastoma with spinal canal involvement (SCI).

This is a multicentric European cohort follow-up study including infants with dumbbell neuroblastoma treated according to INES protocol between 1999 and 2004. One hundred patients with SCI were included initially and a follow-up form based on the last examination had to be returned by institutions from 2014.

A total of 63 patients were enrolled. Main initial symptoms at diagnosis included motor deficit (52%), neurovegetative dysfunctions (27%), bladder (21%) and bowel dysfunction (14%) and pain (17%). The median interval between occurrence of first symptoms and diagnosis was 14 days (0-290 days). Initial treatment was chemotherapy in 51 cases and neurosurgery ± chemotherapy in 12 cases. After a median follow-up of 11.9 years (2.7-14.7 years), 31 patients (51%) had one or more sequelae, including motor deficit (34%), sphincter dysfunction (30%) and spinal deformities (33%). No significant difference between first-line two treatments on long-term outcome was found. The severity of motor deficit and the presence of sphincter dysfunction at diagnosis were correlated with the occurrence of late effects, except for spine deformities. A prospective study is necessary and has recently developed to clarify the incidence and severity of sequelae and facilitate treatment data collection.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 28/11/16

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROBERT
J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR PLANTAZ

ACKNOWLEDGMENTS

Coordinators of INES-FU study: Caroline Munzer (Hôpital des enfants, Toulouse, France) and Alberto Garaventa (Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia)

Study centers of countries involved: France (Besançon, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Grenoble, Institut Curie, Institut Gustave Roussy, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Rennes, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours), Italy (Cagliari, Ferrara, Genova, Milano, Modena, Napoli, Padova, Palermo), Spain (Bilbao, Murcia, Valencia), United Kingdom (Oxford), Belgium (UCL Saint Luc), Austria, Portugal, and Swiss (Lausanne).

International Society of Pediatric Oncology, European Neuroblastoma Group (SIOPEN).

Manuscript in preparation for submission to the Journal of Clinical Oncology

REFERENCES

1. 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; 78:311-9.
2. Hoover M, Bowman LC, Crawford SE, Stack C, Donaldson JS, Grayhack JJ, et al. Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 32:353-9.
3. De Bernardi B null, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001; 19:183-90.
4. 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; 54:347-52.
5. Katzenstein HM, Kent PM, London WB, Cohn SL. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 2001; 19:1047-55.

6. De Bernardi B, Quaglietta L, Haupt R, Castellano A, Tirtei E, Luksch R, et al. Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infant: the AIEOP experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61:1369-75.
7. De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, Cohn SL, Garrè ML, Iehara T, et al. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett*. 2005; 228:283-99.
8. Moppett J, Haddadin I, Foot AB. Neonatal neuroblastoma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 81:F134-137.
9. Pintér AB, Hock A, Kajtár P, Dóber I. Long-term follow-up of cancer in neonates and infants: a national survey of 142 patients. *Pediatr Surg Int*. 2003; 19:233-9.
10. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, Canete A, Ladenstein R, Couturier J, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol*. 2011; 29:449-55.
11. Canete A, Gerrard M, Rubie H, Castel V, Di Cataldo A, Munzer C, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1014-9.
12. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, Rubie H, Cañete A, Di Cataldo A, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1034-40.
13. 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; 11:1466-77.
14. Rosman N, Gilmore H. Spinal cord injury. In: Swaiman KF, Ashwal S, *Pediatric Neurology : Principals and practice*. 3^o ed. St Louis, Mosby; 1999. p. 954-66.
15. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. National Cancer Institute; 2009.
16. Angelini P, Plantaz D, De Bernardi B, Passagia J-G, Rubie H, Pastore G. Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57:473-80.
17. Kraal K, Blom T, Tytgat L, van Santen H, van Noesel M, Smets A, et al. Neuroblastoma With Intraspinous Extension: Health Problems in Long-Term Survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63:990-6.
18. Yao KC, McGirt MJ, Chaichana KL, Constantini S, Jallo GI. Risk factors for progressive spinal deformity following resection of intramedullary spinal cord tumors in children: an analysis of 161 consecutive cases. *J Neurosurg*. 2007; 107:463-8.

19. McGirt MJ, Garcés-Ambrossi GL, Parker SL, Sciubba DM, Bydon A, Wolinsky J-P, et al. Short-term progressive spinal deformity following laminoplasty versus laminectomy for resection of intradural spinal tumors: analysis of 238 patients. *Neurosurgery*. 2010; 66:1005-12.
20. McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A, Bydon A, Witham TF, Yao KC, et al. Incidence of spinal deformity after resection of intramedullary spinal cord tumors in children who underwent laminectomy compared with laminoplasty. *J Neurosurg Pediatr*. 2008; 1:57-62.

APPENDIX

Appendix 1: INES-FU-SCI Case Report Form

INES SCC RETROSPECTIVE STUDY

RETROSPECTIVE DATA COLLECTION OF NEUROBLASTOMA PATIENTS PRESENTING WITH SPINAL CANAL INVOLVEMENT (SCI)

PATIENT INES NUMBER

|_|_|_|_| · |_|_|_|_|_|

PATIENT IDENTIFICATION

NAME |_|_| SURNAME |_|_| Birthdate |_|_|_|_|_|

CONTACT DETAILS

Centre _____

City, Country _____

Registering physician _____

Email _____

Telephone _____

Signature of the Registering Physician

Date |_|_|_|_|_| dd/mm/yy

Adress to send CRF and reports:

munzer.c@chu-toulouse.fr

or:

Caroline MUNZER
Recherche clinique Hémato-oncologie
Hôpital des Enfants
330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034
31 059 TOULOUSE CEDEX 9
FRANCE

INES SCC RETROSPECTIVE STUDY : FORM 2 "SYMPTOMS"

Date of first symptoms

|_|_|_|_|_|_|_| dd/mm/yy

Description of Symptoms at time of diagnosis			
NEUROVEGETATIVE DYSFUNCTIONS at time of diagnosis	Yes	No	Unknown
Pallor			
Marbled skin			
Hiccup			
Regurgitation			
Tremor			
Clonus			
SYMPTOMS	GRADE		
	At First Medical Attention	At diagnosis	
Pain ⁽¹⁾			
Upper motor deficit ⁽²⁾			
Lower motor deficit ⁽²⁾			
Bowel function ⁽¹⁾			
Bladder function ⁽¹⁾			
Scoliosis ⁽³⁾			
Kypnosis ⁽³⁾			
Lordosis ⁽³⁾			
Other Symptoms _____			

⁽¹⁾Grade: N, Normal; A, Abnormal; NE, not evaluated; NA, not assessable.

⁽²⁾ ASIA Impairment Scale for motor deficit (modified): Grade 0 normal	Grade 1 mild hyposthenia, movements possible against gravity	Grade 2 moderate hyposthenia, movements possible but not against gravity	Grade 3 severe hyposthenia with no spontaneous movements
---	--	--	--

Reference: Rosman NP, Gilmore HE: Spinal cord injury, in Swaiman KF, Ashwal S (eds): Pediatric Neurology: Principles and Practice (ed 3). St. Louis, MO, Mosby, 1999, pp 954-966.

⁽³⁾CTCAE, Appendix 1

INES SCC RETROSPECTIVE STUDY: FORM 3 “WORK-UP AT DIAGNOSIS”

Primary tumour site(s)

INSS: |__|_|_| INRG: |__|_|_| (see INESFU CRF page2)

Vertebral level of the tumour <i>in case of double primary</i>	upper __ _ _ upper __ _ _	lower __ _ _ lower __ _ _
---	---------------------------------	---------------------------------

Extension of the intraspinal tumour

Spinal MRI	_ _ _ _ _ _ _ dd/mm/yy	Spinal CT	_ _ _ _ _ _ _ dd/mm/yy
-------------------	-------------------------	------------------	-------------------------

Extension of the intraspinal tumour <i>in case of double primary</i>	upper __ _ _ upper __ _ _	lower __ _ _ lower __ _ _
---	---------------------------------	---------------------------------

Degree of invasion of the spinal canal <i>in case of double primary</i>	<25%	25-50%	>50%
	<25%	25-50%	>50%

Spinal cord T2 hyperintensity at MRI, <i>if applicable</i>	Yes	No
---	-----	----

SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS (SEP)	Time from initiation of therapy			
	Day 0	Day 7	Day 14	Day 28
UPPER LIMBS Normal Abnormal Not performed				
LOWER LIMBS Normal Abnormal Not performed				

Please enclose MRI or CT report

INES SCC RETROSPECTIVE STUDY: FORM 4 "SURGICAL DECOMPRESSIVE TREATMENT"

NEUROSURGERY at diagnosis

Yes No

If yes, date |_|_|_|_|_|_| dd/mm/yy

Indications Progressive deficit Yes No
 Size of the tumour Yes No
 Severity of the deficit Yes No
 Other reasons, *please specify* _____

Type of operation Laminectomy Laminotomy other _____

Resection of intraspinal component Complete In complete With minimal residue

Blood transfusion No Yes

Root sacrifice Yes No

Please, enclose neurosurgical report

Time from surgery	SYMPTOMATIC RESPONSE			
	<i>Disappearance</i>	<i>Improvement</i>	<i>None</i>	<i>Worsening</i>
within 72 hours				
between 72 hours – 2 weeks				
at 1 month				

COMPLICATION AFTER NEUROSURGERY

No Yes

RESECTION OF EXTRASPINAL TUMOUR at diagnosis

Yes No

If yes, date |_|_|_|_|_|_| dd/mm/yy

Type of resection Complete In complete With minimal residue

Per-operative events

Blood transfusion No Yes

Root sacrifice Yes No

INES SCC RETROSPECTIVE STUDY: FORM 5 "CHEMOTHERAPY"

CORTICOSTEROID THERAPY

Yes No

If yes, date of initiation |__|_|_|_|_|_| dd/mm/yy duration |__|_| days

According to INES recommendations (dexamethasone) Yes No

CHEMOTHERAPY

Yes No

If yes, date of first course |__|_|_|_|_|_| dd/mm/yy

date of last course |__|_|_|_|_|_| dd/mm/yy

According to INES Protocol Yes No

If yes, specify which protocol (99.1; 99.2;99.3;99.4) |__|_|_|.|__|_|

If no, list the chemotherapeutic agents used _____

If chemotherapy was given first before histological diagnosis, specify the number of days |__|_|

Time from starting chemotherapy	SYMPTOMATIC RESPONSE			
	<i>Disappearance</i>	<i>Improvement</i>	<i>None</i>	<i>Worsening</i>
within 72 hours				
between 72 hours – 2 weeks				
at 1 month				

INES SCC RETROSPECTIVE STUDY: FORM 7 "OUTCOME"

EVOLUTION OF SYMPTOMS		
SYMPTOMS	Grade	
	End of treatment _ _ _ _ _ _	Last follow-up _ _ _ _ _ _
Pain Score ⁽²⁾		
Upper motor deficit ⁽²⁾		
Lower motor deficit ⁽²⁾		
Bowel function ⁽¹⁾ *		
Bladder function ⁽¹⁾ * <i>Urodynamic report if abnormal</i>		
Joint range of motion decreased, cervical spine ⁽³⁾		
Joint range of motion decreased, lumbar spine ⁽³⁾		
Scoliosis ⁽³⁾		
Kyphosis ⁽³⁾		
Lordosis ⁽³⁾		
Other _____		

⁽¹⁾Grade: N, Normal; A, Abnormal; NE, not evaluated; NA, not assessable.

In case of A, i.e. abnormal bowel or bladder function, please specify: _____

⁽²⁾ ASIA Impairment Scale for motor deficit (modified)

Grade 0 normal	Grade 1 mild hyposthenia, movements possible against gravity	Grade 2 moderate hyposthenia, movements possible but not against gravity	Grade 3 severe hyposthenia with no spontaneous movements
--------------------------	--	--	--

⁽³⁾ CTCAE, Appendix 1

* THERE IS A COMPLETE WORK-UP TO PERFORM IF ABNORMAL (see next page)

DATE OF LAST VISIT	_ _ _ _ _ _	dd/mm/yy		
Disease status	CR	Alive with stable disease	Alive with progressive disease	Dead

COMMENTS:
<i>PLEASE NEW CONSULTATION IF LAST FOLLOW-UP > 6 MONTHS</i>
(*) WORK-UP to PERFORM IF ABNORMAL
BLADDER: DEBIMETRY / URODYNAMIC ASSESSMENT
BOWEL: MANOMETRY
SPINAL COLUMN: X-RAYS
<i>Please, enclose report of readaptation therapy</i>

SCHOOL LEVEL IN AGREEMENT WITH AGE OF THE PATIENT

Yes

No

ADAPTED SCHOOL

Yes

No

PSYCHOLOGICAL FOLLOW-UP

Yes

No

APPENDIX 1 (page 1/2)						
Derived from "Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)" (modified) (http://ctep.cancer.gov)						
	0	1	2	3	4	5
APPENDIX 1 (page 2/2)						
Joint range of motion decreased cervical spine	No symptoms	Mild restriction of rotation or flexion between 60 – 70 degrees	Rotation <60 degrees to right or left; <60 degrees of flexion	Ankylosed/fused over multiple segments with no C-spine rotation		
Joint range of motion decreased lumbar spine	No symptoms	Stiffness; difficulty bending to the floor to pick up a very light object but able to do athletic activity	Pain with range of motion (ROM) in lumbar spine; requires a reaching aid to pick up a very light object from the floor	<50% lumbar spine flexion; associated with symptoms of ankylosis or fused over multiple segments with no L spine flexion (e.g., unable to reach to floor to pick up a very light object)		
Scoliosis	No symptoms	<20 degrees; clinically undetectable	>20 - 45 degrees; visible by forward flexion; limiting instrumental ADL	>45 degrees; scapular prominence in forward flexion; operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling		
Kyphosis	No symptoms	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate accentuation; limiting instrumental ADL	Severe accentuation; operative intervention indicated; limiting self care ADL		
Lordosis	No symptoms	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate accentuation; limiting instrumental ADL	Severe accentuation; operative intervention indicated; limiting self care ADL		
For other symptoms, consult the complete "Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.02": http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf						

Appendix 2

Neuroblastome avec extension intra-rachidienne : état des connaissances et intérêt d'un registre prospectif international.

Spinal canal involvement in neuroblastoma: state of the knowledge and time for an international prospective registry.

AUTEURS

C Freycon¹, I Schiff¹, L Selek², C Piolat³, C Durand⁴, D Plantaz¹.

AFFILIATION:

1: Clinique Universitaire de Pédiatrie. CHU de Grenoble. CS 10217 38043 Grenoble cedex.

2: Clinique Universitaire de Neurochirurgie. CHU de Grenoble. CS 10217 38043 Grenoble cedex

3: Clinique Universitaire de Chirurgie Pédiatrique. CHU de Grenoble. CS 10217 38043 Grenoble cedex

4: Clinique Universitaire d'Imagerie Pédiatrique. CHU de Grenoble. CS 10217 38043 Grenoble cedex

Correspondance: D Plantaz Clinique Universitaire de Pédiatrie. CHU de Grenoble. CS 10217 38043 Grenoble cedex: +33 4 76 76 54 69 (DPlantaz@chu-grenoble.fr)

Résumé

Dix à quinze pour cent des enfants porteurs d'un neuroblastome présentent une extension de leur tumeur primitive dans le canal rachidien, à travers un ou plusieurs foramen intervertébraux. Soixante pour cent d'entre eux ont des signes de compression médullaire lors du diagnostic (douleurs dorsales, déficit moteur, troubles de l'équilibre, faiblesse des membres inférieurs, parapaparsie ou paraplégie, cyphoscoliose, troubles sphinctériens vésico rectaux, troubles sensoriels, incluant des douleurs neuropathiques). Il s'agit le plus souvent d'enfants jeunes, au cours des deux premières années de vie, qui sont porteurs de tumeurs plus souvent localisées et biologiquement favorables, justifiant un traitement peu agressif sur le plan oncologique, du fait d'un pronostic vital favorable. Il faut souligner la difficulté du diagnostic des signes neurologiques chez les jeunes nourrissons. Bien que les traitements de décompression (chimiothérapie, neurochirurgie) offrent des chances d'amélioration, voire de récupération complète, ces patients sont globalement exposés à d'importants risques de séquelles neurologiques à long terme (déficit moteur, trouble sphinctérien) ainsi qu'à des

séquelles orthopédiques ; ceci souligne l'importance d'études sur ce groupe de patients pour mieux connaître les facteurs liés à la maladie et à son traitement qui permettraient d'améliorer leur prise en charge. C'est dans cet objectif que le réseau SIOOPEN (European Neuroblastoma Research Network) a mis en place un registre international, multi-centrique prospectif des tumeurs neuroblastiques avec extension intra-rachidienne, dont l'objectif principal est de collecter prospectivement les données afin d'évaluer les facteurs de risque sur l'évolution neurologique et orthopédique à court et long terme. Ceci devrait permettre d'améliorer les recommandations de prise en charge de tels patients.

Mots-Clés : neuroblastome, sablier, compression médullaire, laminectomie, séquelles tardives

Abstract

Up to 10-15% children with neuroblastoma have direct tumour extension through the intervertebral foramen into the spinal canal. Sixty percent have symptoms of spinal cord compression (back pain, motor dysfunction, gait disturbance, limb weakness, paralysis, kyphoscoliosis, bladder and bowel and sensory disturbance including pain) at presentation. These patients are generally young, within the first 2 years of life, have biologically favourable disease and would often otherwise require minimal therapy for their neuroblastoma and generally have excellent survival. Symptoms and signs of spinal canal compression may be under recognised in young infants. Although many patients experience symptom improvement with effective therapy (chemotherapy or decompressive neurosurgery), patients with neuroblastoma and SCI (Spinal Cord Involvement) are at risk of long standing neurologic (motor, bowel, bladder, sensory and pain) and orthopaedic consequences. Recent retrospective studies have shown unacceptably high rates (60-75%) of long term neurologic and orthopaedic disability emphasising the importance of focusing on this subgroup of patients to better identify important patient and treatment related factors to improve current management strategies. To address this need the European Neuroblastoma Research Network (SIOOPEN) has developed an international, multi-centre prospective registry study of peripheral neuroblastic tumours presenting with spinal canal involvement. The primary objective is to prospectively collect data on patients with neuroblastoma and SCI to evaluate the combined effects of different risk factors on the eventual neurologic and orthopaedic outcomes. It is hoped that this will lead to better treatment guidelines for the management of symptomatic SCI with reduced long term functional sequelae.

Key-words: neuroblastoma, Dumbell, spinal cord compression, laminectomy, late effects

Le contexte: incidence, présentation, traitement du neuroblastome.

Le neuroblastome affecte de manière prédominante le jeune enfant avec un diagnostic pour la majorité des patients fait au cours de la première décennie. L'incidence globale est de 12.6 cas par million d'enfants par an avec une majorité des cas survenant chez le jeune enfant avec une diminution rapide de l'incidence parallèle à l'augmentation de l'âge (1). Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire ayant pour origine le système nerveux sympathique et pouvant se développer à n'importe quel niveau le long de l'axe adrénosympathique (glandes surrénales, nerfs et ganglions sympathiques). Le traitement des patients atteints de neuroblastome est basé sur un ensemble de critères comportant l'évaluation clinique, le bilan d'extension, le type anatomo-pathologique, les facteurs biologiques qui permettent d'estimer la réponse au traitement, le risque de récurrence et les chances de guérison. Le neuroblastome biologiquement favorable (low and intermediate risk) présente un potentiel élevé de régression spontanée et/ou de maturation tumorale lors d'une simple observation ou sous traitement d'intensité modérée (2). Les patients avec des neuroblastomes de risque faible ou intermédiaire sont, soit des enfants âgés de moins de 18 mois (incluant certaines formes métastatiques), soit des enfants plus âgés avec des tumeurs localisées mais aux caractéristiques biopathologiques favorables, en particulier l'absence d'amplification de NMYC (3). Les essais et les études cliniques ont confirmé la possibilité d'une désescalade thérapeutique associée au maintien d'une excellente survie pour les enfants atteints de neuroblastomes de risque faible ou intermédiaire (4-9). Au contraire, les patients avec un neuroblastome de haut risque sont définis par un âge supérieur à 12 pour une maladie étendue ou pour tout âge et tout stade (à l'exception des stades L1 INSS 1) en cas d'amplification de l'oncogène NMYC. Les taux de guérison se sont améliorés au cours des deux dernières décennies mais le risque de récurrence reste de l'ordre de 50% associé à un risque élevé de séquelles à long terme pour les survivants.

Outre l'augmentation des taux de survie, l'objectif actuel reste donc la limitation des séquelles à long terme. Un groupe spécifique de neuroblastomes présente un risque élevé d'altération de la qualité de vie à long terme, en rapport direct avec la tumeur et/ou son traitement : ce sont les tumeurs présentant une extension intra-canales dite neuroblastome en sablier.

Extension intra-rachidienne et compression spinale dans le neuroblastome.

Une extension intra-canales est présente chez 10 à 15% des enfants atteints de neuroblastome. L'extension intra-canales est directement secondaire à une extension de la tumeur primitive intra-rachidienne à travers le ou les foramen(s) intervertébraux aboutissant à une compression médullaire extra-durale symptomatique ou non (figure 1).

Entre 50% et 65% des patients porteurs de neuroblastome en sablier présentent une forme symptomatique avec un déficit neurologique au moment de la présentation initiale de telle sorte que l'incidence globale des neuroblastomes en sablier symptomatiques est de l'ordre de 5% (10-13), mais elle est plus élevée chez les nouveau-nés, de l'ordre de 18% (14-15).

Le diagnostic différentiel d'une compression médullaire d'origine tumorale inclut d'autres tumeurs, sarcomes (sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, ostéosarcome, tumeur rhabdoïde),

lymphomes, leucémies et histiocytose langerhansienne, ainsi que les tumeurs spinales (16-17). De plus, différentes tumeurs bénignes, comme les tératomes, la neurofibromatose, les méningiomes, peuvent se présenter avec des symptômes de compression médullaire.

Présentation Clinique.

Les neuroblastomes en sablier sont observés chez des enfants statistiquement plus jeunes que les formes sans extension intra-rachidienne, avec une médiane d'âge de survenue inférieure à 2 ans (10-12, 18). Des cas symptomatiques congénitaux, voire en anténataux ont été rapportés (19); mais aussi à l'inverse chez des adolescents et des adultes (10, 12, 18). La localisation de la tumeur primitive est plus fréquemment thoracique (10-13). Le contingent intra-canalair peut s'étendre sur plusieurs étages vertébraux et le degré d'envahissement du canal peut atteindre 100% de sa largeur (10-13, 18).

Les signes cliniques en rapport avec l'envahissement intra-canalair d'un neuroblastome comportent un ensemble très polymorphe de symptômes incluant une douleur radiculaire ou neuropathique, des douleurs dorsales, une régression motrice, des troubles de la marche, la faiblesse d'un membre ou sa paralysie (incluant une monoplégie ou une paraplégie), une cyphoscoliose, un trouble sphinctérien (vésical et/ou anal), et des signes sensoriels dont la douleur (10-13).

Les symptômes d'un neuroblastome en sablier peuvent être difficiles à reconnaître en particulier chez les nourrissons; l'hypomobilité des membres inférieurs peut être un piège avant l'âge de la marche, surtout lorsqu'elle n'est pas révélée à l'examen. Cela explique que la durée des symptômes consécutifs à l'extension intra-rachidienne soit très variable, pouvant même durer plusieurs mois à partir du premier signe (10-13). Il a été montré, en particulier chez les nourrissons âgés de moins de 1 an, une augmentation du risque de déficit moteur et de vessie neurologique corrélée à l'augmentation du délai entre les premiers signes et le diagnostic (20).

Traitement et évolution des neuroblastomes avec extension intra-canalair symptomatique.

Historiquement, une décompression neurochirurgicale ou par radiothérapie ont été utilisées dans les cas de compression médullaire des neuroblastomes en sablier, jusqu'à la mise en évidence de l'efficacité de la chimiothérapie dans les années 1980 (21-22). Depuis, le recours à la radiothérapie en traitement initial de la compression médullaire a disparu, en particulier du fait des risques à long terme chez ces très jeunes enfants (10-13).

Les recommandations actuelles pour les neuroblastomes avec extension intra-canalair soulignent l'importance d'un diagnostic précoce et de la prise en charge urgente par une équipe multidisciplinaire incluant pédiatre oncologue, neurochirurgien, neuropédiatre, orthopédiste pédiatrique, radiopédiatre, pour réaliser en urgence le bilan et le staging adaptés et réaliser le traitement approprié. Il est crucial d'exclure un autre type de tumeur et d'obtenir un diagnostic anatomo-pathologique, ainsi que du tissu tumoral pour les études biologiques déterminantes pour le choix thérapeutique. Alors qu'une chimiothérapie initiale est le plus

souvent réalisée (association carboplatine vépéside), une décompression neurochirurgicale doit être envisagée pour les patients présentant une paralysie sévère d'évolution rapide ou une mauvaise réponse à la chimiothérapie (10, 13, 15). Bien que des recommandations aient été établies dans certains protocoles, on ignore comment elles ont été appliquées individuellement et leur impact sur le devenir des patients.

Traitement initial et réponse précoce au traitement de la compression médullaire

Entre 60 et 80% des patients symptomatiques vont présenter une amélioration neurologique sous traitement. Même si un diagnostic tardif n'a pas pu être associé dans toutes les études avec un pronostic fonctionnel plus péjoratif, ceci a été montré récemment (20). Bien que la sévérité initiale d'une compression médullaire puisse laisser craindre une mauvaise évolution neurologique, des récupérations partielles et des récupérations complètes parfois surprenantes peuvent s'observer chez des patients gravement déficitaires (figure 2), soulignant l'importance d'un traitement adapté rapide (10-13). La corticothérapie est systématiquement associée avec une amélioration précoce des symptômes, mais un impact sur l'évolution à long terme qui n'est pas démontré (12). La décompression chirurgicale et la chimiothérapie auraient un taux de récupération précoce équivalent (65-70%) mais il persiste des controverses sur le taux de handicap à long terme (60-70%) (23). La décompression chirurgicale pourrait avoir un avantage chez certains enfants avec déficit rapidement progressif (10, 13). De plus, les patients présentant un neuroblastome mature sont susceptibles d'une moins bonne réponse à la chimiothérapie et pourrait bénéficier d'une approche chirurgicale (13).

Evolution à long terme.

La survie à long terme des enfants atteints de neuroblastomes en sablier est bonne reflétant, l'âge inférieur, la prépondérance des formes localisées et une biologie tumorale plus favorable (10-13).

Les connaissances sur le devenir fonctionnel de ces patients sont issues d'études rétrospectives monocentriques, d'études de registre et d'essais thérapeutiques (10-13, 23-24). Alors que ces études confirment la gravité du problème fonctionnel des neuroblastomes en sablier, leurs limites sont liées au petit nombre de patients, au suivi hétérogène, aux différences méthodologiques dans les analyses rétrospectives ne permettant pas d'apporter des réponses définitives aux questions en suspens.

Un déficit fonctionnel sévère au diagnostic est associé à un risque élevé de séquelles à long terme (10-11). Des études récentes ont montré un taux élevé (60-70%) de séquelles tardives après un suivi médian de plus de 5 ans, incluant un déficit moteur, une spasticité, une cyphoscoliose, une vessie neurologique, une dysfonction ano-rectale, des troubles sensitifs, un retard de croissance, un syndrome douloureux chronique, suggérant que les conséquences fonctionnelles aient pu être jusque-là sous-estimées et qu'un suivi spécifique à long terme évalué soit nécessaire pour de tels patients (24). Une étude est actuellement en cours sur les enfants traités avant l'âge de 1 an en Europe entre 1999 et 2004 (étude INES FU).

Questions non résolues.

Les questions qui restent à résoudre portent sur l'impact du délai entre les premiers signes et la mise en route du traitement, le bénéfice de la corticothérapie, et surtout le traitement initial de décompression le plus approprié (chimiothérapie versus neurochirurgie) et les critères de choix entre ces deux approches. Une meilleure connaissance du devenir fonctionnel à long terme est également nécessaire, ainsi que des modalités de prise en charge de séquelles.

Techniques neurochirurgicales et complications à long terme.

Les conséquences orthopédiques tardives (cyphoscoliose) des interventions de décompression neurochirurgicale ont été rapportées chez l'enfant. Il existe de multiples facteurs pouvant influencer sur la survenue des séquelles orthopédiques, incluant l'âge des patients (risque plus élevé avant 13 ans) (25), l'existence d'une déformation rachidienne préopératoire (26) et l'étendue de la chirurgie (risque plus élevé en cas d'intervention sur plus de 4 étages vertébraux) (27). L'impact de la technique décompressive (laminoplastie versus laminectomie) n'a pas été définitivement tranché. Certains ont pu suggérer un risque plus élevé après une laminectomie (28), mais une méta-analyse n'a pas démontré d'augmentation du risque de cyphoscoliose après laminectomie plutôt que laminoplastie (29). Une large étude n'a pas montré de différence sur l'incidence des déformations radiologiques à long terme (27), alors que des études à plus court terme suggéraient un avantage à la laminoplastie (30). La fixation rachidienne post-opératoire a été défendue mais son efficacité reste incertaine, pouvant peut-être plus retarder la déformation rachidienne que réduire son incidence (31). En conséquence, le risque de séquelles orthopédiques à long terme et les résultats équivalents de la chimiothérapie et de la neurochirurgie décompressive suggèrent le recours à une intervention chirurgicale de décompression uniquement chez certains patients, comme ceux porteurs de déficit neurologiques rapidement progressifs, et en cas d'échec de la chimiothérapie ou de tumeur neuroblastique mature (tableau 1)

Nécessité d'une étude prospective.

Il existe une collaboration internationale pour rassembler de manière prospective des informations à large échelle concernant la présentation, la prise en charge et le devenir des enfants atteints de neuroblastome en sablier, symptomatique ou non. Le réseau de recherche européen sur le neuroblastome (SIOPEN) coordonne un registre observationnel international prospectif des patients de moins de 18 ans avec un neuroblastome présentant une extension spinale. La coordination internationale de l'étude est assurée par l'AIEOP (Associazione Italiana Ematologia-Oncologia Pediatrica), Gaslini Children's Hospital à Gênes -Italie (Dr Haupt). En France, la coordination est assurée par le CHU de Grenoble (Pr Plantaz).

Dans ce registre, les modalités de prise en charge ne font pas l'objet de recommandations mais sont déterminées par le protocole thérapeutique le plus adapté à chaque patient selon l'équipe pluridisciplinaire référente en charge de l'enfant. Le registre des neuroblastomes en sablier va enregistrer des données initiales incluant les caractéristiques démographiques, les signes cliniques, la durée des symptômes, la présence et l'intensité des signes neurologiques et orthopédiques, les données neuroradiologiques, les caractéristiques bio-pathologiques ainsi

que le traitement initial (observation, chimiothérapie, neurochirurgie). Des échelles standardisées seront utilisées pour le grading des symptômes et le retentissement fonctionnel incluant l'échelle CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events), l'échelle de douleur FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) et l'échelle de séquelle ASIA (American Spinal Injury Association). La réponse précoce au traitement sera évaluée à 72 heures, 1 semaine, 2 semaines, 4 semaines, et 2 mois, par le médecin oncopédiatre, avec l'aide éventuelle d'un médecin rééducateur ou d'un kinésithérapeute. Les traitements successifs seront collectés, ainsi que l'évolution clinique et la meilleure réponse radiologique. Un suivi prospectif standardisé sera réalisé à 6 mois du diagnostic, à un an puis annuellement jusqu'à 5 ans, et à 10 ans, pour documenter le devenir fonctionnel à long terme.

On peut espérer que cet enregistrement prospectif de données standardisées permette d'établir des corrélations entre les signes cliniques, les données pathologiques et biologiques, le type de traitement, la réponse précoce et les séquelles tardives; ceci devrait permettre d'établir des recommandations solides pour la prise en charge des enfants avec un neuroblastome en sablier dans l'objectif de limiter leurs séquelles.

Remerciements Enfant et Cancer (association Hubert Gouin) pour le soutien financier pour le Registre international des neuroblastomes en sablier (SIOPEN)

Aucun des auteurs n'a de conflit d'intérêt.

Références

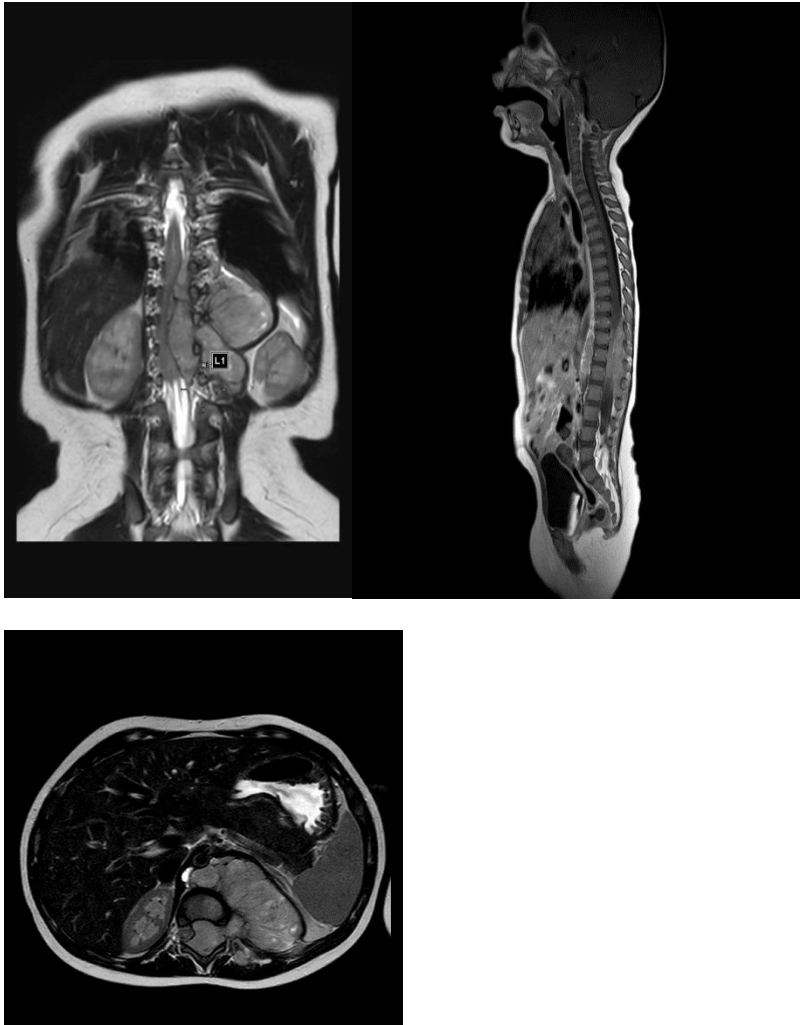
1. Lacour B. Incidence des cancers de l'enfant. in *Epidémiologie des tumeurs de l'enfant*. Springer-Verlag. France 2009. p 56-65.
2. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27:298-303
3. Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, Maris JM, et al. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer*. 2012; 107: 1418-22.
4. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1504-10
5. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, Rubie H, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1034-40

6. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, Canete A, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol*. 2011; 29:449-55.
7. Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, 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. *Journal of clinical oncology : J Clin Oncol*. 2012; 30(15) :1842-8.
8. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, Naranjo A, McGrady PW, Geiger JD, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Annals of surgery*. 2012; 256 (4):573-580.
9. Kohler JA, Rubie H, Castel V, Beiske K, et al. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 3671-9
10. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients--results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer*. 1996;78: 311-9.
11. De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P, Veneselli E, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 183-90.
12. Simon T, Niemann CA, Hero B, Henze G, et al. Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 347-52.
13. Katzenstein HM, Kent PM, London WB, Cohn SL. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1047-55.
14. Michalowski MB1, Rubie H, Michon J, Montamat S, et al. Neonatal localized neuroblastoma: 52 cases treated from 1990 to 1999. *Arch Pediatr*. 2004; 11: 782-8
15. Moppett J, Haddadin I, Foot AB. Neonatal neuroblastoma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 81: F134-7.
16. Pollono D, Tomarchia S, Drut R, et al. Spinal cord compression: a review of 70 pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 20: 457-66.
17. Hesketh E, Eden OB, Gattamaneni HR, Campbell RH, et al. Spinal cord compression--do we miss it? *Acta Paediatr*. 1998; 87: 452-4.

18. Hoover M, Bowman LC, Crawford SE, Stack C, et al. Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1999; 32 :353-9.
19. Delahaye S, Doz F, Sonigo P, Saada et al. Prenatal diagnosis of dumbbell neuroblastoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 92-5.
20. De Bernardi B, Quaglietta L, Haupt R, Castellano A, et al. Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infant: the AIEOP experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 1369-75
21. Hayes FA, Thompson EI, Hvizdala E, O'Connor D, Green AA. Chemotherapy as an alternative to laminectomy and radiation in the management of epidural tumor. *J Pediatr.* 1984; 104: 221-4.
22. Hayes FA, Green AA, O'Connor DM. Chemotherapeutic management of epidural neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1989; 17:6-8
23. De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, Cohn SL, Garre ML, Iehara T, et al. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer letters.* 2005; 228: 283-299.
24. Angelini P, Plantaz D, De Bernardi B, Passagia JG, Rubie H, Pastore G. Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57: 473-80.
25. Yao KC, McGirt MJ, Chaichana KL, Constantini S, Jallo GI. Risk factors for progressive spinal deformity following resection of intramedullary spinal cord tumors in children: an analysis of 161 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2007; 107:463-8.
26. Kaptain GJ, Simmons NE, Replogle RE, Pobereskin L. Incidence and outcome of kyphotic deformity following laminectomy for cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg.* 2000;93: 199-204.
27. McGirt MJ, Garces-Ambrossi GL, Parker SL, et al. Short-term progressive spinal deformity following laminoplasty versus laminectomy for resection of intradural spinal tumors: analysis of 238 patients. *Neurosurgery.* 2010; 66: 1005-12
28. Joaquim AF, Cheng I, Patel AA. Postoperative spinal deformity after treatment of intracanal spine lesions. *Spine J.* 2012; 12:1067-74.
29. Ratliff JK, Cooper PR. Cervical laminoplasty: a critical review. *J Neurosurg.* 2003; 98: 230-8
30. McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A, et al. Incidence of spinal deformity after resection of intramedullary spinal cord tumors in children who underwent laminectomy compared with laminoplasty. *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1: 57-62

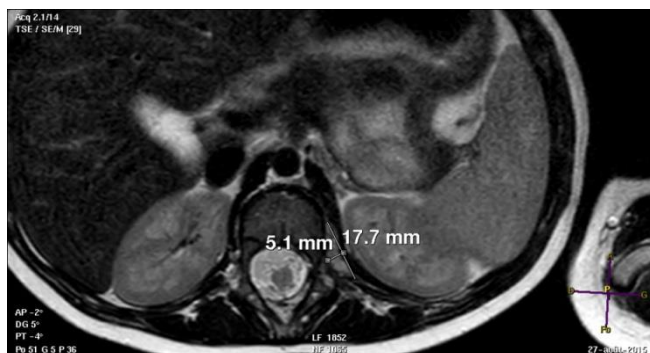
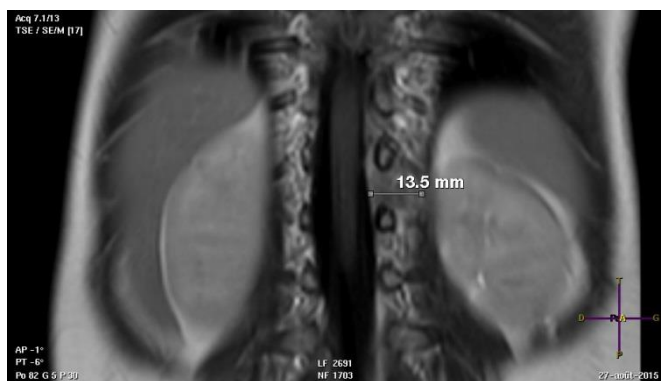
31. Otsuka NY, Hey L, Hall JE. Postlaminectomy and postirradiation kyphosis in children and adolescents. Clin Orthop Relat Res. 1998; (354) :189-94.

Figure 1 (légende)



Imagerie par Résonance Magnétique chez un nourrisson de 15 mois présentant une paraplégie flasque installée sur 2 mois. Présence d'une tumeur para-rachidienne étendue de T10 à L2. Extension intra-rachidienne avec compression médullaire majeure entre T9 et L2.

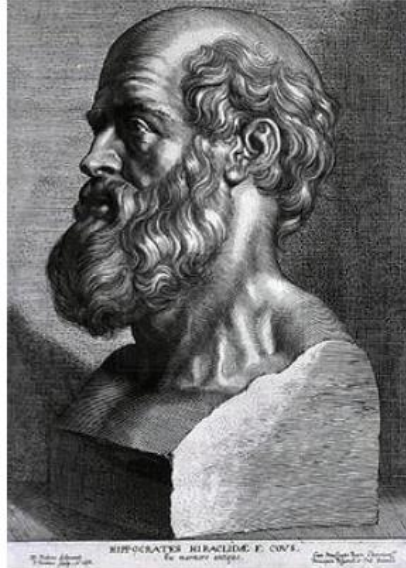
Figure 2 (légende)



Imagerie par Résonance Magnétique après 4 cures de chimiothérapie (CBDP-VP). Régression du contingent intra-canalair (associée à une récupération neurologique complète)

Tableau 1 (légende) : Publications sur les séquelles en fonction du traitement de décompression initiale

Etudes	Dates	Effectif	Traitement de décompression initiale	Résultats principaux
De Bernardi and al, 2014	Janvier 2000-octobre 2011 suivi médian de 6,8 ans	34 enfants de moins de 1 an	14 neurochirurgie, 20 chimiothérapie	23 patients (67,7%) avec symptômes résiduels (10 NS-13 CT) Facteurs corrélés avec sévérité des séquelles sont un envahissement du canal médullaire > 66% (p=0,039) et un déficit moteur initial de grade 3 (p=0,084) Pas de différence significative entre les 2 traitements pour l'ensemble des séquelles Déficit moteur 55,9%, troubles vésicaux 50%, troubles rectaux 29,4%, déformations vertébrales 38,2%, EFS 5 ans 85,3%, OS 5 ans 100%
Simon and al, 2012	Aout 1989-décembre 2008 suivi médian de 8,1 ans	99 enfants	52 neurochirurgie, 47 chimiothérapie	71 patients (72%) avec symptômes résiduels (41 NS- 30 CT) Déficit moteur sévère au diagnostic associé avec un haut risque de déficit séquellaire moteur des MI (p=0,03) Pas de différence significative (p = 0,12) entre les 2 traitements pour l'ensemble des séquelles Déficit moteur 43%, scoliose 31%, troubles vésicaux 26%, constipation 19%, déficit sensitif 17%, douleur neuropathique 5% EFS 5 ans 69,9%, OS 5 ans 86,2%
Angelini and al, 2011	Janvier 1979-avril 2002 suivi médian de 7,3 ans	98 enfants	29 neurochirurgie, 66 chimiothérapie, 3 radiothérapie	57 patients (58,2%) avec symptômes résiduels Déficit moteur sévère au diagnostic est le facteur de risque principal de séquelles Déficit moteur plus fréquent si NS (p<0,006), déformations vertébrales plus fréquentes si NS (p=0,048) ou RT (p=0,008), dysfonctions sphinctériennes moins fréquentes si chimiothérapie (p=0,005) Déficit moteur 51%, déformations vertébrales 29,7%, dysfonctions sphinctériennes 33%
Hoover and al, 1999	Juillet 1967-décembre 1994 suivi médian de 10,2 ans	26 enfants	17 neurochirurgie, 6 chimiothérapie	19 patients (73%) avec symptômes résiduels (15 NS -3 CT-1 inconnu) Séquelles neurologiques 46%, séquelles orthopédiques 69%
Plantaz and al, 1996	Mars 1990-décembre 1994 suivi médian de 3,8 ans	42 enfants	7 neurochirurgie, 32 chimiothérapie	17 patients (41%) avec symptômes résiduels (3NS-14 CT) Séquelles neurologiques 24%, séquelles orthopédiques 14% EFS 5 ans 90%, OS 5 ans 97%



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

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

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.