

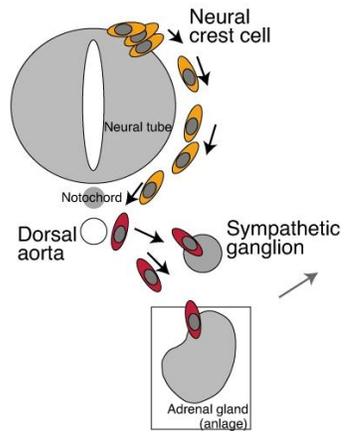
Envisager le neuroblastome non pas comme une mais **des entités**

Jean Michon, MD

Abidjan 14 Février 2024

NEUROBLASTOMA – Introduction de la thèse d'Irène Jimenez défendue à Curie le 6-7-2021

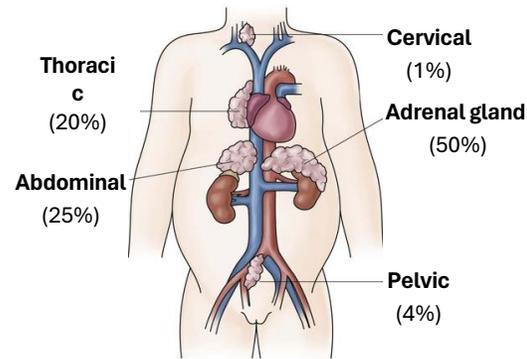
ORIGIN



Adapted from Jansky et al., Nat Genet, 2021

Neural crest tissues

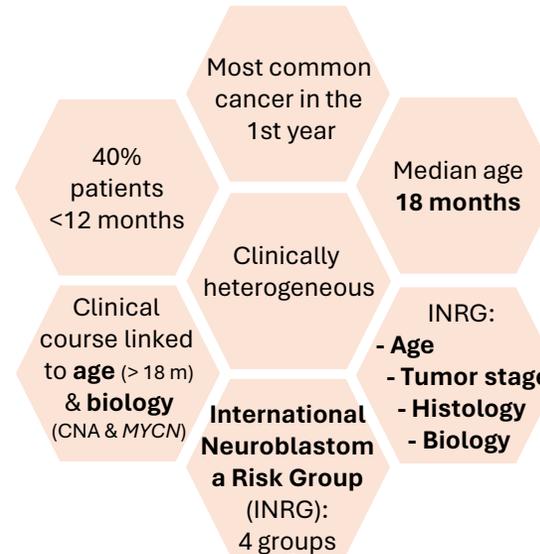
LOCALIZATION



Adapted from Davidoff, Clinicalgate, 2015

Sympathetic ganglia chain and adrenal glands

CLINICAL CHARACTERISTICS



Very-low-risk

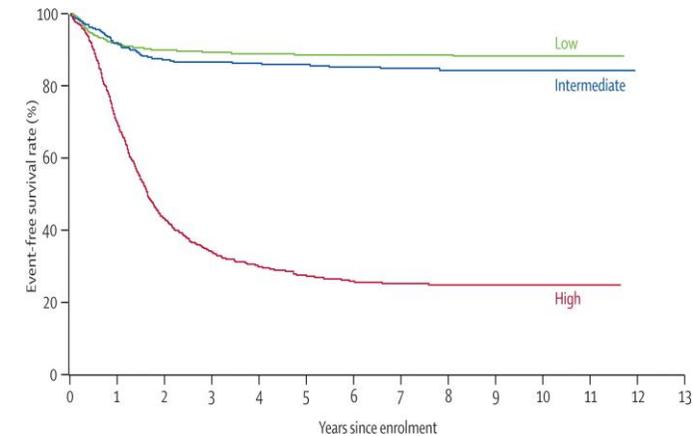
Low-risk

Intermediate-risk

High-risk neuroblastoma (HR-NB)

- Metastatic + >12 months
- MYCN amplification

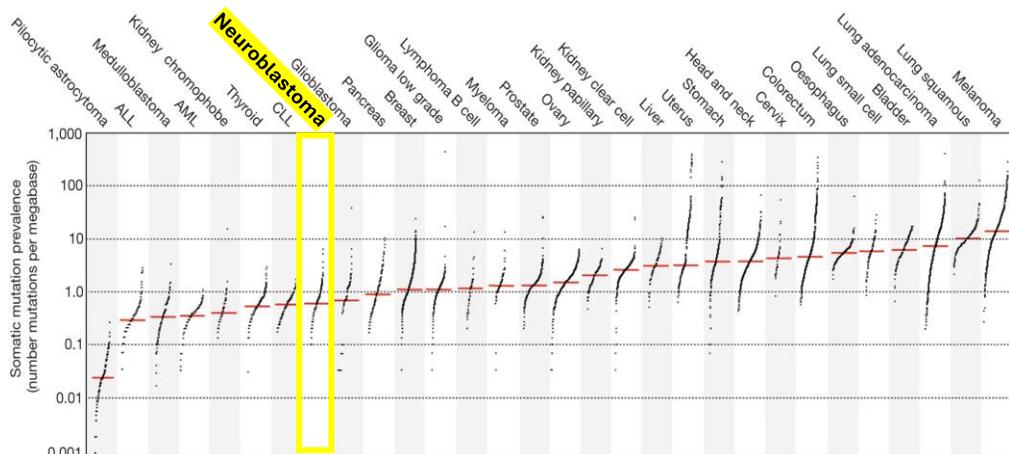
OUTCOME



Maris et al., The Lancet, 2007

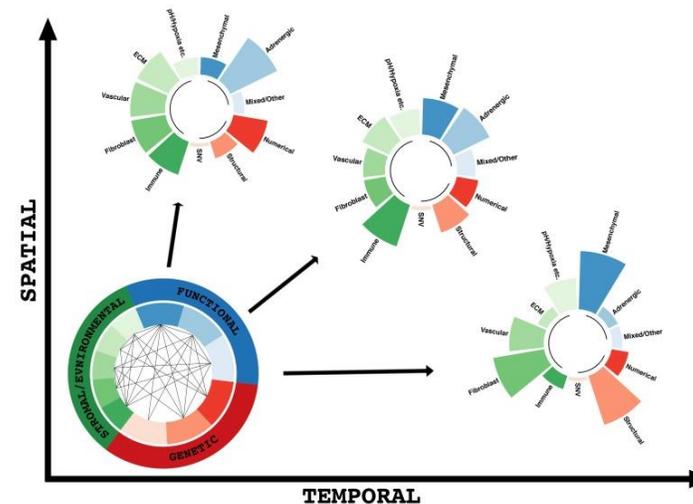
CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES des NEUROBLASTOMES

LOW FREQUENCY OF SOMATIC MUTATIONS



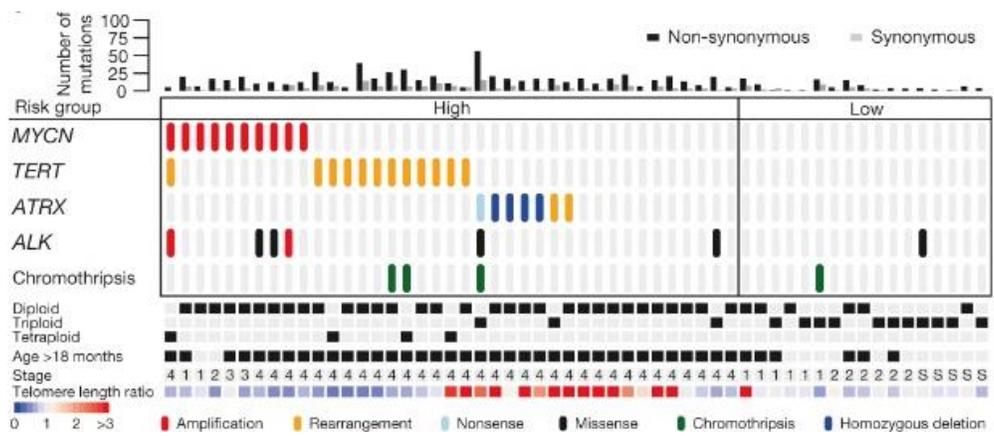
Alexandrov et al., Nature, 2013

HETEROGENEITY IN NEUROBLASTOMA



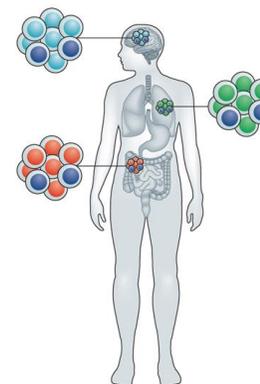
Von Stedingk et al., Oncotarget, 2019

HETEROGENEOUS MUTATION SPECTRUM

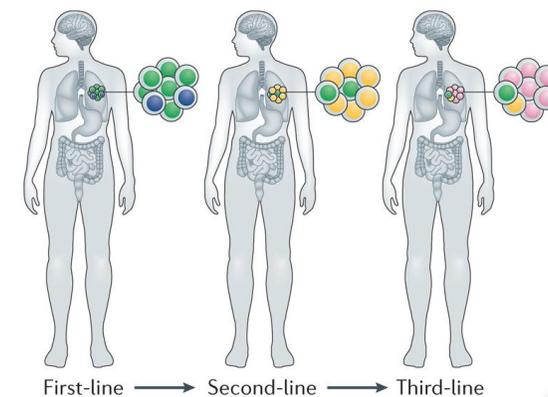


Peifer et al., Nature, 2018

Spatial



Temporal



Dagogo & Shw, Nat Rev clin Oncol, 2017

Bases de la classification pour le traitement

- **Stades Cliniques** (INSS 1988, 1993, INRG 2006)
 - Risque radiologique pour une tumeur primitive donnée (IDRF) : **L1 et L2**
 - Présence de métastases à distance squelettiques, médullaires, ganglionnaires, pulmonaires ou cérébrales : **M**
 - Présence de métastases à distance Sous-cutanées et/ou Hépatiques avec une faible atteinte médullaire (<10%) : **MS**
- **Age** : < ou > = **18 mois**
- **Catégorie et Grade Pathologique** : Favorable et Défavorable
- Ploïdie ou mieux **anomalies chromosomiques** numériques ou segmentaires en Hybridation Génomique Comparative

INRG pretreatment classification schema

INRG database, 8800 NB patients

(Cohn S et al, JCO 2009)

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

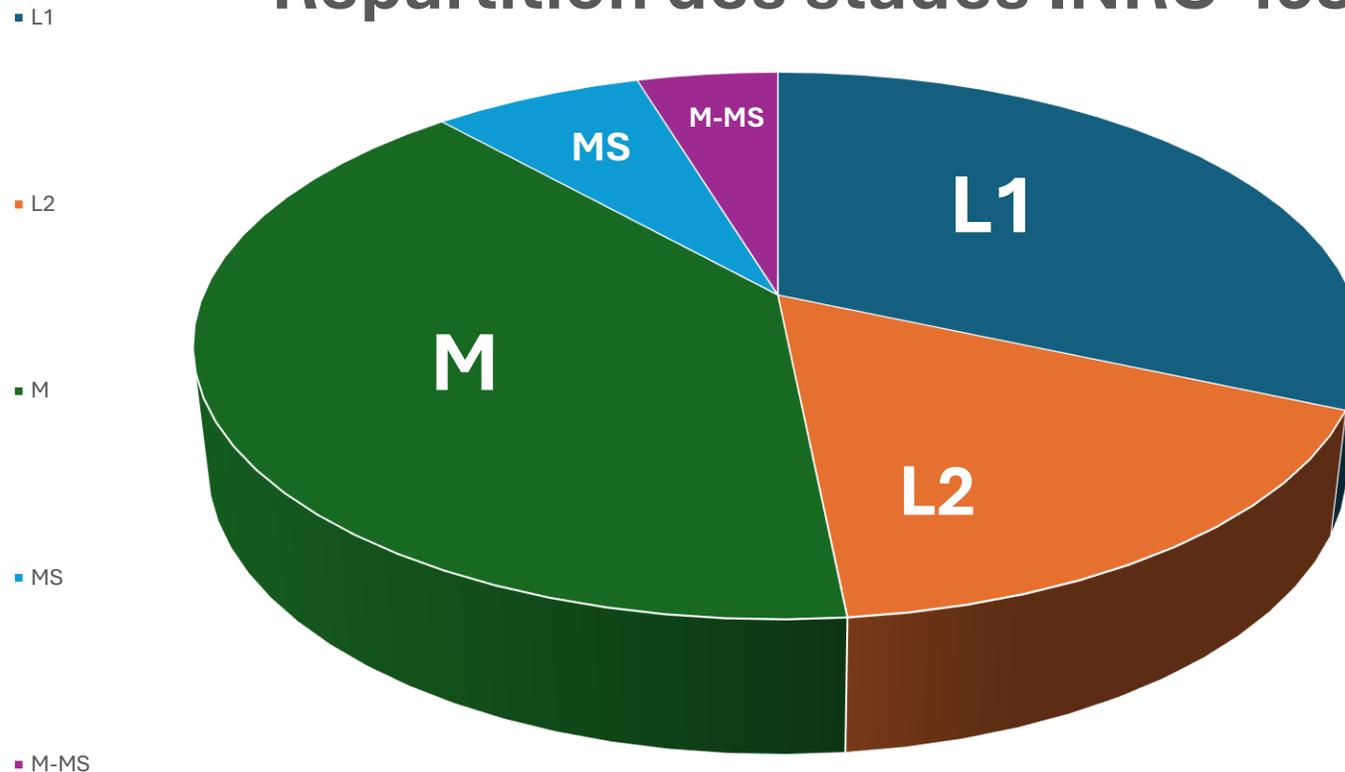
Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group

Meredith S. Irwin, MD¹; Arlene Naranjo, PhD²; Fan F. Zhang, MSc³; Susan L. Cohn, MD⁴; Wendy B. London, PhD⁵; Julie M. Gastier-Foster, PhD^{6,7}; Nilsa C. Ramirez, MD^{6,7}; Ruthann Pfau, PhD^{6,7}; Shalini Reshmi, PhD^{6,7}; Elizabeth Wagner, MSc⁶; Jed Nuchtern, MD⁸; Shahab Asgharzadeh, MD⁹; Hiroyuki Shimada, MD, PhD¹⁰; John M. Maris, MD¹¹; Rochelle Bagatell, MD¹¹; Julie R. Park, MD¹²; and Michael D. Hogarty, MD¹¹

J Clin Oncol 39:3229-3241. © 2021 by American Society of Clinical Oncology

Utilisation des critères INRG ainsi que INSS (1988-93)
Cohorte de patients inclus dans les études biologiques

Répartition des stades INRG 4932 pts

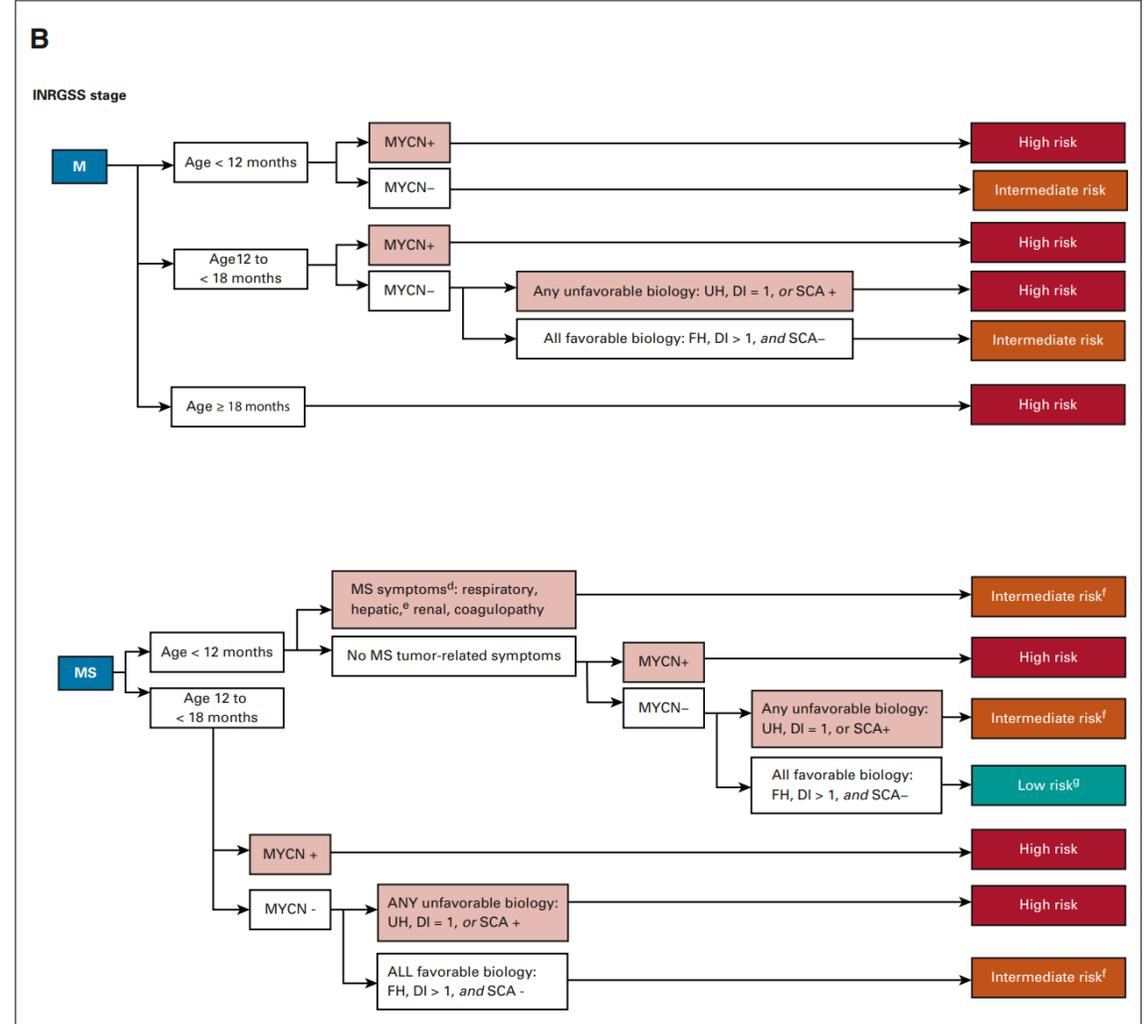
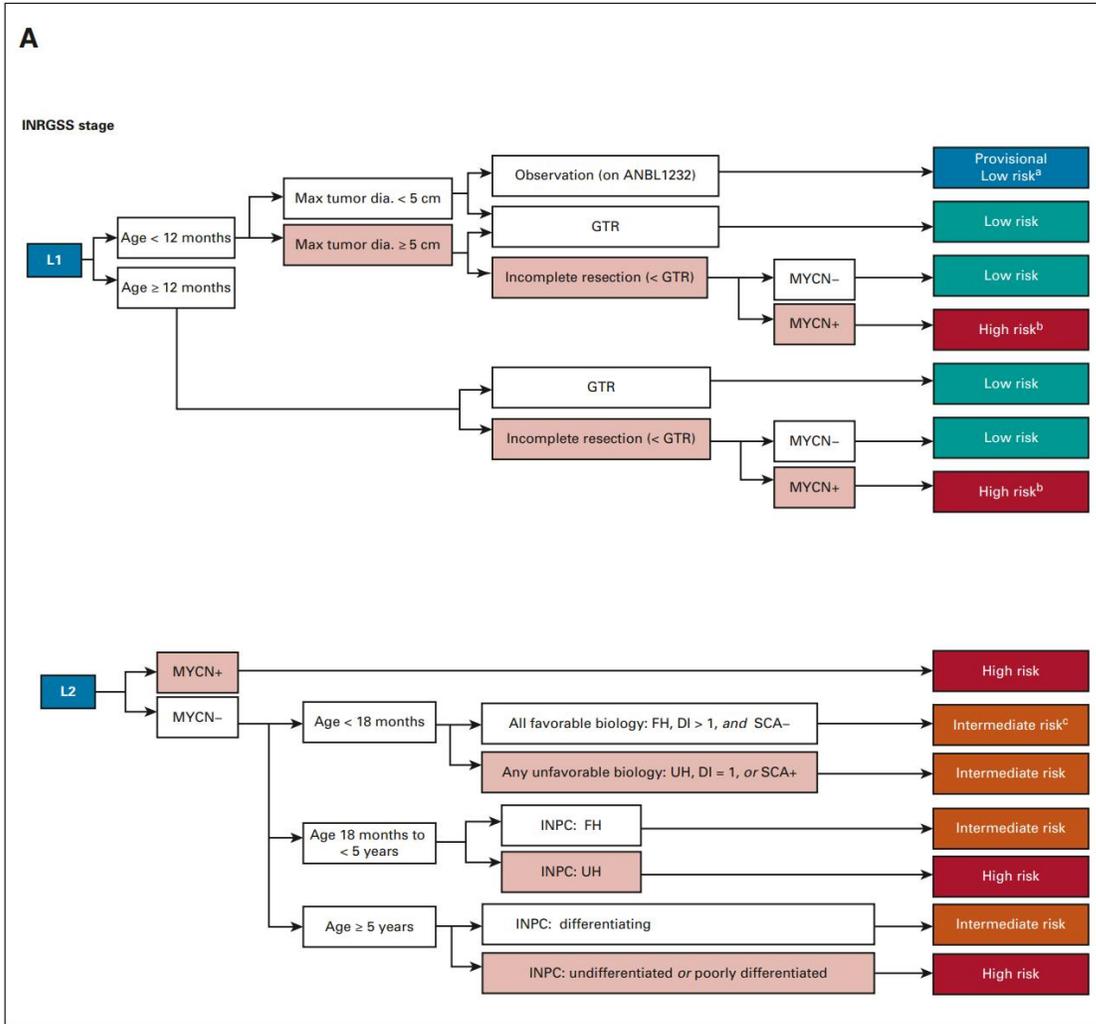


Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group

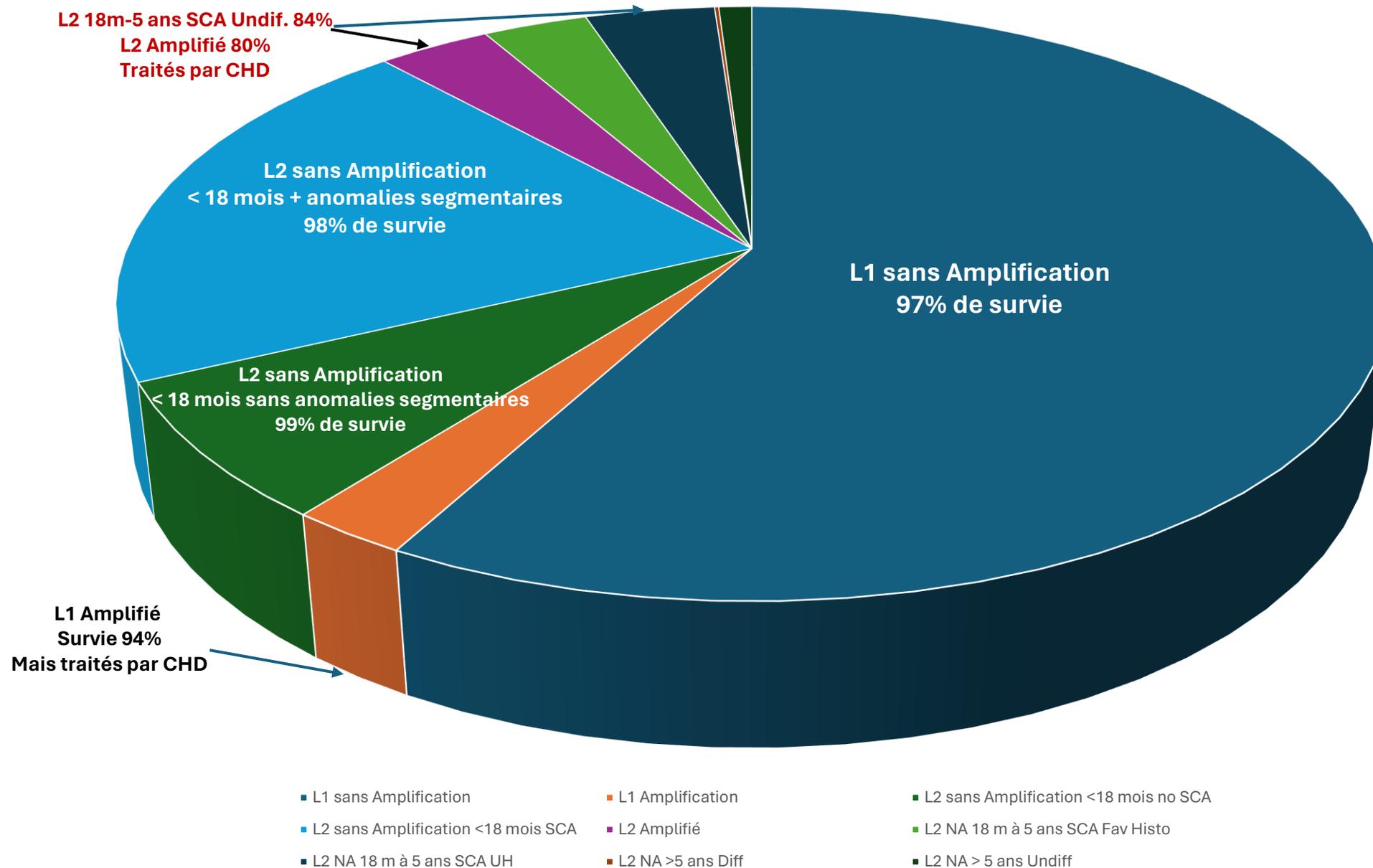
Meredith S. Irwin, MD¹; Arlene Naranjo, PhD²; Fan F. Zhang, MSc³; Susan L. Cohn, MD⁴; Wendy B. London, PhD⁵; Julie M. Gastier-Foster, PhD^{6,7}; Nilsa C. Ramirez, MD^{6,7}; Ruthann Pfau, PhD^{6,7}; Shalini Reshmi, PhD^{6,7}; Elizabeth Wagner, MSc⁶; Jed Nuchtern, MD⁸; Shahab Asgharzadeh, MD⁹; Hiroyuki Shimada, MD, PhD¹⁰; John M. Maris, MD¹¹; Rochelle Bagatell, MD¹¹; Julie R. Park, MD¹²; and Michael D. Hogarty, MD¹¹

J Clin Oncol 39:3229-3241. © 2021 by American Society of Clinical Oncology

Utilisation des critères INRG ainsi que INSS (1988-93) 27 sous groupes regroupés en 3-4 groupes pronostiques



Répartition des Patients selon le stade localisé et Survie à 5 ans



Conclusion pour les formes localisées de NB

- Pourvu qu'on puisse assurer du caractère localisé de la maladie
 - Bilan médullaire (2 PM -, 2 BM -)
 - Scintigraphie MIBG (à défaut scintigraphie osseuse)
- Et qu'on puisse analyser l'opérabilité avec l'utilisation des critères de risques radiologiques
 - IDRF - = L1  Chirurgie
 - IDRF + = L2  Chirurgie
- L'exérèse complète ou subtotale peut suffire à la guérison (L1) pour presque tous les enfants (> 80%) atteints de Neuroblastome avec une histologie favorable et dont la tumeur ne montre pas d'amplification de MYCN (ou à défaut des LDH et une Ferritine normales en pré-opératoire)
- L'exérèse permise par une chimiothérapie de réduction si L2 et pas d'amplification de MYCN est également suffisante si l'histopronostic est favorable

Les Neuroblastomes de Haut Risque

Induction

Multi-Agent Chemotherapy

PBSC Harvest

Surgery

Chemotherapy Resistance
Toxic Deaths
(20%)

Consolidation

ASCT

XRT

PBSC Infusion

Toxic Deaths
Disease Progression
(3%)

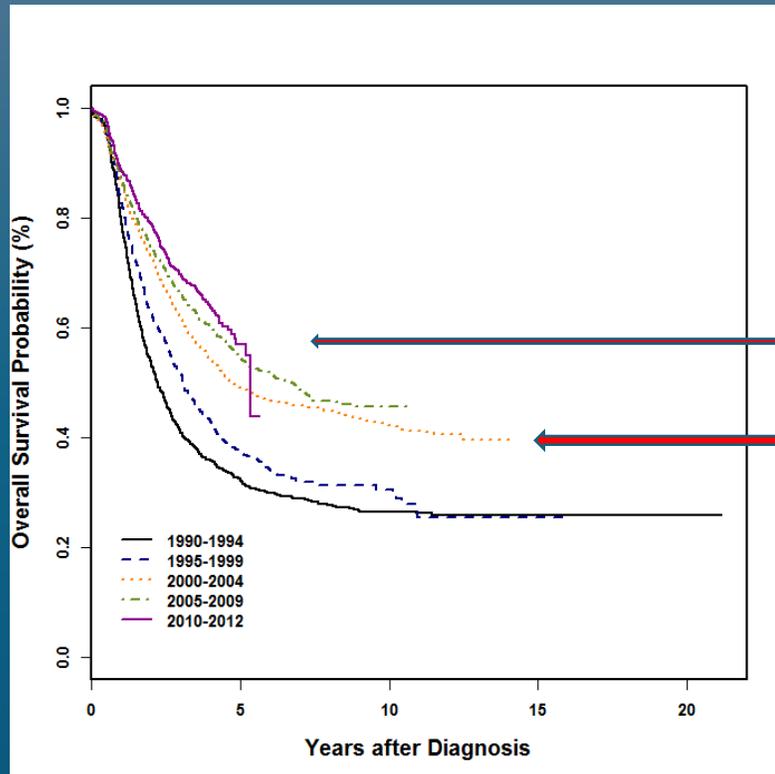
Post-Consolidation

anti-GD2 antibody (and
cytokines)
+ Isotretinoin

Disease Progression (30%)

3-year EFS \cong 50%

Survie des “haut risque” Neuroblastome

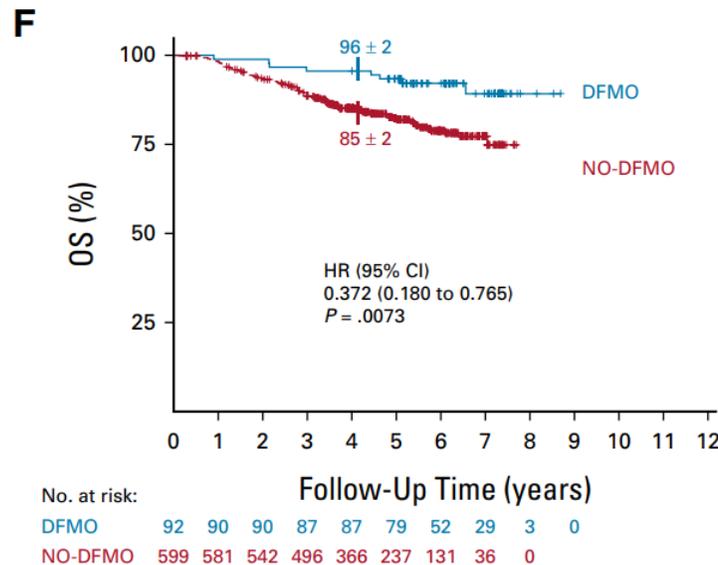
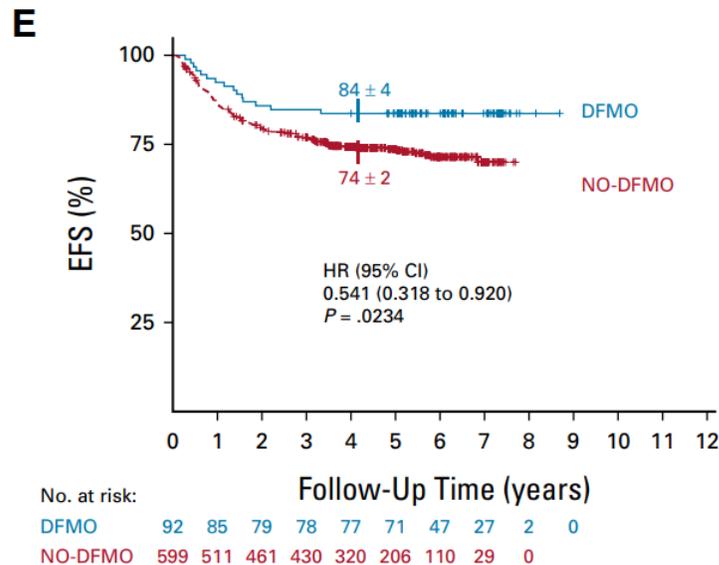


2010 – 2012: Further Consolidation intensification and Post-Consolidation immunotherapy

2000 – 2004: High Dose therapy/ASCT and Post-Consolidation biologic therapy

Quoi de neuf pour améliorer la survie?

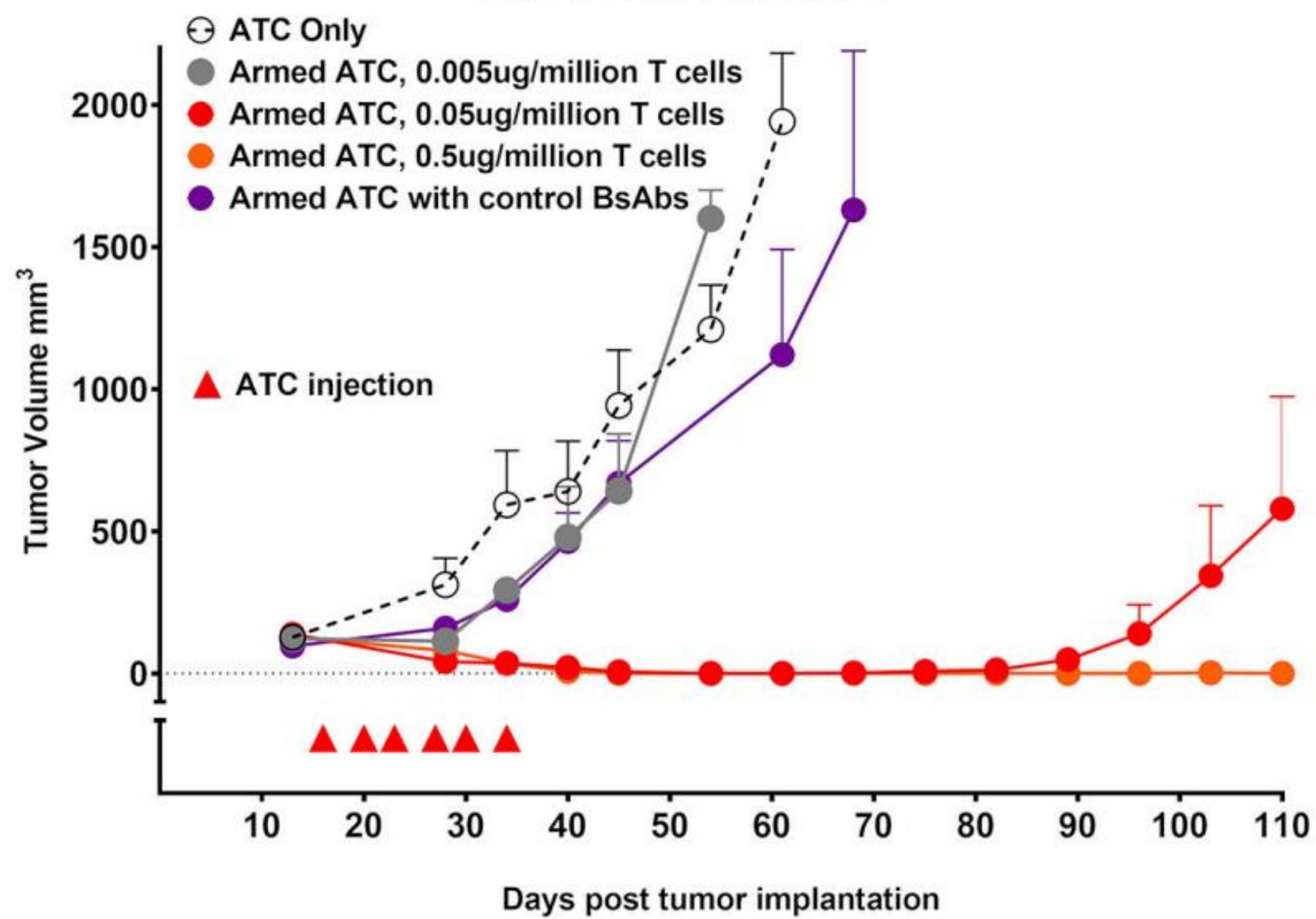
- Un inhibiteur de l'Ornithine Décarboxilase : difluorométhyl ornithine (**DFMO**) approuvé par la FDA en 12-2023 (post-immunothérapie) Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 1 <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02875>



⑥ Eflornithine as Postimmunotherapy Maintenance in High-Risk Neuroblastoma: Externally Controlled, Propensity Score-Matched Survival Outcome Comparisons

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110

B Days post tumor implantation



2)

aisabilité d'armer
gues,
sont
s facile à utiliser

2/psc.28971.

ned with Anti-GD2

lin Hoseini¹, Maya Suzuki^{1,3}, Hong Xu¹,

GD2-CA
I

F. Del Bufalo, B.
A. Mastronuzzi
V. Bertaina, M. Si
M. Gunetti,
F. Galaverna, R.
M. Rabusi
for the Precision

- 27 p
- 1 to
- l'activa
- Dos
- Dure
- des cel
- 9 CF

N Engl J
DOI: 10.

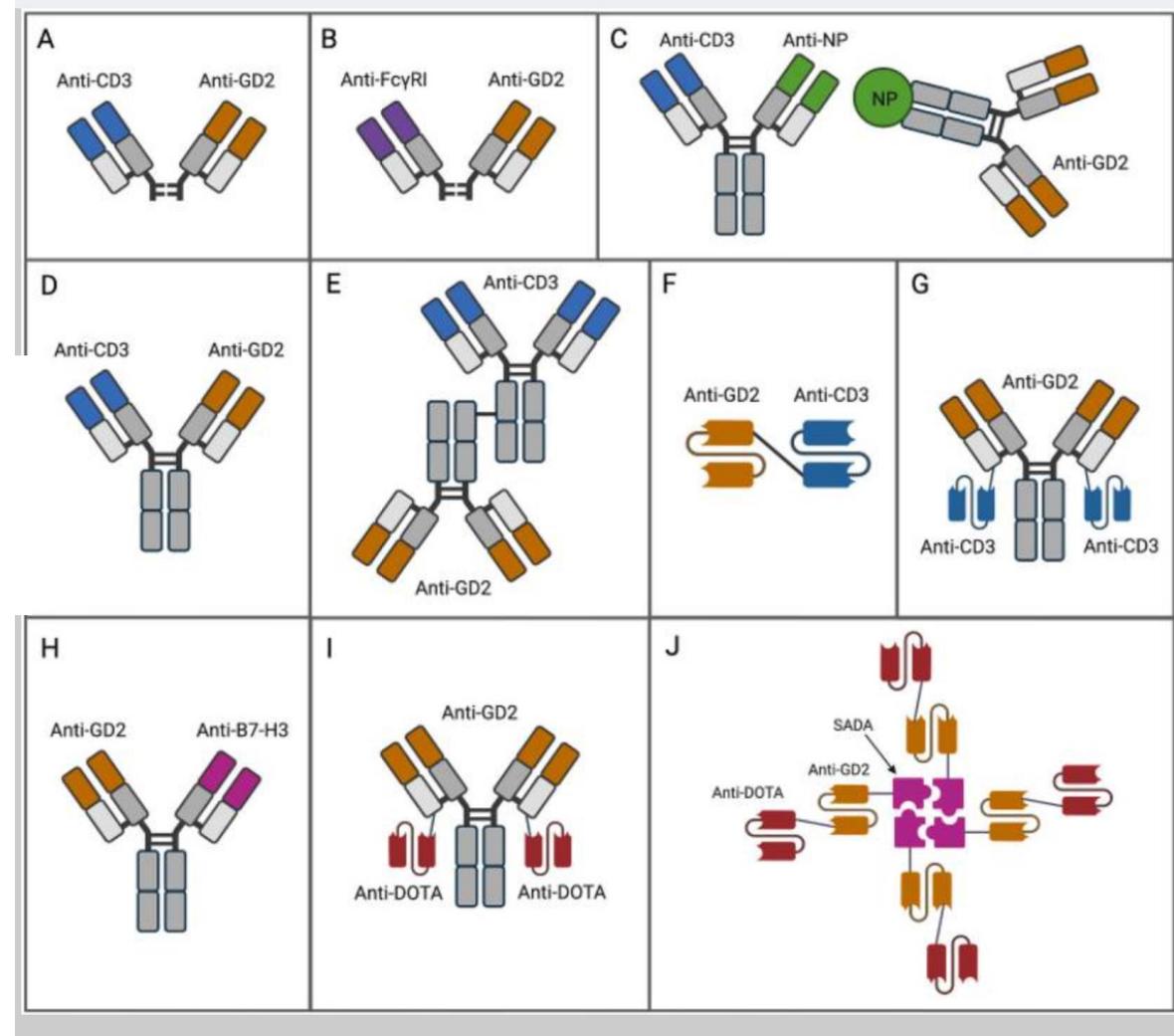
Les nombreuses possibilités offertes pas les Bi-Spécifiques

[Pharmacol Ther. 2022 Sep; 237: 108241.](#)

Published online 2022 Jul 10. doi: [10.1016/j.pharmthera.2022.108241](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108241)

Bispecific Antibodies for the Treatment of Neuroblastoma

[Madelyn Espinosa-Cotton*](#) and [Nai-Kong V. Cheung](#)



Et quoi de neuf pour améliorer la survie? (3)

- **En cours**

- **Les anticorps monoclonaux anti-GD2** (chimériques : Dinutuximab alpha ou beta, ou humanisé : Naxitamab) en plus de la chimiothérapie au cours du traitement d'induction – **étude randomisée à venir du COG aux USA**
- **Les inhibiteurs de la fonction de la protéine ALK** dérégulée en cas de mutation activatrice : Essais de ceretinib ou de lorlatinib en première ligne en plus de la chimiothérapie +/- anticorps (**SIOPEN**)
- **Seules les études de Phase III** permettront d'établir une règle de traitement pour les années à venir sauf si.... On accepte comme l'a fait la FDA pour le DFMO des études contrôlées a posteriori sur la cohorte précédente.

Pourra-t-on se passer de la Chimiothérapie lourde (CHD)?

Pediatr Blood Cancer. 2022;69:e29663.
<https://doi.org/10.1002/pbc.29663>

To transplant, or not to transplant? That is the question. A patient advocate evaluation of autologous stem cell transplant in neuroblastoma

Nicholas Bird¹ | Nicole Scobie² | Antonia Palmer³ | Donna Ludwinski⁴

GPOH-NB97 (04/97 – 10/02)

ASCT vs. MT
 n=295

Published 2005. 2018

10yr EFS (ITT) 36% v 27% (p=0.022)*, (AT) 43% v 26% (p=0.001)*, (TAR) 46% v 25% (p=0.001)*
 10yr OS (ITT) 41% v 35% (p=0.075), (AT) 46% v 32% (p=0.017)*, (TAR) 49% v 31% (p=0.005)*

ENSG-1 (01/82 – 03/85)

BMT vs. no-BMT
 n=65

Published 2005

5yr EFS 38% v 27% (p=0.08)
 5yr OS 47% v 30% (p=0.1)

HR-NBL1/SIOPEN (06/02 – 10/10)

BuMel vs. CEM
 n=598

Published 2017

3yr EFS 50% v 38% 5yr EFS 45% v 33% (p=0.0005)*
 5yr OS 54% v 41% (p=0.001)*

HR-NBL2/SIOPEN (11/19 – 2026 est.)
 Tandem ASCT vs. Single ASCT



CCG-3891 (01/91 – 04/96)

TBI + ABMT vs. CC
 n=379

Published 1999. 2009, 2014 (Errata)

5yr EFS 30% v 19% (p=0.04)*
 5yr OS 39% v 30% (p=0.08)

COG-ANBL0532 (11/07 – 02/12)

Tandem ASCT vs. Single ASCT
 n=355

Published 2019

3yr EFS 61.6% v 48.4% (p=0.006)*
 3yr OS 74.1% v 69.1% (p=0.25)

COG-ANBL1531 (05/18 – 2026 est.)

Tandem ASCT ± 131I-MIBG

Pourra-t-on un jour se passer de la Chimiothérapie intensive?

- Beaucoup prétendent que chaque ajout n'a entraîné qu'un petit plus au cours des grandes études de phase III
- Un courant se fait jour pour se passer de la CHD du moment que l'on utilise un anticorps monoclonal **anti-GD2** associé à du **GM-CSF** (3F8 IgG3 de souris ou mieux son avatar complètement humanisé Naxitamab)
- De nouvelles associations plus acceptables pourraient voir le jour si le coût des nouveaux traitements venait à baisser

Que faire donc à l'avenir pour les neuroblastomes si l'on manque de ressources?

- Faire connaître ce que l'on sait des pratiques de **classification pronostique** (imagerie, cyto-pathologie, moléculaire) et de **traitement** de ces différentes formes de neuroblastomes
- Ne jamais oublier : **le traitement influence le pronostic** (↑ ou ↓)
- **Collecter les informations** sur tous les patients pour lesquels le diagnostic de neuroblastome est posé
- **Se regrouper au sein d'un consortium** car seul, on ne peut rien démontrer en Phase II ni *a fortiori* en Phase III
- Définir ses **objectifs** et les **moyens utilisables** pour les atteindre

Remerciements

- A l'Institut Curie et en particulier ses équipes
 - Pédiatrie : H. Pacquement, F. Doz, D. Orbach, I. Aerts,.....
 - Imagerie : S. Neuenschwander, H. Brisse
 - Pathologie : P. Freneaux
 - Biologie
 - Génétique somatique : G. Pierron, J. Masliah-Planchon
 - Translationnelle : G. Schleiermacher, F. Bourdeaut, I. Jimenez
 - INSERM 830 : O. Delattre, I. Janoueix-Lerousey
 - Biostatistiques : V. Mosseri
- Aux collègues de l'Assistance Publique
 - M. Peuchmaur, P. Philippe-Chomette, S. Sarnacki
- Au Groupe SIOPEN
 - B. de Bernardi, M. Nenadov-Beck, R. Ladenstein,
D. Valteau-Couannet, A. Pearson

