Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PROCEDURES DE L'IRRADIATION CRANIO-SPINALE DANS LE TRAITEMENT DES MEDULLOBLASTOMES

MÉMOIRE Présenté par :

Docteur GUEZAR MOHAMMED

Né le 30/01/1988 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ONCOLOGIE- RADIOTHERAPIE

Sous la direction de : Pr BOUHAFA TOURIA

Session 2021

Sommaire

I. Introduction : 5
II. Généralités : 7
A. Données Histologiques : 7
1) Macroscopie 10
2) Microscopie 11
3) Immunohistochimie : 12
B. Présentation clinique : 13
C. Aspects radiologiques : 14
III. Traitement 20
A. La chirurgie 20
1. Traitement de l'hydrocéphalie 20
2. Le bilan post- opératoire : 21
3. Stadification du risque 22
B. Radiothérapie : 24
B.1.Description de la position de patient et de la contention 55
B.2.Dose totale et fractionnement 56
B.3.Délinéation des volumes d'intérêt 56
B.9.Place des nouvelles techniques de radiothérapie 63

B.10.Complications : 75

C. La chimiothérapie : 76

IV. Résumé des indications thérapeutiques : 80

1) Médulloblastome de risque standard : 80

2) Médulloblastome de haut risque : 81

V. Conclusion 81

VI. Référence 82

ABVREVIATIONS :

CHX : Chirurgie

CDDP : Cisplatine

AEG : altération de l'état général.

BAV : Baisse de l'acuité visuelle

CCNU : Lomustine

CTC : Corticothérapie

CTH : Chimiothérapie

CRTH : Chimio- Radiothérapie

DVP : Dérivation ventriculo-péritonéale

FCP : Fosse cérébrale postérieure

F.O : Fond d'oeil

Gy : Symbole de Gray

HES : hématoxylène éosine safran..

INCa : Institut national du cancer.

HIC : Hypertension intracrânienne

IK : Indice de Karnofsky

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MB : Médulloblastome

MYCC : myelocytomatosis cells.

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPB : OEdème papillaire bilatéral

PC : périmètre crânien

PTCH : patched.

PL : Ponction Lombaire

PNET : Primitive neuro ectodermal tumor

POE : Processus occupant l'espace

RTH : Radiothérapie

SNC : Système nerveux central

Sd : Syndrome

TC : Tronc cérébral

TDM : Tomodensitométrie

TTT : Traitement

V4 : Quatrième ventricule

VC : Vincristine + cisplatine

VCCEM : Vincristine+cisplatine+cyclophosphamide+etoposide+méthylprednisolone

VCS : Ventriculo + cisternostomie

VP : Vincristine + prednisolone

PrT : Protonthérapie.

I. Introduction :

Le médulloblastome est la plus fréquente des tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET) et est localisé à la fosse postérieure. Il représente 15% des tumeurs pédiatriques du système nerveux central et 40% des tumeurs de la fosse postérieure. Il s'agit de la deuxième tumeur du SNC pédiatrique la plus fréquente après les gliomes de bas grade. Le taux d'incidence est de 0,5 pour 100 000 enfants. Le sexe ratio garçon/fille est de 2 pour 1. L'âge moyen de survenue est de 5 à 6 ans chez l'enfant.

Le médulloblastome peut survenir à tous âge , un quart des médulloblastomes est diagnostiqué à l'âge adulte. Ils représentent 1% de l'ensemble des tumeurs avec une incidence de 0,05 à 0,1 pour 100 000 adultes. L'âge moyen de survenue est de 27 ans. Sa localisation est préférentiellement cérébelleuse hémisphérique.

Près de 80% des cas adultes sont diagnostiqués entre 20 et 40 ans avec un âge médian à 25 ans. Cette tumeur est plus fréquente chez le sexe masculin (sex ratio 1,5/1) tant pour la population pédiatrique que pour celle adulte. Les cas sporadiques prédominent largement. Certaines prédispositions génétiques sont néanmoins associées à cette entité : syndrome de Gorlin (naevomatose basocellulaire associée à diverses anomalies du développement en rapport avec la présence d'un gène codant pour le récepteur Patched et prédisposant à divers cancers), syndrome de Sufu (mutation germinale intervenant sur la voie PTCH/SHH) [5], syndrome de Li-Fraumeni (en rapport avec une mutation germinale du gène TP53), syndrome de Turcot (adénomes colorectaux multiples associés à des tumeurs du système nerveux dont le médulloblastome et en rapport dans ce cas avec la mutation du gène APC).

Plusieurs progrès ont été effectués ces dernières années notamment en biologie

moléculaire pour mieux comprendre la physiopathologie et le degré d'agressivité en vue d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Nous présentons dans ce travail les aspects clinico-radiologiques au diagnostic, la place de la chirurgie, dans ses deux volets diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que le rôle des traitements complémentaires notamment la radiothérapie qui constitue la pierre angulaire du traitement adjuvant et aussi de la chimiothérapie.

II. Généralités :

A. Données Histologiques :

Les médulloblastomes proviendraient de la plaque neuroépithéliale du toit du 4ème ventricule. La classification OMS les divise en médulloblastomes desmoplasiques (15%) et non desmoplasiques (85%). Ce dernier groupe comporte les médulloblastomes classiques, les médulloblastomes à grandes cellules, les médulloblastomes anaplasiques, et les médulloblastomes à nodularité extensive. Le caractère anaplasique est associé à un pronostic plus défavorable (Figure 1)

La pathogénèse du médulloblastome peut être associée à l'implication de différents gènes intervenant dans des maladies congénitales, tel que le gène PATCH1, associé à la maladie de Gorlin, et impliqué dans la voie d'activation Sonic Hedgehog (SHH) ; le gène de la β caténine, qui est impliqué dans la voie de signalisation APC/Wnt/β caténine et qui joue un rôle dans la polypose adénomateuse familiale et dans le syndrome de Turcot de type II ; ou le gène p53, impliqué dans le syndrome de Li-Fraumeni.

Plusieurs études ont ainsi rapporté la possibilité d'une classification fondée sur le risque moléculaire. Par exemple, Northcott et al. ont montré, par l'analyse des profils d'expression des différents gènes, que les médulloblastomes pouvaient être subdivisés en 4 sous-groupes aux caractéristiques démographiques, histologiques, cliniques et génomiques distinctes : le groupe WNT, le groupe SHH, le groupe C et D (Figure 2).

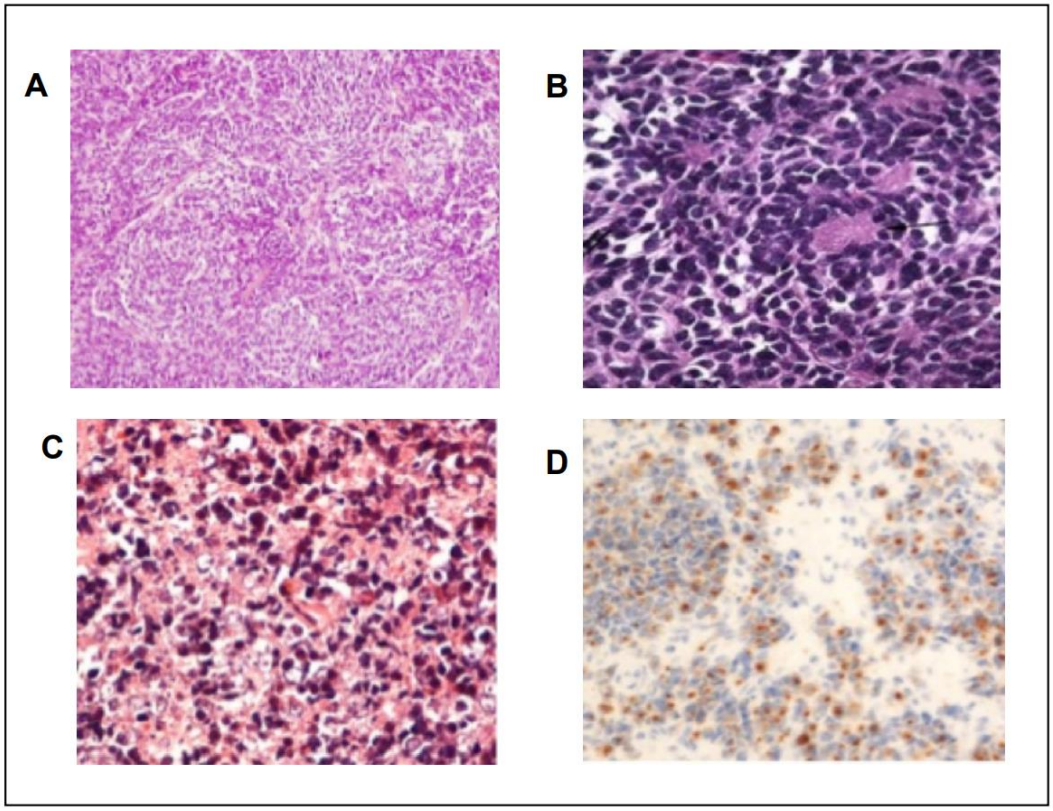


Figure 1 : Représentations de coupes histologiques d'un médulloblastome : desmoplasique (A), classique (B), à grandes cellules (C) et anaplasique (D).

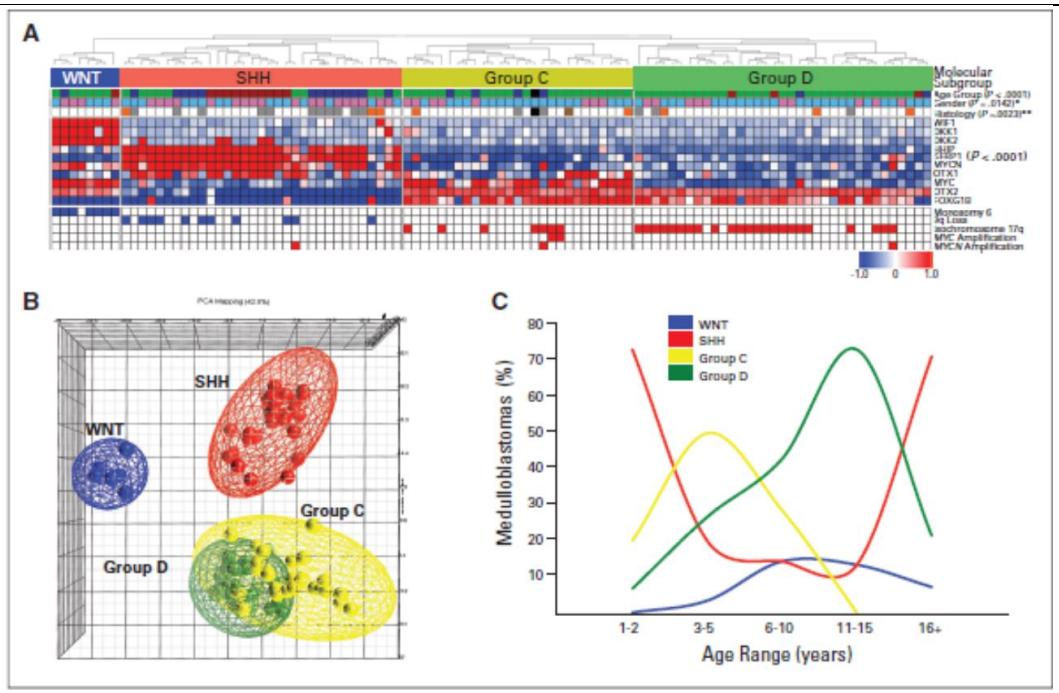
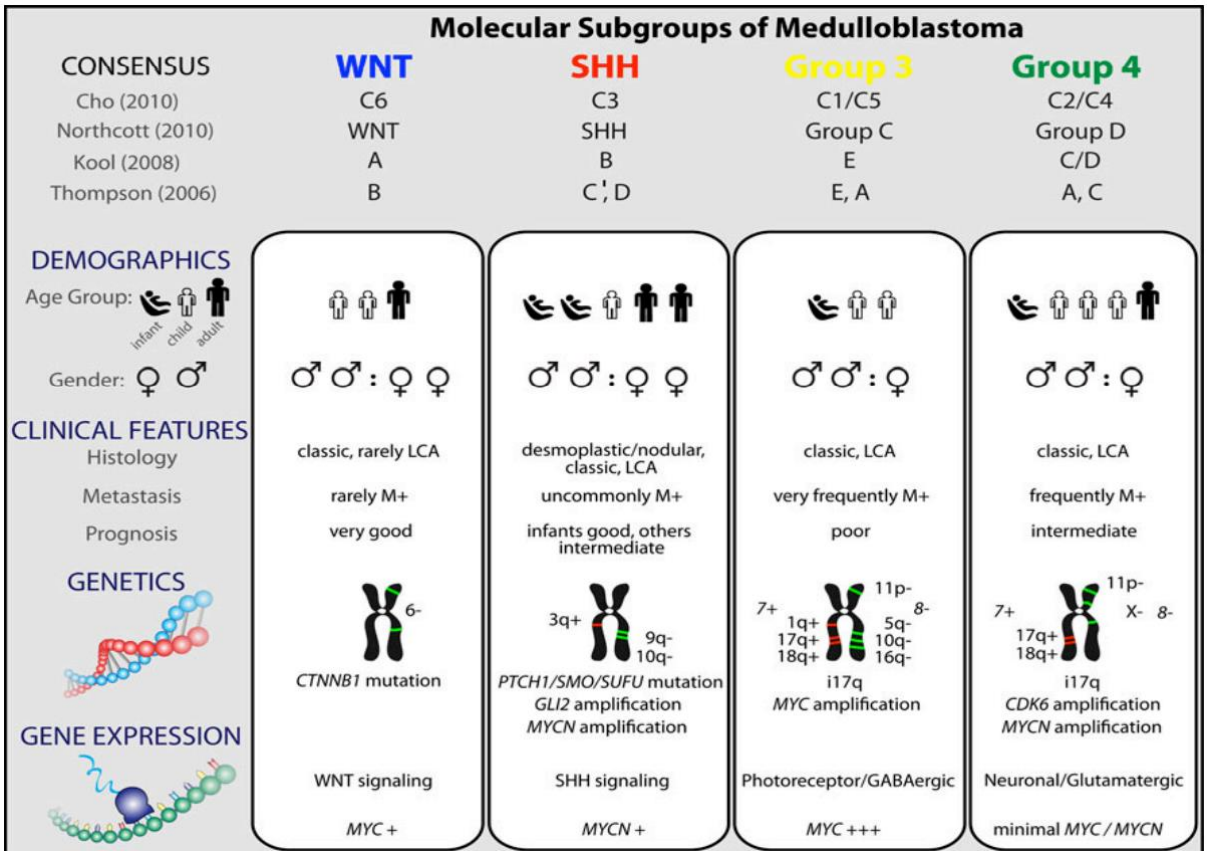


Figure 2 : A : Clustering hiérarchique non supervisé de l'expression de l'exon 1.0 de 103 médulloblastomes. B : Analyse en composante principale des médulloblastomes décrits en A. C : Distribution des âges au diagnostic selon le groupe.

En 2012, Taylor et al. ont publié un consensus, basé sur le pool des analyses transcriptionnelles de plusieurs travaux, validant ainsi l'existence de ces 4 sous-groupes (WNT, SHH, 3 et 4), chacun ayant une caractérisation moléculaire, démographique, clinique et pronostique qui lui est propre (Figure 3).



10% 25-30% 30-35% 25-30%

Figure 3 : Comparaison démographique, clinique, pronostique et moléculaire entre les 4 sous-groupes moléculaires de médulloblastomes.

De plus, les amplifications de N-Myc et C-Myc sont observées dans environ 10% des cas chez l'enfant. Plusieurs études ont montré que ces amplifications conféraient un pronostic clairement défavorable.

1) **Macroscopie**

Le médulloblastome est une tumeur solide, rouge-grisâtre, molle, friable à limite nette et infiltrant les espaces péri-vasculaires des tissus de voisinage. Il existe souvent des zones ramollies de nécrose et/ou liquidiennes.

2) Microscopie

Les médulloblastomes sont des tumeurs embryonnaires malignes du système nerveux central qui présentent une différenciation neuronale prédominante.

Plusieurs types sont reconnus dans la classification de l'OMS :

Le médulloblastome classique qui est formé de cellules à noyau rond hyperchromatique, entouré de peu de cytoplasme. Les rosettes neuroblastiques, formées de noyaux cellulaires disposés de façon circulaire autour d'une zone cytoplasmique, sont typiques mais sont observées dans moins de 40 % des cas. Elles présentent souvent un polymorphisme nucléaire et une grande activité mitotique.

- Le médulloblastome desmoplastique est formé de nodules et de fibres de réticuline et de collagène.

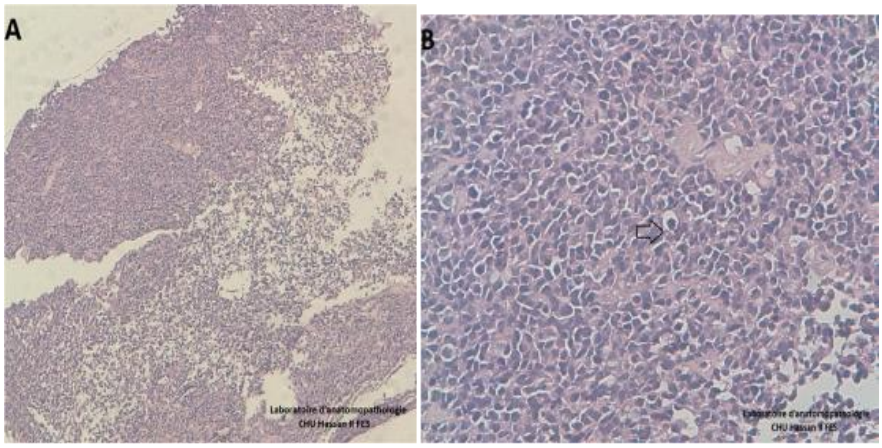
- Le médulloblastome d'aspect nodulaire macroscopiquement, présente à l'histologie une différenciation neuronale avancée. Il s'observe le plus souvent chez des enfants de moins de 03 ans et serait de meilleur pronostic.

Le grand nombre de lobules est apprécié par l'imagerie, montrant un aspect en grappe.

Le médulloblastome à grandes cellules est une variante qui représente environ 04 % des cas. Les cellules tumorales ont de gros noyaux ronds et pléïomorphes avec un nucléole important et un cytoplasme plus abondant que dans le médulloblastome classique. Des aires de nécrose sont souvent présentes ainsi qu'une grande activité mitotique. Ce type de médulloblastome rappelle l'aspect des tumeurs rhabdoïdes tératoïdes atypiques du cervelet, mais en diffère

par l'immuno-phénotype, la cytogénétique et la biologie moléculaire.

- Il existe aussi des formes histologiques plus rares comme le médulloblastome mélanocytique et le médulloblastome lipomateux.



Médulloblastome: nappes de cellules rondes, très basophiles, à haut rapport nucléocytoplasmique arrangées en rosettes (flèche rouge) [77].

A: HES x 100. B: HES x 400

3) Immunohistochimie :

L'expression de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP) est dans tous les cas faible (5%). Cet élément constitue un facteur pronostique selon Goldberg-Stern qui a fait une étude immunohistochimique à propos d'une série de 53 médulloblastomes et a aboutit aux conclusions suivantes : 82 % des patients avec GFAP positive survivent plus de 5 ans alors que seulement 30 % des patients avec GFAP négative survivent pendant cette durée.

La protéine du neurofilament (NFP), utilisée comme marqueur neuronal, a été également détectée de façon très diverse dans les séries de médulloblastomes selon

les auteurs.

D'autres marqueurs neuronaux comme la NSE (Neuron Specific Enolase), ou surtout la synaptophysine, semblent plus fiables et sont détectés par certains dans la majorité des médulloblastomes.

B. Présentation clinique :

Les signes cliniques peuvent être en rapport avec :

- L'atteinte cérébelleuse directe.
- L'hydrocéphalie obstructive secondaire à la compression des voies d'écoulement du liquide céphalo-rachidien (LCR).
- Une dissémination métastatique méningée.

Ils se traduisent par un syndrome d'hypertension intracrânienne pouvant s'exprimer chez les enfants les plus jeunes par des troubles du comportement, une irritabilité, une baisse de l'interactivité, une hypotonie et des vomissements. Lorsque les fontanelles sont encore ouvertes, l'augmentation du périmètre crânien domine le tableau. Chez les enfants plus grands et les adultes, les céphalées, surtout matinales, dominent le tableau. D'autres signes peuvent révéler la tumeur de façon isolée tels les vomissements avec ou sans nausées survenant surtout le matin (50% des cas). Une diplopie en rapport le plus souvent avec une atteinte de la sixième paire crânienne peut également être constatée. La baisse de l'acuité visuelle secondaire à un œdème papillaire.

Ces signes peuvent précéder les signes en rapport avec l'atteinte cérébelleuse et/ou du tronc cérébral d'une période n'excédant que rarement deux ou trois mois.

Les signes en rapport direct avec l'atteinte cérébelleuse vermienne se traduisent par des troubles de l'équilibre et de la marche (syndrome cérébelleux statique).

Une atteinte des paires crâniennes est notée dans 20% des cas, par ordre de fréquence (VI, V, VII, VIII, III).

Le médulloblastome est la tumeur intracérébrale qui a le plus de propension à donner des métastases avant tout léptoméningées et parfois intraparenchymateuses. Elles sont surtout observées au niveau de l'encéphale sous la forme de lésions superficielles nodulaires voire sous celle d'un rehaussement méningé plus linéaire et peuvent se traduire cliniquement par des signes généraux (troubles cognitifs, raideur de la nuque) ou focaux (déficits divers, rares crises épileptiques).

Les localisations spinales peuvent se manifester par des signes médullaires et/ou des symptômes en rapport avec une atteinte radiculaire.

Le médulloblastome est également une des rares tumeurs intracérébrales qui peut potentiellement donner des métastases en dehors du système nerveux central. Les plus fréquentes sont localisées au niveau de l'os et de la moelle osseuse et exceptionnellement au niveau des ganglions lymphatiques, du foie ou des poumons. Ces différentes localisations métastatiques sont très rares au diagnostic (moins de 5%).

C. Aspects radiologiques :

L'imagerie permet de préciser la situation de la tumeur (le plus souvent vermienne chez l'enfant et hémisphérique chez l'adulte), ses dimensions et le retentissement sur les structures ventriculaires. Dans sa forme typique, il s'agit d'une masse compacte, homogène et apparemment bien limitée dans plus de deux cas sur trois, arrondie, au centre de la fosse cérébrale postérieure chez l'enfant et dans ce cas plus ou moins partiellement cernée par le liquide céphalorachidien(LCR) de la lumière ventriculaire. Cette masse est plus volontiers latéro-cérébelleuse chez l'adulte (avec un plus grand diamètre habituellement compris entre 30 et 70 mm).

Sur le scanner, elle apparaît volontiers hyperdense dans deux tiers des cas et isodense dans un quart des cas, calcifié dans moins de 10% des cas, entourée d'un œdème périlésionnel dans deux tiers des cas et presque toujours rehaussée par l'injection d'iode.

En imagerie par résonnance magnétique (IRM), elle est le plus souvent hypo intense sur les séquences en pondération T1 dans 80% des cas et iso intense dans les autres cas. En pondération T2 ou FLAIR, on note le plus souvent une hyper intensité. La tumeur est classiquement rehaussée de façon homogène par l'injection de produit de contraste (Fig4 et 5).

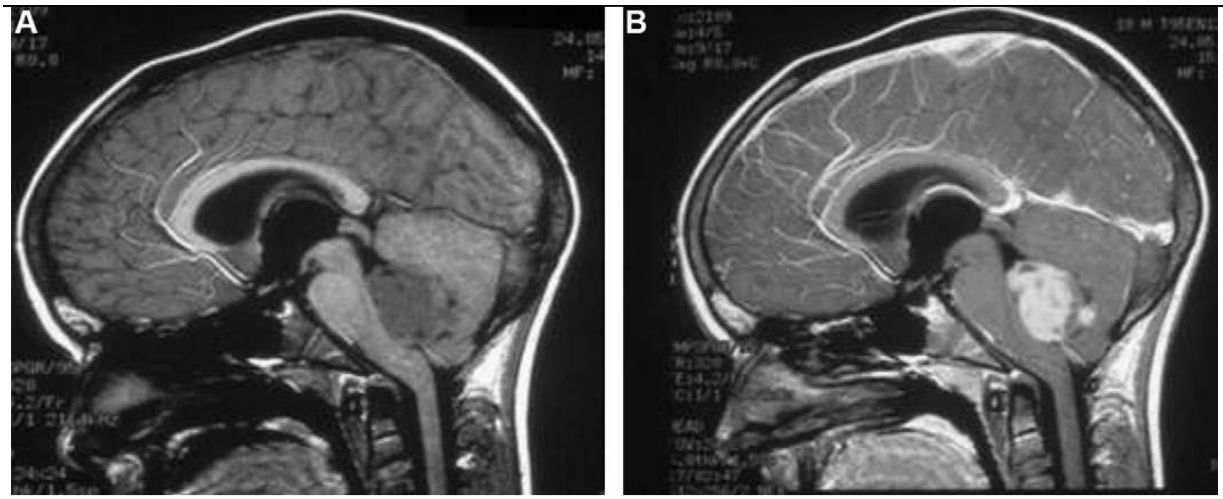


Figure 4 . A : coupe sagittale ; B : IRM pondération T1 sans injection, localisation médiane. IRM pondération T1 avec injection, localisation médiane.

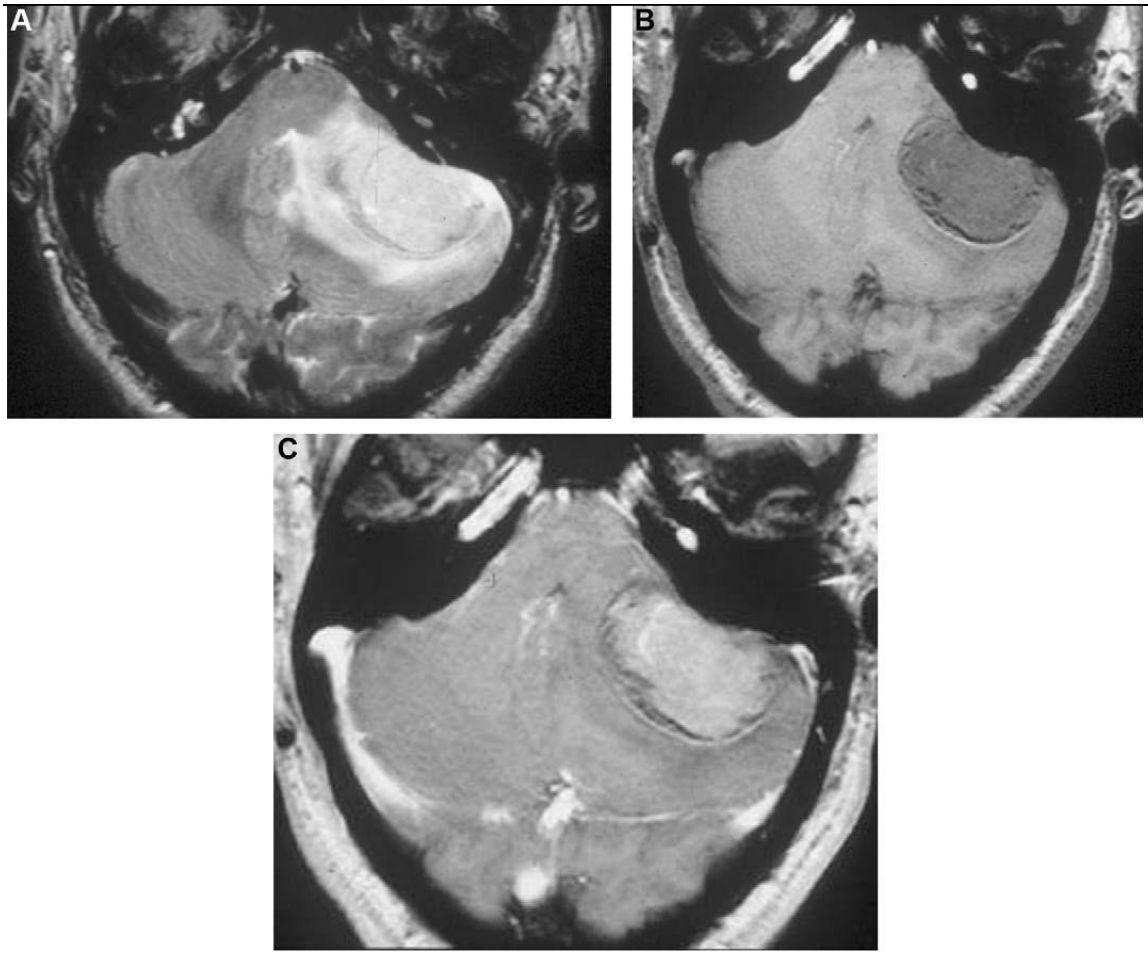


Figure 5. A : Coupe axiale ; B : IRM pondération T2 ; C : IRM pondération T1, localisation latérale.

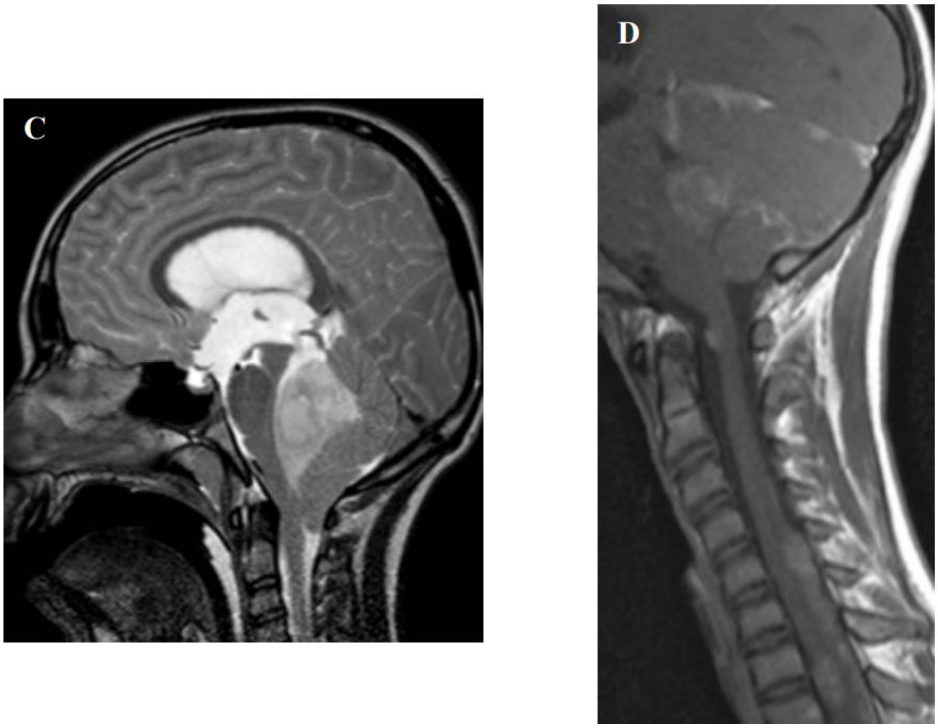


Fig. 6 : Médulloblastome de la fosse postérieure de haut risque avec localisations secondaires médullaires en coupe sagittale T2 (C) et sagittale T1 avec injection de gadolinium (D)

Le diagnostic est parfois difficile en cas de tumeur infiltrante, nécrotique, hémorragique, mal rehaussée, kystique ou lorsqu'elle s'engage vers l'un ou l'autre des angles ponto cérébelleux (moins de 20% des cas). L'IRM permet parfois d'appréhender le caractère infiltrant au niveau du quatrième ventricule, du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux et l'extension à travers les trous de Lushka. Elle permet également de rechercher des métastases supratentorielles et/ou spinales leptoméningées ou intraparenchymateuses. Il est préférable de réaliser l'IRM de l'axe spinal en préopératoire afin d'éviter les artéfacts au niveau de la moelle liée à

d'éventuels saignements peropératoire (pouvant faire évoquer, à tort, des localisations métastatiques). Elle doit être complète en incluant le cul de sac dural.

Le diagnostic différentiel radiologique repose sur les épendymomes, les méningiomes, les rares gliomes malins de fosse postérieure, les astrocytomes pilocytiques, les métastases en particulier chez l'adulte, les hémangioblastomes voire le gangliocytome dysplasique.

D.Bilan pré- thérapeutique

- Un examen ophtalmologique en préopératoire permettant de quantifier le retentissement oculaire de l'HTIC. Ce bilan servira de référence pour le suivi ophtalmologique.
- Une ponction lombaire (PL) pourrait être discutée â la recherche d'un essaimage tumoral au niveau du LCR.
- La présence d'une « fosse postérieure pleine » et/ ou d'une hydrocéphalie contre- indiquera néanmoins et le plus souvent ce geste en préopératoire en raison du risque d'engagement des amygdales cérébelleuses.
- En pratique, celle- ci est faite le plus souvent en postopératoire et de préférence au- delà du dixième jour après le geste. La dissémination métastatique dans le liquide céphalorachidien pourra aussi être recherchée dans le liquide ventriculaire lors d'une éventuelle
- ventriculocistenostomie ou de la mise en place d'une dérivation. Elle n'aura de valeur que positive.

III. Traitement

A. La chirurgie

1. Traitement de l'hydrocéphalie

L'exérèse tumorale ne peut pas être réalisée en présence d'une importante hypertension intracrânienne (60 à 80 % des cas.)

Une dérivation préalable du LCR doit donc, dans ce cas, toujours être discutée.

Elle n'est pas systématique

Un traitement anti- œdémateux par corticoïdes peut être suffisant dans l'attente d'une chirurgie.

Indications du drainage du LCR:

Hydrocéphalie sévère et d'évolution aiguë,

Enfant en bas âge susceptible de décompenser + rapidement.

- Techniques :

Ventriculocisternostomie endoscopique.

Dérivations: drainer le LCS en dehors du SNC vers 1 site de résorption (péritoine, OD)

Complications : 2 types :

Infectieuse (méningites, péritonites : jusqu'à10% cas),

Mécaniques (obstruction, déconnexion ou hyperdrainage)

- Chirurgie d'exérèse = la 1ère étape du traitement.
- But: diagnostic et thérapeutique

- Principe: la chirurgie doit enlever la totalité de la tumeur (facteur Pronostic): possible dans 80 à 90 % des cas
  - Etre la moins invalidante possible
  - Les adhérences aux parois du V4 (plancher++), l'envahissement du Tronccérébral: facteur limitant la possibilité d'une exérèse complète

- Complications: peuvent retarder le traitement adjuvant et aggraver le Pronostic :
  - La morbidité < 20% et la mortalité < 1%.
  - L'aggravation du tableau cérébelleux, l'atteinte du Tronc cérébral
  - Hémorragies (intra parenchymateuses, sous/ extradurales), infections, embolies gazeuses, hydrocéphalies aiguës
  - Les troubles végétatifs

2. Le bilan post- opératoire :

i. L'IRM cérébrale : doit être réalisée dans les 24 à 72h maximum suivant l'exérèse. Un résidu tumoral de plus de 1,5cm est un facteur pronostic négatif.

ii. Une ponction lombaire avec cytologie du Liquide céphalo rachidien qui doit être réalisée entre le septième et le quinzième jour après la chirurgie.

3. Stadification du risque

Le tableau (1) : résume les groupes de risque de survenue de médulloblastome

1. Basée sur l'évaluation post- opératoire et le statut métastatique

Le système de classification le plus ancien est celui de Chang et al. Et date de 1969.

Il permettait de sélectionner deux groupes pronostiques :

- Le groupe de risque standard : éxérèse chirurgicale totale ou subtotale et médulloblastome non métastatique M0
- Le groupe de haut risque : présence d'un reliquat tumoral dont la surface est supérieure à 1,5cm2 ou médulloblastome métastatique, de M1 à M

2. Basée sur l'histologie

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS)

- les médulloblastomes desmoplastiques,
- les médulloblastomes à nodularité extensive,
- les médulloblastome anaplasiques
- et les médulloblastomes à grandes cellules

3. Basée sur la biologie moléculaire

Plus récemment, les études portant sur le profil transcriptionnel des médulloblastomes ont suggéré l'existence de plusieurs sous- groupes : Wnt/ b- caténine, sonic hegehog, le groupe 3 et le groupe 4 (40).

Tableau 1 : Stratification du risque de médulloblastome

	Bas risque	Risque standard	Haut risque
Basé sur le résidu postopératoire et le statut métastatique	Sans résidu ni métastase	Sans résidu ou résidu< 1,5cm2 et M-	Résidu > 1,5cm2 ou M+
Basé sur l'histologie	Desmoplasique chez l'enfant âgé de 3ans ou moins	Indifférencié	Anaplasique/ à grande cellules
Basée sur la biologie moléculaire	Expression nucléaire ou mutation de B-caténine		Amplification de C- Myc ou de N- Myc

B. Radiothérapie :

Le médulloblastome est une tumeur hautement radiosensible. La grande propension du médulloblastome à disséminer dans l'ensemble du système nerveux central (plus de 75% d'atteinte leptoméningée sur les séries autopsiques), aboutissant aux échecs de la radiothérapie focalisée sur la fosse cérébrale postérieure, a conduit à réaliser une radiothérapie de l'ensemble du névraxe appelée irradiation cérébrospinal (ICS).

Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

- L'observation médicale : à l'Interrogatoire :

- Antécédents pathologiques et facteurs de risques

  - Rechercher les antécédents pathologiques personnels et familiaux

  - Rechercher les facteurs de risque : l'exposition anténatale aux barbituriques

  - Rechercher les syndromes de prédisposition au médulloblastome : plusieurs syndromes sont reconnus mais qui sont rares (Syndrome de Gorlin) ; par ailleurs la grande majorité des médulloblastomes est sporadique.

- Traitement antérieur : chirurgie

  - Date,

  - Technique,

- Traitement de l'hydrocéphalie,
- Qualité Suites opératoires.
- de résection.
- Le délai chirurgie-radiothérapie adjuvante qui ne doit pas dépasser 4 à 6 semaines

- L'examen clinique complet avec un examen neurologique.

- Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension tumorale (TDM, IRM avec séquence T1 sans et avec injection de gadolinium, T2 et Flair…). Ces données doivent être récentes.
- Bilan biologique récent
- Le compte rendu anatomopathologique des prélévements biopsiques de la tumeur et, en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti au compte rendu anatomopathologique, sauf contre-indication
- Le stade tumoral
- Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire

Scanner dosimétrique :

Il est réalisé sur l'ensemble du névraxe. Il doit être pratiqué avec le système de contention, en position de traitement. L'épaisseur des coupes est de 3mm. L'injection de produit de contraste est systématique.

Recalage – fusion d'images

Il est systématiquement réalisé, manuellement ou automatiquement. Un contrôle de qualité doit systématiquement être effectué pour valider cette étape préalablement à la délinéation du volume cible, en vérifiant la projection de certaines structures anatomiques facilement identifiables de l'IRM sur la scanographie (tronc cérébral, cochlées, conduits auditifs

internes, tronc basilaire, etc.).

a. Description des techniques du traitement par radiothérapie :

En raison de la géométrie du cerveau et de la colonne vertébrale, une procédure du traitement simple qui permettra de délivrer une dose uniforme sur tout le volume cible tout en maintenant une faible dose aux tissus sains, n'est pas facile à réaliser.

Ce rapport décrit une technique du traitement relativement simple qui peut être administré avec un appareil de radiothérapie disponible dans la plupart des centres du traitement.

Une attention particulière est accordée à la dosimétrie dans lés régions de jonctions des champs jointifs. Des calculs informatiques du dosage ont été effectués pour vérifier l'efficacité de cette technique.

Ces données calculées ont été vérifiés expérimentalement par la dosimétrie thermo-luminescente(TLD) dans un spectre rectangulaire de polystyrène ainsi que dans le fantôme humain d'Alderson Rando.

La dose reçue aux organes à risque tels que les yeux était inférieure à 15% de la dose tumorale, tandis que la dose au niveau des gonades masculines était inférieure à 10%.

Dans cette technique, on a estimé que la variation de la dose dans l'axe crânio-spinal se situe à 10% de la dose prescrite pour l'adulte moyen, alors que pour l'enfant elle est supérieure à 5%.

La première étape nécessaire pour initier le traitement est d'abord le positionnement du patient :

- Technique en décubitus dorsal (Pacher 1999) largement diffusée :

Avantage : reproductibilité, confortable et adaptée aux enfants sous anesthésie, ainsi une réduction du temps de simulation.

Les limites d'acquisition : depuis la calotte crânienne jusqu'au pelvis.

L'épaisseur des coupes : 3mm

Transfert des images au système de planification du traitement(TPS).

- Patient en pro cubitus :

Bras allongés le long du corps, l'alignement du patient est guidé par la palpation des épineuses et les lasers puis vérifié en scopie.

Il faut disposer horizontalement dans un même plan les différents segments vertébraux et soulever la face antérieure du thorax avec la tête fléchie : horizontaliser le rachis cervical.

Contention :

- Tête : système d'appui tête avec masque thermoformé.
- Rachis : le moule personnalisé.

Avantages et inconvénients de chaque position :

1- Décubitus dorsal :

a. Avantages :

Reproductibilité : position confortable et stable avec accès aux voies aériennes supérieurs.

b. Inconvénients :

Impossibilité d'utiliser les champs lumineux pour :

- ✓ visualiser la jonction entre les champs crâniens et spinaux.
- ✓ Aligner le patient.

2- Pro cubitus :

a- Avantages : était la plus utilisée.

Visualisation directe à la surface de la peau du patient, de la jonction entre les champs crâniens et le ou les champs spinaux, lignes tracées sur la nuque et/ou le dos du patient indiquent les limites des faisceaux, et du champ spinal, aligner le patient par rapport aux apophyses épineuses le long de la colonne vertébrale.

b- Inconvénients :

Problème de reproductibilité : position inconfortable et non stable et inaccessibilité aux voies aériennes supérieures en particulier pour les enfants nécessitant une sédation.

Support de l'ICS :

Procubitus :

Un dispositif placé en dessous de la face permettant de régler le degré d'extension de la tête.

Masque thermoplastique pour l'immobilisation de la tête, du rachis cervical et des épaules.

En cas d'enfant sédaté :

Un dispositif est fixé sur la table du traitement pour bloquer les épaules et régler le degré d'extension de la tête sans utiliser un masque thermoplastique.

- La simulation au scanner :

La simulation au scanner a permis la réduction du temps de simulation par rapport à la simulation conventionnelle, ainsi les images anatomiques du scanner permettent de bien couvrir les volumes cibles et de protéger les organes à risque.

La mise en place des différents faisceaux d'irradiation se fait de façon géométrique grâce au système de planification du traitement.

Coupes très fines espacées de 1,5mm de la tête et du cou, et de 3mm du reste du corps jusqu'à l'extrémité inférieure du sacrum.

Meilleure délinéation des volumes cibles et organes à risques, et obtention d'images DRR pour une meilleure délivrance de la radiothérapie au cours du traitement.

❖ Niveau de la jonction crânio-spinale.

On distingue deux niveaux de jonction crânio-spinale qui sont largement utilisés :

Cervical haut : aux alentours de C2.

Cervical bas : entre C5 et C7.

➢ **Les avantages d'une jonction cervicale haute :**

La dose délivrée au cou par les faisceaux crâniens est moins élevée, par rapport à une jonction cervicale basse.

Selon A. Narayana et al, cette dose est augmentée de :

12% en cas de jonction cervicale basse et de 6,7% en cas de jonction cervicale haute [48].

Ceci s'explique par l'épaisseur latérale de la partie inférieure du cou, qui est plus petite qu'au niveau du crâne, par ailleurs cette différence est peu prononcée chez les enfants, en rapport avec un cou plus court.

➢ **Avantages d'une jonction cervicale basse :**

La sortie du faisceau spinal postérieur (en cas de position en décubitus dorsal) ne traverse pas ou traverse peu la thyroïde, trachée, larynx, mandibule, cavité buccale, glandes salivaires.

Ainsi en cas de jonction cervicale haute, la dose reçue au niveau de la thyroïde est

augmentée de 30%, par rapport à une jonction cervicale basse. Et les doses reçues au niveau de la mandibule, du pharynx et du larynx sont majorées de 76%, 70% et 228% respectivement.

Cette technique est à considérer surtout chez les enfants et les adultes jeunes, vue le risque d'hypothyroïdie et d'hypoplasie mandibulaire.

❖ Champ spinal :

- Lorsque la longueur du rachis ne dépasse pas 36 cm :
  - Un seul champ spinal est suffisant pour traiter le rachis.
  - La longueur du champ : Depuis la jonction crânio-spinale jusqu'à la terminaison du sac thécal qui est mieux définie sur l'IRM médullaire.

Il faut éviter de placer la limite inférieure au niveau de S2-S3 sans recours à l'IRM car le risque de non couverture du sac thécal est de 10 à 33% [49].

Latéralement : 1 cm en dehors des corps vertébraux pour couvrir la moelle épinière et les méninges le long des racines nerveuses jusqu'aux ganglions spinaux.

La largeur du champ : Jusqu'au niveau de L4, de 4 à 5 cm, et à partir de L4, elle est élargie à 8 cm environ pour couvrir les racines nerveuses en provenance des foramens sacrés.

❖ Lorsque la longueur du rachis dépasse 36 cm :

Chez l'adulte ou le grand enfant, un seul champ est insuffisant pour couvrir toute la longueur du canal médullaire. Pour cette raison on a recours à deux procédés :

- DSP plus grande (extended SSD).
- Utiliser un second champ spinal.

1) DSP plus grande.

1.1) Avantages :

Généralement plus simple à utiliser et permet de délivrer une dose plus homogène le long du canal médullaire.

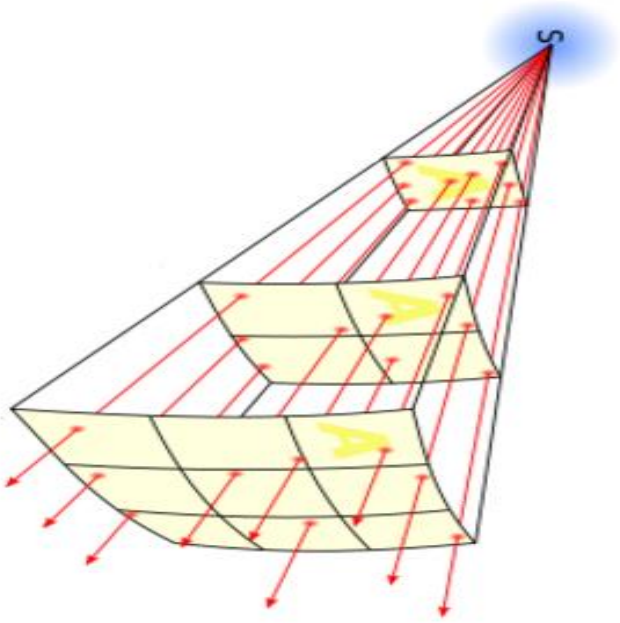


Schéma qui montre la variation de la taille du faisceau avec la variation de la DSP.

1.2) Inconvénients :

La pénombre du faisceau devient plus importante [50], 0,77cm vs 0,58cm pour une DSP de 140 et 100cm respectivement : augmentation de la pénombre géométrique.

Augmentation de la dose à la sortie du faisceau au niveau des tissus sains (intestin, cœur, poumon et ovaires).

2) Utilisation d'un second champ spinal :

Option préférée à l'utilisation d'une DSP plus grande [51] car elle permet de réduire les risques de dysfonctionnement thyroïdien, de cancers secondaires et de stérilité féminine.

- Jonction entre les deux champs :

Doit être placé en dessous du cône de la moelle épinière autant que possible (entre D12 et L2 ou mieux identifié sur une IRM) pour éviter tout risque de surdosage au niveau de la moelle épinière.

- Le second champ spinal est simulé de deux façons :

  - ✓ Gap à la surface.
  - ✓ Création d'un plan de jonction parfait.

➢ **Gap en surface :**

Simulation au scanner :

L'intersection du bord inférieur du champ spinal supérieur et du bord supérieur du champ spinal inférieur, est placée au niveau de la paroi antérieure du canal médullaire pour la plupart des auteurs [51] ou à mi-canal médullaire pour certains.

Le gap est mesuré directement sur les reconstructions sagittales.

Simulation conventionnelle :

Inversement, c'est le calcul du gap qui va permettre de placer l'intersection des faisceaux spinaux.

Si la longueur du champ spinal inférieure nécessaire pour irradier tout le rachis est < à

20cm : utiliser un hémi-faisceau permet de minimiser la divergence au niveau des tissus sains situés en dessous du volume cible.

L'intersection des deux faisceaux spinaux au niveau de la paroi antérieure du canal médullaire entraîne :

20% de réduction de la dose prescrite au niveau du canal médullaire (cold spot).

30% de surdosage dans les tissus situés en avant du canal médullaire (hot spot).

L'utilisation de jonctions mobiles au niveau de la jonction spino-spinale permet de balayer les zones de sous dosage et de surdosage sur plusieurs centimètres, de la même manière qu'au niveau de la jonction crânio-spinale.

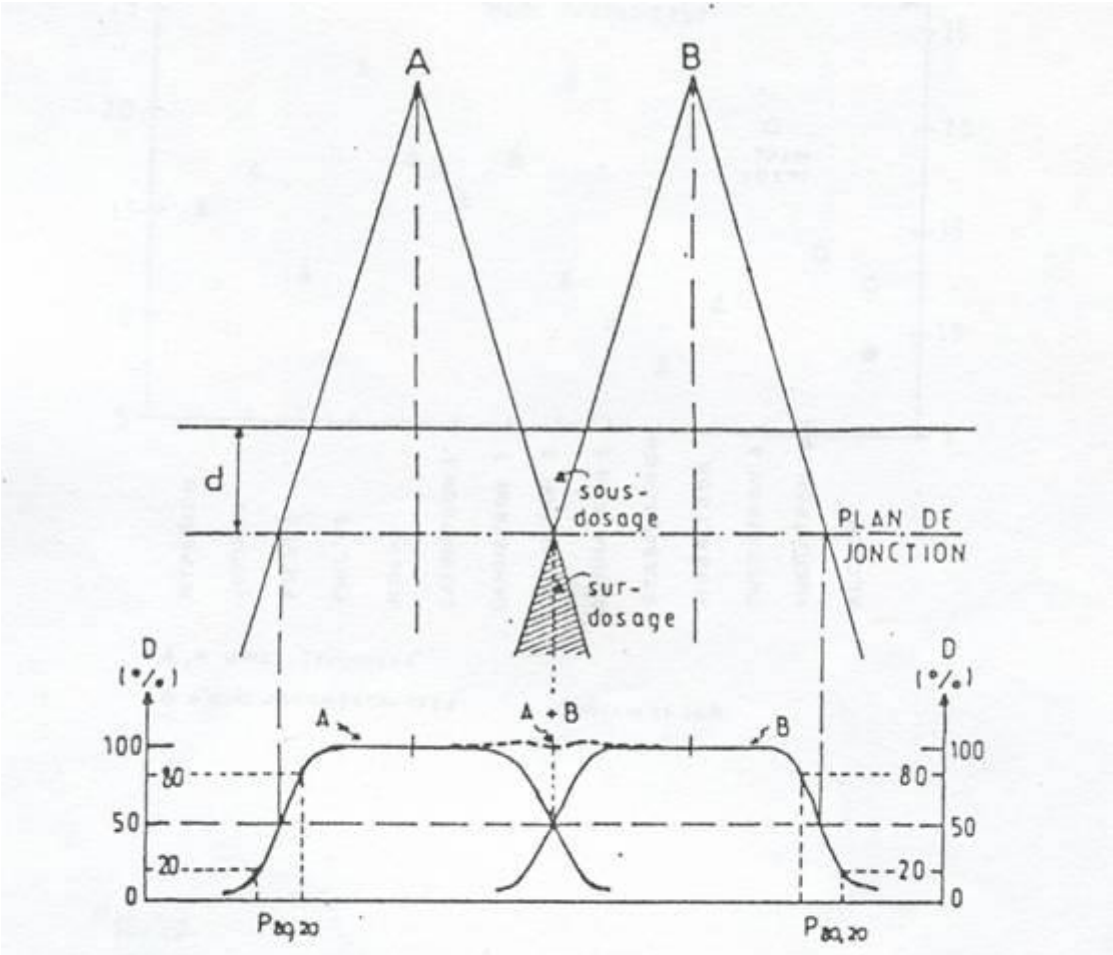


Figure 1 : Réalisation de la jonction de deux champs adjacents à la profondeur d et principe d'obtention de la distribution de dose résultante à ce niveau.

- **Création d'un plan de jonction parfait :**

Les divergences des deux faisceaux spinaux deviennent parallèles.

Après une rotation de la table à 90°, on effectue une rotation du bras : épouser la divergence au niveau du bord inférieur du faisceau spinal supérieur.

Cette méthode permet d'obtenir une distribution homogène de la dose.

Attention particulière chez les patients de sexe féminin, l'orientation du bras dans le sens supérieur-inférieur, peut conduire à une irradiation involontaire des ovaires.

Une fois le champ spinal est simulé, les images DRR permettent de vérifier les limites du champ spinal.

Pour le décubitus dorsal :

La limite supérieure du champ est vérifiée par rapport aux repères radio-opaques placés au préalable sur le moyen de contention.

Il est très important de planifier un champ antéro-postérieur de positionnement : tracer des lignes horizontales sur le patient, permettant, avec l'aide du laser horizontal, de reproduire son positionnement.

- Une jonction crânio-spinale confortable :

L'un des principaux objectifs lors de la planification du traitement est de créer une jonction « confortable » entre la radiothérapie de la voûte crânienne et la radiothérapie du canal médullaire (traiter le canal médullaire sans pour autant sur-doser la moelle épinière et protéger la moelle épinière sans pour autant sous-doser le canal médullaire).

Trois principaux procédés sont utilisés, séparément ou associés, pour l'obtention

d'une jonction crânio-spinale confortable :

- Création d'un plan de jonction parfait : entre les différents faisceaux d'irradiation.
- Utilisation délibérée d'un gap entre l'irradiation de la voûte crânienne et celle du canal médullaire.
- Utilisation de jonctions mobiles ou balayage ou « Feathering » chez les anglo-saxons.

3.Création d'un plan de jonction parfait entre les champs crâniens et le champ spinal :

❖ Pour pallier aux problèmes de divergence des faisceaux :

- Divergence du champ spinal dans les champs crâniens.
- Divergence des champs crâniens dans le champ spinal.

✓ Plusieurs procédés géométriques sont utilisés :

a. Rotation du collimateur et de la table :

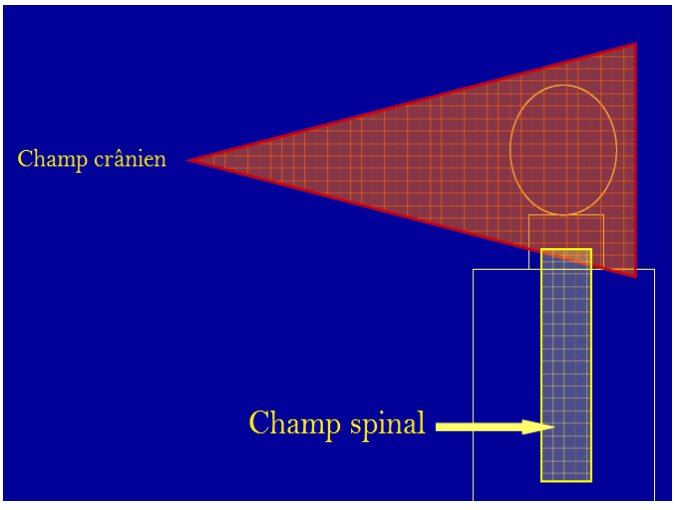


Schéma : risque de chevauchement entre faisceau crânien et spinal.

a.1) Rotation du collimateur :

Divergence du champ spinal dans les champs crâniens.

Bord inférieur des champs crâniens devient parallèle à la divergence du faisceau spinal.

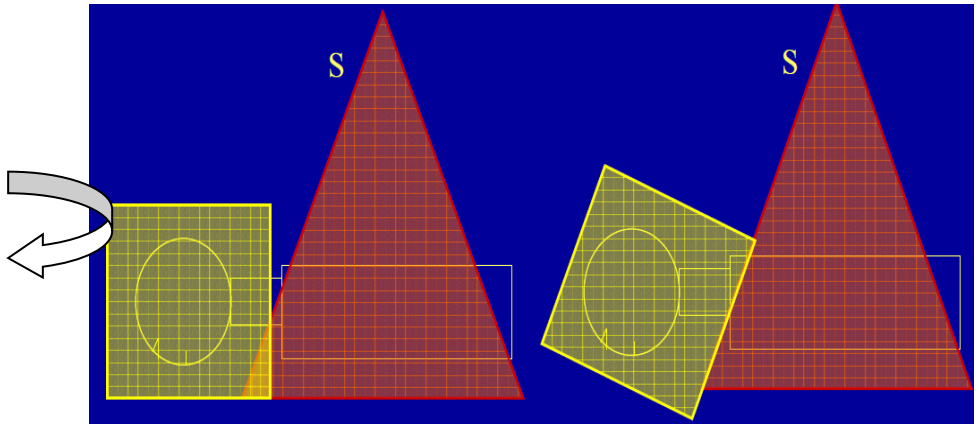


Schéma : utilisation de la rotation du collimateur.

a.2) Rotation de la table :

Divergence des champs crâniens dans le champ spinal.

La rotation de la table, contrairement à la rotation du collimateur, est un procédé peu utilisé en pratique :

Augmentation de la valeur de la DSP, au niveau des parties hautes du crâne, entraine un sous-dosage à ce niveau.

Inversement, la valeur de la DSP est réduite au niveau du cou, engendrant un sur-dosage au niveau de la moelle épinière.

La partie basse du lobe temporal du côté opposé peut être sous-dosée avec l'utilisation de caches. Des marges plus généreuses sont nécessaires.

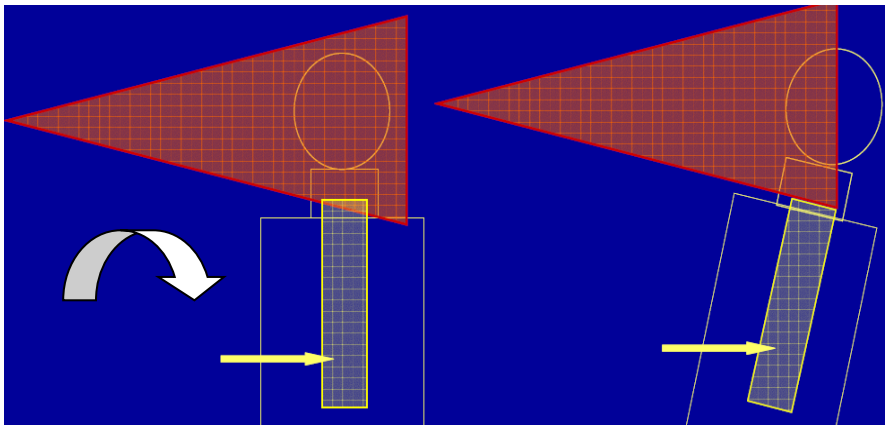


Schéma montrant la rotation de la table du traitement.

b. Utilisation d'hémi-faisceaux :

Générées grâce aux mâchoires asymétriques.

Divergence des champs crâniens dans le champ spinal, tout en évitant la rotation de la table.

Inconvénients : impossible à utiliser en cas de jonction cervicale basse.

Obtenir une distribution de dose est relativement uniforme au niveau du canal médullaire au niveau de la jonction [52].

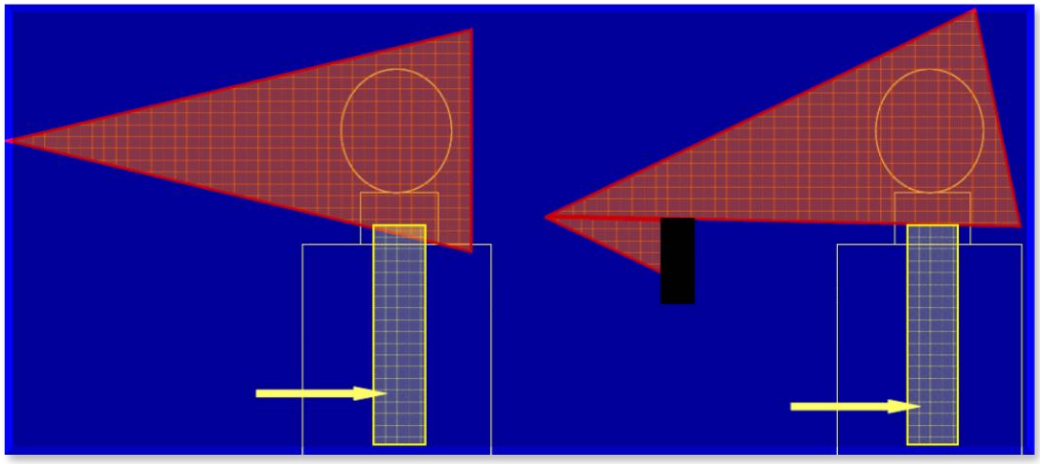


Schéma qui montre l'utilisation d'hémi-faisceaux.

Certains auteurs suggèrent [53], qu'une jonction stationnaire bien planifiée et bien exécutée dispensait du recours aux jonctions mobiles.

1. **Gap délibéré au niveau de la jonction :**

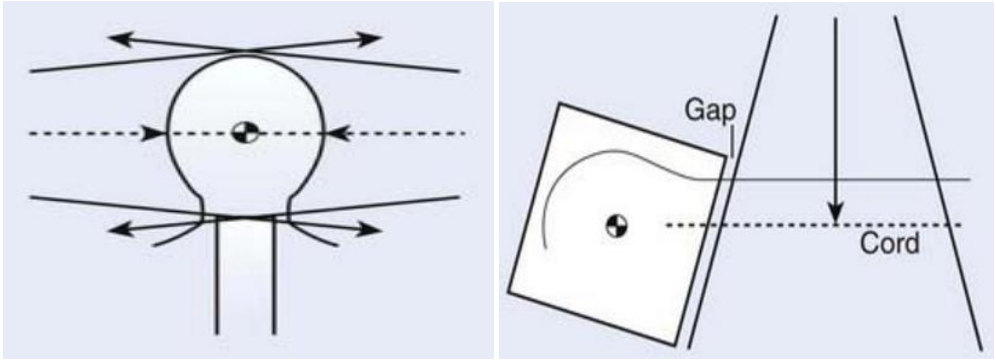
Un certain nombre de centres préfèrent éviter la rotation de la table, et maintiennent la divergence des champs crâniens dans le champ spinal (la rotation du collimateur est de mise) [51] :

Pour compenser cette divergence, un gap à la peau de 2 à 3 mm, est réalisé :

En l'absence de gap, il existe un chevauchement en forme de coin sur la partie antérieure de la moelle épinière (1,5mm).

Même les centres utilisant un plan de jonction parfait introduisent un petit gap comme mesure de sécurité pour prévenir les erreurs systématiques de positionnement [51].

Ce gap permet de créer une zone de sous-dosage (cold spot) au niveau du volume cible clinique de la jonction qui est corrigé par le moyen des jonctions mobiles, qui permettent de balayer et étaler la zone de sous dosage sur plusieurs centimètres.



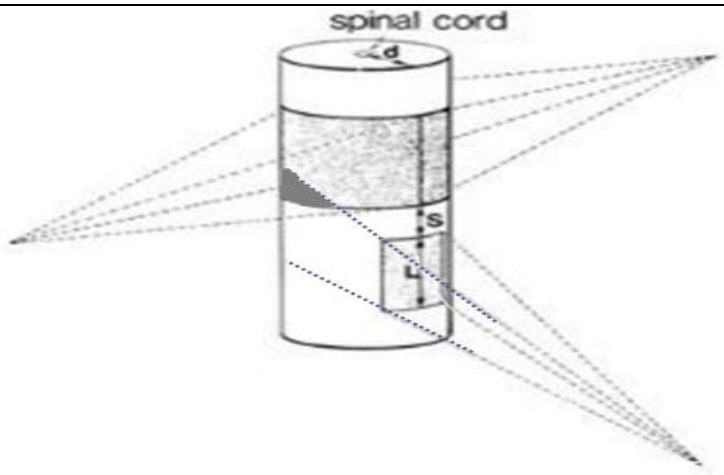


Schéma qui montre le risque de chevauchement des faisceaux au niveau de la partie antérieure de la moelle épinière.

2. Les jonctions mobiles :

L'intérêt des jonctions mobiles est d'étaler une éventuelle zone de sous ou sur-dosage sur plusieurs centimètres.

Deux représentations comparent la distribution de la dose au niveau de la jonction, sans jonctions mobiles et avec jonctions mobiles.

Sans gap et avec gap (2mm et 5mm)

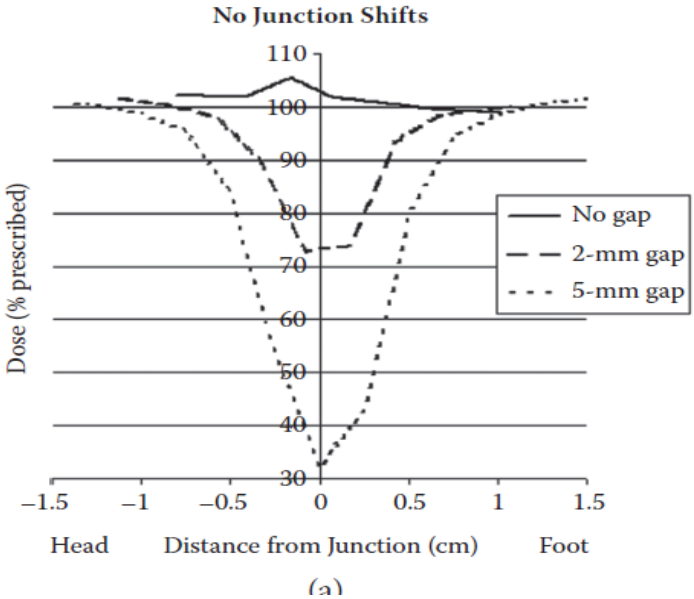


Schéma montrant la variation de la dose au niveau de la jonction en fonction du gap.

Résultats :

Sans gap : la dose est homogène sans avoir recours aux jonctions mobiles.

Avec gap de 2mm et 5mm :

En l'absence d'utilisation de jonctions mobiles : réduction de la dose de 27% et 67% respectivement.

Avec l'utilisation de jonctions mobiles : la diminution de la dose est réduite à seulement 9% et 23%.Les zones de sous dosage sont étalées sur une longueur de 2cm et varient de 1% à 9% en cas de gap de 2mm et de 12% à 23% en cas de 5mm.

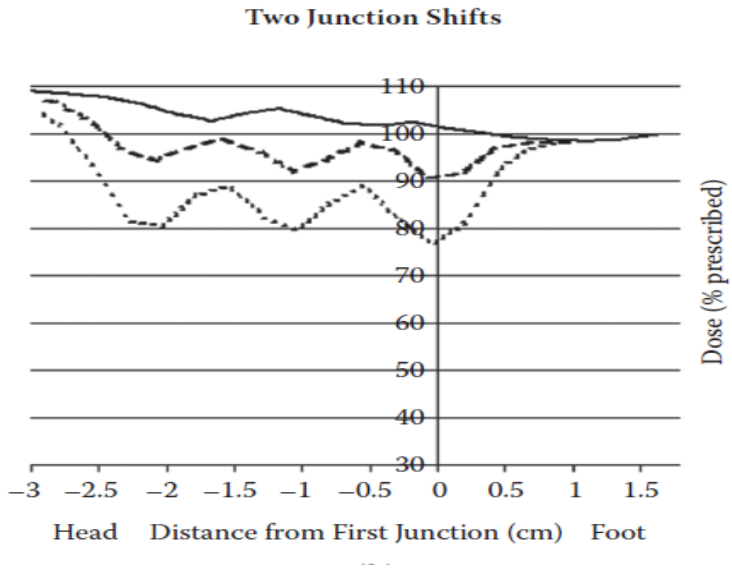


Schéma montrant la distribution de la dose au niveau de la zone de jonction en fonction de la taille du gap

❖ Champs crâniens :

La voûte crânienne et le canal médullaire jusqu'au niveau de la jonction avec le champ spinal sont traités par deux faisceaux latéraux opposés.

Leur simulation doit répondre aux objectifs suivants :

Couvrir toute la voûte crânienne :

La lame criblée : 15 à 20% des rechutes.

Les lobes temporaux.

Protéger :

Les cristallins autant que possible.

La peau et les tissus mous de la nuque.

La face, la cavité buccale, le laryngo-pharynx et la glande thyroïde.

Eviter de traverser les épaules en plaçant la jonction crânio-spinale au-dessus.

Mise en place de l'axe central du faisceau :

L'axe central est placé typiquement à 3mm en arrière de la selle turcique.

Eviter le déplacement vertical de la table entre l'irradiation de la voûte crânienne et l'irradiation du canal médullaire.

Mise en place des caches : facilitée par la simulation au scanner :

Une fuite dans l'air de 1cm en avant, en haut et en arrière.

Protection :

La face, la cavité buccale, le laryngo-pharynx et la glande thyroïde en avant.

La peau et les tissus mous de la nuque en arrière.

Traiter complètement la lame criblée sans occasionner de cataracte : objectif difficile de l'irradiation crânio-spinale :

❖ En simulation conventionnelle :

- La paroi postérieure des cristallins est représentée par des marqueurs radio-opaques au niveau des canthi-externes.
- Incertitude de localisations des cristallins et de la lame criblée : 15 à 20% des rechutes locales.

❖ Avec la simulation au scanner :

Visualisation des cristallins et de la lame criblée.

Protéger les cristallins et irradier la lame criblée.

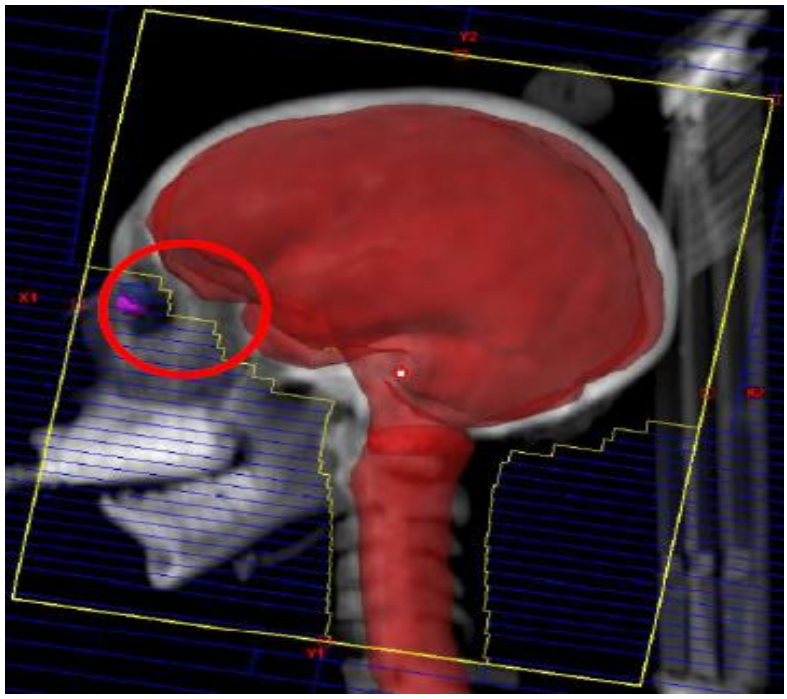


Image qui montre le contourage de l'encéphale totale incluant la lame criblée, et protection des cristallins par MLC.

La protection des cristallins n'est pas toujours possible :

Chez les enfants de bas âge (moins de 5 ans), absence de séparation entre cristallin et lame criblée, et dans ce cas il faut bien traiter la lame criblée car la cataracte peut être traiter chirurgicalement, alors qu'une rechute est souvent fatale.

Les moyens pour améliorer la protection des cristallins :

Placer l'axe central des faisceaux crâniens juste derrière les cristallins, ce qui permet d'éviter la divergence du faisceau dans le cristallin controlatéral.

Utiliser des caches personnalisés au niveau de la région lame criblée-cristallin ou des lames de 5mm, par ailleurs l'utilisation de lames de 1cm à ce niveau n'est pas recommandée.

OAR	Dose de tolérance
Moelle épinière	D max 45 Gy
Testicules	D max 2,5 Gy
Thyroïde	V 50< 50%
Encéphale total	D max 54 Gy
Œil :	
Cristallin	5- 10 Gy
Rétine	V45<ou = 50%
Nerf optique	D max 55 Gy
Parotide	D max 30 Gy
Larynx	D max 66 Gy
Poumon	V 20< ou = 30% V 30< ou = 20%
Cœur	V 35 < ou = 30%
Reins	D moy des 2 reins <ou = 20 Gy
Foie	D moy = 30 - 32 Gy

Tableau 3 : contraintes des doses des organes à risque (OAR).

3. Variantes de la technique conventionnelle

a) Time-saving technique :

Cette technique permet d'économiser le temps aussi bien pour la simulation que pour le traitement, en utilisant des paramètres fixes :

Angle de collimation des champs crâniens

Déplacement longitudinaux de la table.

Patient en décubitus dorsal, une simulation au scanner est requise :

Une jonction cervicale haute permet d'utiliser des hémi-faisceaux pour les champs crâniens.

Un degré de rotation du collimateur de 11° est défini pour tous les malades.

La position de l'isocentre du champ spinal est toujours située à 20cm de l'isocentre des champs crâniens.

Si un second champ spinal est nécessaire : la table est déplacée longitudinalement de 30cm à partir du 1er faisceau spinal pour définir l'isocentre du second champ spinal [54].

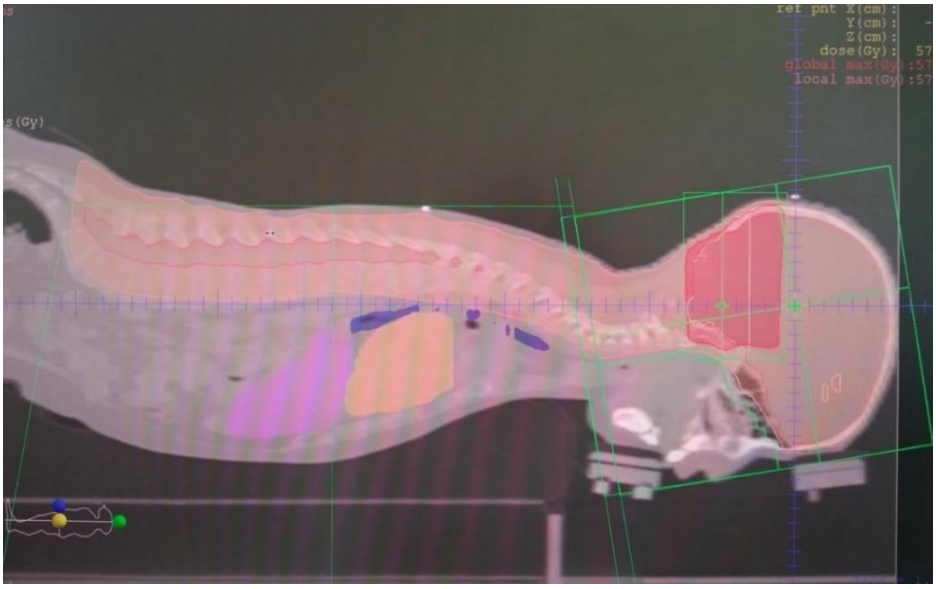


Image montrant une reconstruction, de la distribution dose ainsi que la jonction entre le champ latéral et le champ spinal.

b) Thomadsen's technique :

Cette technique va permettre d'éviter l'utilisation d'angulation du collimateur ou de la table pour les champs crâniens en utilisant des hémi-faisceaux avec une jonction cervicale haute.

Le champ spinal postérieur est mis en place en réalisant une rotation de la table à 90°, suivie d'une rotation du bras, créant un plan de jonction vertical parfait avec les champs crâniens.

Un filtre en coin (ou champ dans le champ) doit être appliqué : distance source-peau est plus petite au niveau du bord supérieur du champ spinal qu'au niveau de son bord inférieur [55].

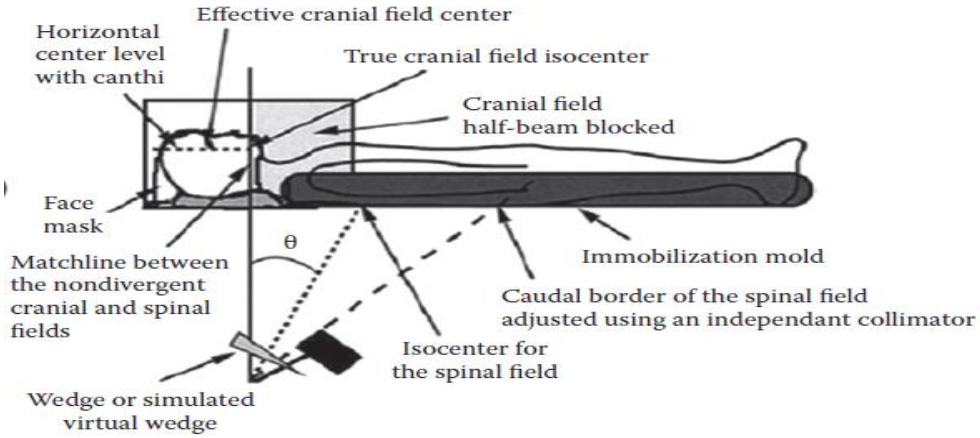


Schéma montrant la technique d'alignement des faisceaux au niveau de la zone de jonction.

Compte tenu de ces toxicités neurocognitives, endocrinologiques, auditives, la stratégie thérapeutique en radiothérapie s'est ensuite tournée vers des études de désescalade de dose, de réduction des volumes et de modifications du fractionnement.

4. La désescalade de dose :

Les premiers essais de réduction de dose sont apparus en 1995. En effet, la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) a randomisé 364 patients traités pour un médulloblastome de bas risque entre un schéma de dose standard à 35 Gy pour l'axe crâniospinal et une surimpression de 20 Gy pour la fosse postérieure versus une dose de 25 Gy pour l'axe avec un boost de 30 Gy en fosse postérieure. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en terme de survie entre les deux modalités de traitement (survie à 5 ans : 75 vs. 69%), même si le bras faible dose obtenait des résultats moins satisfaisants [56]. En 2000, l'essai du POG (Pediatric Oncology Group) a randomisé 88 patients présentant un médulloblastome de risque standard entre irradiation de l'axe cérébrospinal à la dose de 23,4 Gy et surimpression de la fosse postérieure à 54 Gy vs. 36 Gy sur l'axe spinal et 54 Gy sur la fosse postérieure. L'augmentation du nombre de rechutes leptoméningées dans le bras irradié à faible dose a nécessité la fermeture prématurée de l'étude [57].

Les premiers efforts de réduction de dose pour les patients à risque standard ont donc été associés initialement à des résultats peu satisfaisants, voire à une baisse de la survie sans progression. Toutefois, ces résultats décevants pouvaient être expliqués par l'absence de chimiothérapie adjuvante, associée à l'irradiation. Les études suivantes se sont donc attelées à essayer d'augmenter l'efficacité de la

baisse de dose en administrant de façon concomitante une chimiothérapie. L'essai de Packer en 2006 a randomisé 422 patients de 3 à 21 ans présentant un médulloblastome de risque standard entre un traitement à dose réduite (23,4 Gy sur l'axe, 55,8 Gy sur la fosse postérieure), suivi de deux protocoles de chimiothérapie adjuvante (soit CCNU-cisplatine-vincristine ou cyclophosmamidecisplatine- vincristine). Les taux de survie sans progression (SSP) et de survie globale à 5 ans étaient de 81% +/- 2,1% et 86% +/- 9%. Ces taux étaient tout à fait comparables avec ceux obtenus par un traitement à dose plus importante [58]. En 2008, dans l'étude de Merchant, 86 patients ayant un médulloblastome de risque standard ont été traités par radiothérapie débutant dans les 28 jours suivant la chirurgie. L'irradiation s'effectuait de façon conformationnelle à une dose de 23,4 Gy sur l'axe cérébrospinal avec un boost de 36 Gy sur la fosse postérieure, et un complément de dose de 55,8 Gy sur le site primitif. La chimiothérapie adjuvante était réalisée par 4 cycles de cyclophosphamide, cisplatine et vincristine haute dose. La survie sans récidive à 5 ans était de 83% ± 5%, comparable à celle des schémas de dose classique [49]. Ces études montrent ainsi que la réduction de dose n'altère pas la SSP et la survie globale lorsque l'irradiation est suivie d'une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante permet donc une réduction de dose de l'irradiation crâniospinale, voire même une absence d'irradiation chez les enfants de moins de 3 ans [58, 60]. Actuellement, le traitement standard des médulloblastomes de risque standard repose donc sur une irradiation crâniospinale de 23,4 Gy suivie d'un boost jusqu'à 54 Gy sur la fosse postérieure puis d'une chimiothérapie adjuvante. Toutefois, chez les patients adultes atteints de médulloblastome de

risque standard, les stratégies restent controversées [61]. Une étude multicentrique rétrospective a montré une survie sans événement à cinq ans de 72 % et à dix ans de 55% chez une population d'adultes présentant des médulloblastomes tous stades confondus. Dans le sous-groupe à risque standard, le taux de survie globale à 5 ans était identique chez les patients traités par une irradiation crâniospinale exclusive de 36 Gy seule et chez ceux traités avec des doses inférieures à 34 Gy avec une chimiothérapie (p=0,7) [62]. Il semblerait donc possible de réduire la dose dans les groupes de médulloblastomes adultes à risque standard recevant une chimiothérapie adjuvante. Néanmoins, les études publiées présentent des limites en terme de qualité de contrôle dosimétrique. Les séries étant rétrospectives, il n'y a pas eu de
contrôle qualité des plans de traitement alors que l'on sait que le risque de rechute est fortement corrélé aux variations des plans de traitement (67% de taux de rechute à 3 ans dans le groupe de patients ayant deux déviations majeures de traitement vs. 78% dans le groupe présentant trois déviations majeures [63]). Le traitement standard chez l'adulte reste donc une irradiation crâniospinale de 36 Gy suivie d'un complément de 18 Gy dans la fosse cérébrale postérieure, en l'absence de preuve scientifique formelle.

5. La réduction des volumes :

Afin de diminuer au maximum les séquelles, il existe également un rationnel pour la réduction des volumes d'irradiation. Plusieurs études évaluent ainsi l'intérêt de réduire l'irradiation de la fosse postérieure dans sa totalité en choisissant d'irradier le lit tumoral [63]. Par exemple, dans l'étude de Merchant [59], les patients ont été traités par irradiation délivrant une dose de 23,4 Gy sur

l'axe cérébrospinal, 36 Gy dans la fosse postérieure et 55,8 Gy sur le site primitif incluant le lit tumoral avec une marge de 2 cm. Le volume de fosse postérieure recevant plus de 55 Gy a été réduit en moyenne de 13%. La réduction de doses aux cochlées, lobes temporaux et hypothalamus était significative. Cette étude prospective montre donc que l'irradiation du lit tumoral plutôt que toute la fosse postérieure après 23,4 Gy donne des taux de survie sans récidive identiques aux schémas d'irradiation de la fosse postérieure complète.

6. Les modifications du fractionnement :

a) L'hyperfractionnement :

L'hyperfractionnement en radiothérapie est une technique qui exploite l'effet différentiel de la capacité de réparation entre la tumeur et les tissus sains à renouvellement lent. En effet, en hyperfractionnant, la dose par fraction est moindre.

Or, le modèle linéaire quadratique, exprimant la relation entre la dose et la réponse thérapeutique, montre que de petites doses par fraction données plus d'une fois par jour avec un intervalle de 6 à 8 heures (intervalle basé sur la cinétique de réparation des tissus sains) permettent une redistribution des cellules tumorales proliférantes dans le cycle cellulaire, donc dans une phase plus radiosensible. De plus, les travaux de radiobiologie montrent que les tissus sains à renouvellement lent sont très sensibles à la dose par fraction. En hyperfractionnant, le risque de complications tardives est donc diminué. Ce concept autorise ainsi une escalade de dose pour augmenter le contrôle tumoral local. L'hyperfractionnement est donc utilisé pour améliorer l'index

thérapeutique, en potentialisant l'effet anti tumoral sans augmenter le risque de complications tardives.

Cette technique trouve sa place dans le traitement des lésions du système nerveux central. En effet, les tumeurs cérébrales sont le plus souvent radiorésistantes et nécessitent une augmentation de dose pour obtenir un effet biologique important. Par ailleurs, le tissu neuronal sain est un tissu à renouvellement lent et il est à risque de toxicités tardives.

L'hyperfractionnement permet dans ce contexte, une augmentation de dose sur la tumeur sans potentialiser les complications tardives.

Ainsi, plusieurs études se sont attachées à rechercher l'effet de l'hyperfractionnement sur le contrôle local et les effets secondaires. Carrie et al. En 2009, dans le cadre du protocole MSFOP proposent un protocole de radiothérapie bifractionnée (1 Gy par fraction) de 36 Gy sur l'ensemble du névraxe et 68 Gy sur le lit tumoral, sans chimiothérapie. Ce schéma de dose n'a pas entraîné d'augmentation du taux de rechute et semblait diminuer les séquelles neuropsychologiques à long terme, même si l'évaluation cognitive restait difficile à mettre en oeuvre [64]. Gandola en 2009 confirme la faisabilité de l'hyperfractionnement dans les groupes de médulloblastomes à haut risque [65].

C'est surtout l'essai du SIOP PNET 4 en 2012 qui montre des résultats à long terme [66]. Cette étude, réalisée sur 340 patients âgés de 4 à 21 ans, de 122 centres européens, compare en terme de survie globale et de survie sans progression deux schémas de fractionnement : un fractionnement conventionnel (STRT) et un hyperfractionnement (HFRT) (Figure). Le bras STRT recevait 23,4 Gy sur l'axe

crâniospinal, 54 Gy sur la fosse postérieure, en 42 jours en 30 fractions de 1,8 Gy par jour, 5 jours par semaine. Le traitement hyperfractionné délivrait 36 Gy sur l'axe, 60 Gy sur la fosse, 68 Gy sur le lit tumoral en 68 fractions, 1 Gy deux fois par jour avec un intervalle de 8 heures entre les fractions, sur un total de 48 jours.

L'irradiation a été réalisée de façon concomitante avec des cures de vincristine et a ensuite été suivie d'une chimiothérapie adjuvante (8 cycles de cisplatine, lomustine, vincristine).

Table 1. BED for STRT and HFRT

Treatment	Gy	No. of Fractions	BED (Gy)* CNS Late Effects ($\alpha/\beta = 2$)	BED (Gy)* Antitumor Effect ($\alpha/\beta = 10$)
STRT arm				
CSRT	23.4	13	22.2	23.1
Posterior fossa	55.8	31	51.8	53.4
HFRT arm				
CSRT	36	36	27	33
Posterior fossa	60	60	45.1	54.9
Tumor bed	68	68	51	62

Abbreviations: BED, biologic equivalent dose; CSRT, craniospinal radiotherapy; HFRT, hyperfractionated radiotherapy; STRT, standard (conventional) radiotherapy.
*BED in Gy (measured against 2 Gy per fraction) for STRT and HFRT, according to the formula $nd \times [1 + d/(\alpha/\beta)]$, where n = the number of fractions and d = dose/fraction (Gy).

Figure : Doses des schémas d'irradiation conventionnel (STRT) et hyperfractionné (HFRT) avec les équivalences de doses pour les effets secondaires sur le tissu neural sain et pour le contrôle tumoral [66].

Il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de survie globale ou de SSP entre les deux schémas de traitement : survie à 5 ans de 79% ± 2 pour le bras STRT vs. 86%

± 2 pour le bras HFRT (p = 0,9) ; SSP à 5 ans de 78% ± 3 pour le bras STRT vs. 81% ± 3 pour le bras HFRT (p = 0,9). En terme de toxicité, il n'a pas été mis en évidence de différence de perte d'audition entre les deux bras. L'étude a ainsi conclu que les schémas hyperfractionnés sont tout à fait réalisables avec des taux de survie identiques et des toxicités comparables au traitement classique.

b) L'hypofractionnement :

L'hypofractionnement, c'est-à-dire l'augmentation des doses par fraction, a également été étudié dans le cadre de l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée focale pour des récidives de médulloblastomes sur des volumes restreints. Ainsi, entre 1991 et 2005, 12 patients présentant une récidive de médulloblastome et 2 patients suivis pour une récidive supratentorielle d'une PNET ont été traités par irradiation stéréotaxique hypofractionnée de 30 à 40 Gy en 6 à 8 fractions, par des arcs non coplanaires ou par des champs non coplanaires conformationnels. La survie globale moyenne était de 29 mois (IC 95% : 6-51 mois) et la survie sans récidive de 12 mois (IC 95% : 5-19 mois). La survie sans progression locale à 1 et 3 ans était respectivement de 80% (IC 95% : 55-100%), et de 48% (IC 95% : 11-85%). Les toxicités aiguës étaient essentiellement des nausées, vomissements relatifs à un syndrome d'HTIC chez 4 patients dont un patient nécessitant une chirurgie de dérivation. Un patient a présenté une toxicité tardive sous la forme d'une radionécrose sans traduction neurologique [67]. L'hypofractionnement avec irradiation stéréotaxique permet donc un taux de contrôle local important avec une toxicité acceptable pour les patients ayant une récidive locale d'une PNET.

B.1.Description de la position de patient et de la contention

1. Le décubitus dorsal :

La position du patient en décubitus dorsal devient de plus en plus préférée par rapport au traitement en décubitus ventral, elle augmente le confort du patient, la reproductibilité et la stabilité du positionnement, et l'accès aux voies respiratoires chez l'enfant sédatè.

- l'enfant est placé en décubitus dorsal,
- un masque thermoformé est typiquement utilisé,
- un trou peut être réalisée en regard de la bouche si besoin.
- Ce masque peut être enlevé plus rapidement que lorsque le patient est en décubitus Ventral.
- L'immobilisation du corps pour un champ médullaire unique chez un enfant coopérant ou sédaté n'est pas nécessaire si l'enfant est marqué par des lignes horizontales, sagittales et centrales, et ses lignes sont appariées aux lasers quotidiennement.
- Pour garder le menton en dehors de la sortie du faisceau PA médullaire, le cou doit être fléchi pour que le menton soit étendu vers le haut.
- La tête et le corps du patient doivent être alignés de tel sorte que le laser sagittal parcours la ligne sagittale médiane du patient de la tête au pelvis.

2. Acquisition des coupes scanner de simulation

Elle comporte des coupes jointives de 5mm de l'ensemble du névraxe jusqu'au la partie caudale du sacrum avec des coupes de 3 mm au niveau du lit opératoire.

B.2.Dose totale et fractionnement

- Dose CTV1 : 23,4 à 36 Gy
- Dose CTV2 : 54 Gy
- La dose par fraction : 1,8 GY / séance, 5 séances / sem

B.3.Délinéation des volumes d'intérêt

- Le volume tumoral macroscopique : GTV
- Le volume cible anatomoclinique : CTV
    - CVT1 :
        - Encéphale en totalité : lobes temporaux, région sous frontale
        - Méninges : il faut inclure la lame criblée, et la base de la selle turcique
        - Canal rachidien : jusqu'à la terminaison du sac thécal et les extensions des méninges le long des

trajets nerveux visibles sur l'IRM

- CTV2 :
  - FCP (4ème ventricule)
  - Pour certaines équipes : lit tumoral + marge de sécurité

- Le volume cible prévisionnel : PTV
- Définition des organes à risque et contraintes de dose

B.4.Technique d'irradiation utilisée:

a. Irradiation du névraxe+ complément sur la FCP

- Technique difficile et complexe
- Irrégularité du volume cible à homogénéité difficile
- Problème principal : Répartition de la dose au niveau de la jonction

b. Appareil et rayonnement :

- Les champs crâno-cervicaux : Ry X de 6 MV
- Les champs dorso-lombaires : Ry X de 6 Mv
- Complément FCP : Rx > 10 MV ou é défaut RX de 4 à 10 MV

c. Description des champs :

✓ L'encéphale et la moelle cervicale : 2 faisceaux parallèles latéraux opposés :

- Limite supérieure : au dessus du cuir chevelu
- Limites inférieure : le niveau le plus bas dans la nuque en excluant les épaules pour certains, C2-C3 pour autres

✓ L'axe spinal :

- 2 champs post verticaux jointifs (en fonction de la longueur du rachis)
- Limite inférieure : 1cm au dessous de la terminaison du sac thécal sur IRM
- Largeur des faisceaux ; sommet des apophyses transverses
- Le champ doit être le plus large au niveau lombosacré pour irradier l'épanouissement des racines sacrées

✓ Complément FCP :

- Deux faisceaux latéraux, symétriques, parallèles :
  - Limite supérieure et postérieure : inclure la tente du cervelet et le cervelet en s'aidant des coupes sagittales de l'IRM post opératoire
  - Limite antérieure : clinoides postérieures et clivus

- Limite inférieure : 1 cm sous le trou occipital

B.5. Déroulement et contrôle du traitement

1. Mise en place sous l'appareil de traitement :

- Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.
- Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la prépa ration du traitement. Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/ Y/ Z, distance source axe/ peau).
- Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

Contrôle de la balistique par imagerie :

- Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours de la première séance, de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement. Ces contrôles s'accompagnent du repérage laser et du renouvellement des marques de repérage en cas de menace de disparition.
- La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou

modification de faisceau.

- Le contrôle du positionnement du patient et de l'isocentre se fait habituellement grâce à deux clichés orthogonaux. Des structures de référence sont

identifiées pour calculer la déviation par rapport au plan de référence, et la corriger en fonction de la marge d'incertitude tolérée. La radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT) s'intègre progressivement dans ces démarches de contrôle de repositionnement.

- La dose résultante des imageries de contrôle doit être prise en compte dans la prescription et le compte rendu de fin d'irradiation.

Dosimétrie in vivo : elle est recommandée en début de traitement pour chaque faisceau techniquement mesurable puis à toute modification de faisceau.

Délivrance du traitement :

- surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire)
- Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.

Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

B.6.Assurance qualité

1. Surveillance en cours de traitement

Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin

La surveillance du patient en cours de radiothérapie faitl'objet d'une traçabilité,

Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin :

- Enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée, modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité et la réponse tumorale, traitement médical des effets secondaires.
- Surveillance du poids : un amaigrissement important peut conduire à refaire une contention et une dosimétrie.
- Hématologiques : leucopénies, thrombopénies
- Surveillance hebdomadaire: clinique et NFS
- Digestives : Dysphagie, nausées, vomissements, douleur abdominal

  → perte du poids et déshydratation
- Œdème cérébral aigu : Transitoire : Aggravation des signes cliniques, cède sous corticothérapie

B.7. Compte rendu de fin de traitement

Un compte rendu de fin de traitement est rédigé et tracé dans le dossier patient. Il comporte :

- l'identification du patient,
- les éléments de justification de l'acte et la procédure réalisée,

- la dose totale délivrée par volume précisant le nombre et l'énergie des faisceaux,
- la dose par fraction,
- l'étalement,
- la date de début et la date de fin,
- le volume de cerveau irradié à 95% de la dose prescrite au PTV,
- la tolérance immédiate du traitement,
- l'utilisation ou non d'une corticothérapie concomitant

B.8. Suivi post- thérapeutique

1. Objectifs :

- Déceler les récidives précoces
- Rechercher de complications tardives de la radiothérapie

2. Rythme et moyens

- Rythme : Tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans et une fois par an à partir de la 5ème année.
- Moyens :

  - Examen clinique : courbe de croissance Neurologique (MMS) et général complet
  - IRM cérébrale : 3 – 4 mois, sauf si une surveillance plus

rapprochée est indiquée.

- NB : Pour le suivi évolutif, l'IRM est préférée à la TDM ; les critères de réponse aux traitements doivent être appréciés selon les Critères clinico- radiologiques de RANO

B.9.Place des nouvelles techniques de radiothérapie

L'ICS du médulloblastome pédiatrique est associé à une toxicité aiguë et tardive indésirable, car le traitement implique de grands champs d'irradiation alors que les patients sont encore au stade de croissance.

Buts :

Réduire la dose à la sortie du faisceau spinal.

Simplifier la jonction entre les faisceaux d'irradiation.

Homogénéiser la dose.

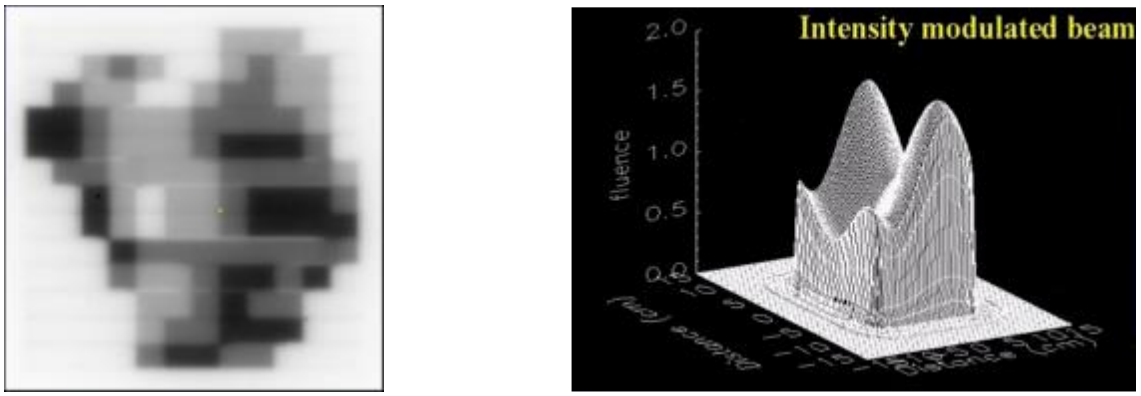
1. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :

b. Principe :

La RCMI consiste en une technique où l'intensité des faisceaux varie au cours de l'irradiation.

L'objectif de cette technique est de conformer les champs statiques aux volumes complexes de traitement. Ce principe utilise la méthode de planification inverse, permettant de calculer la modulation appliquée à un ensemble de faisceaux convergents, de manière à obtenir la distribution de dose souhaitée au sein d'un

volume cible de forme complexe.



A B

Représentation de la projection du champ (A) et représentation schématique en 3D (B) d'un faisceau d'intensité modulée, utilisé pour le traitement par RCMI.

Grâce aux collimateurs multilames, on peut modifier la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux pour s'adapter aux volumes cibles et aux organes sains. On crée ainsi des faisceaux non homogènes en intensité en déplaçant les lames lors de faisceaux statiques successifs (technique dite du « step and shoot »), ou par un mouvement en continu des lames (technique dynamique en fenêtre glissante dite « sliding window »

c. Les avantages de la RCMI

La RCMI utilisée pour l'irradiation crânio-spinale pourrait présenter plusieurs

avantages. D'une part, elle permet d'améliorer la conformité entre le volume cible et le volume traité, surtout pour les volumes de forme complexe. C'est le cas notamment des volumes cibles de forme concave, comme par exemple la fosse postérieure avec la nécessité d'épargner les organes à risque (OAR) tels que les oreilles internes ou les parotides. De plus, elle permet d'homogénéiser la dose au sein du volume cible. La RCMI autorise également des gradients de dose élevés dans des zones précises, ce qui permet d'augmenter les doses délivrées à des petits volumes choisis, en épargnant les organes à risque autour.

d. Les inconvénients de la RCMI

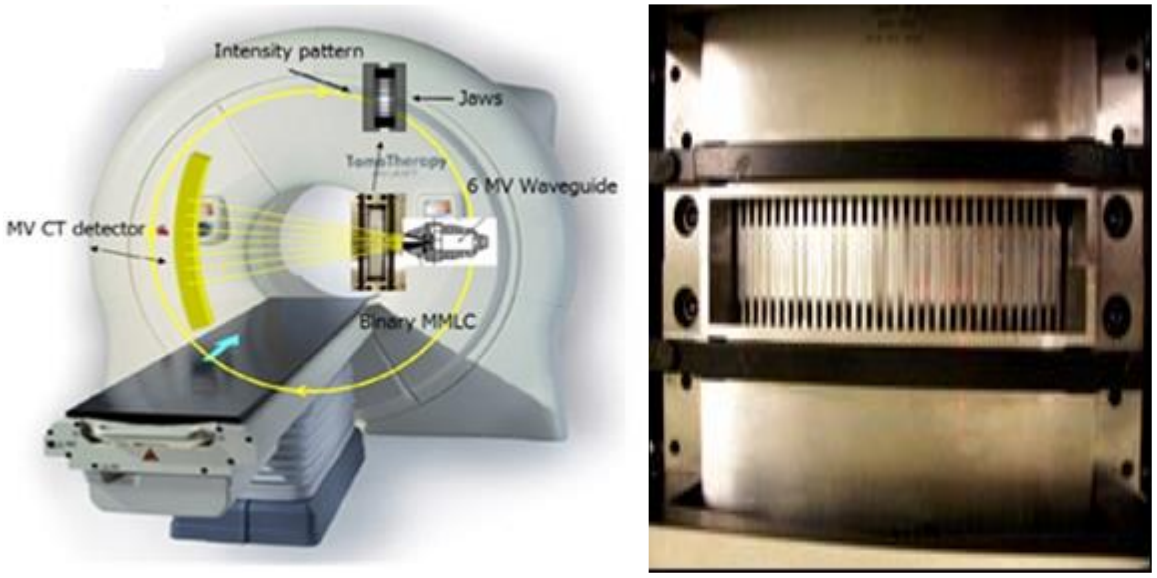
Selon certains auteurs, compte tenu du fort gradient de dose, les potentielles erreurs de repositionnement pourraient entraîner un risque de surdosage des OAR et de sous-dosage du volume cible prévisionnel (PTV). Ce qui nécessiterait donc d'augmenter la marge du volume cible clinique (CTV) au PTV. Or, tout l'intérêt de la RCMI est de pouvoir diminuer les marges pour éviter les toxicités aux OAR. Ainsi, pour limiter ce risque de sous-dosage, il est nécessaire d'accorder une grande importance au positionnement du patient et à la reproductibilité du volume cible sous l'appareil. Pour ce faire, il faut pouvoir coupler la RCMI et les systèmes permettant l'irradiation guidée par l'image (IGRT).

2. La RCMI associée a l'IGRT : la tomothérapie

a. Les principes techniques

Evolution thérapeutique installée en France depuis 2005, la Tomothérapie est un accélérateur de photons d'énergie moyenne (6 MV) embarqué sur un statif de

scanner. La mise en forme du faisceau se fait par un collimateur en fente permettant un champ de 40 cm de large par 1 à 5 cm. Chaque champ est redécoupé par des lames pneumatiques pouvant prendre une position ouverte ou fermée de façon extrêmement rapide. Ceci permet de moduler au mieux l'intensité du faisceau en fonction des organes à irradier. La table se déplace longitudinalement et le statif tourne de façon continue, ce qui permet ainsi une irradiation hélicoïdale (Figures 15
et 16).



A B

Schématisation du fonctionnement de la Tomothérapie : accélérateur de 6 MV avec détecteurs montés en opposition sur un anneau et table avec déplacement longitudinal (A) et collimateur binaire multilames (B).

L'imagerie embarquée :

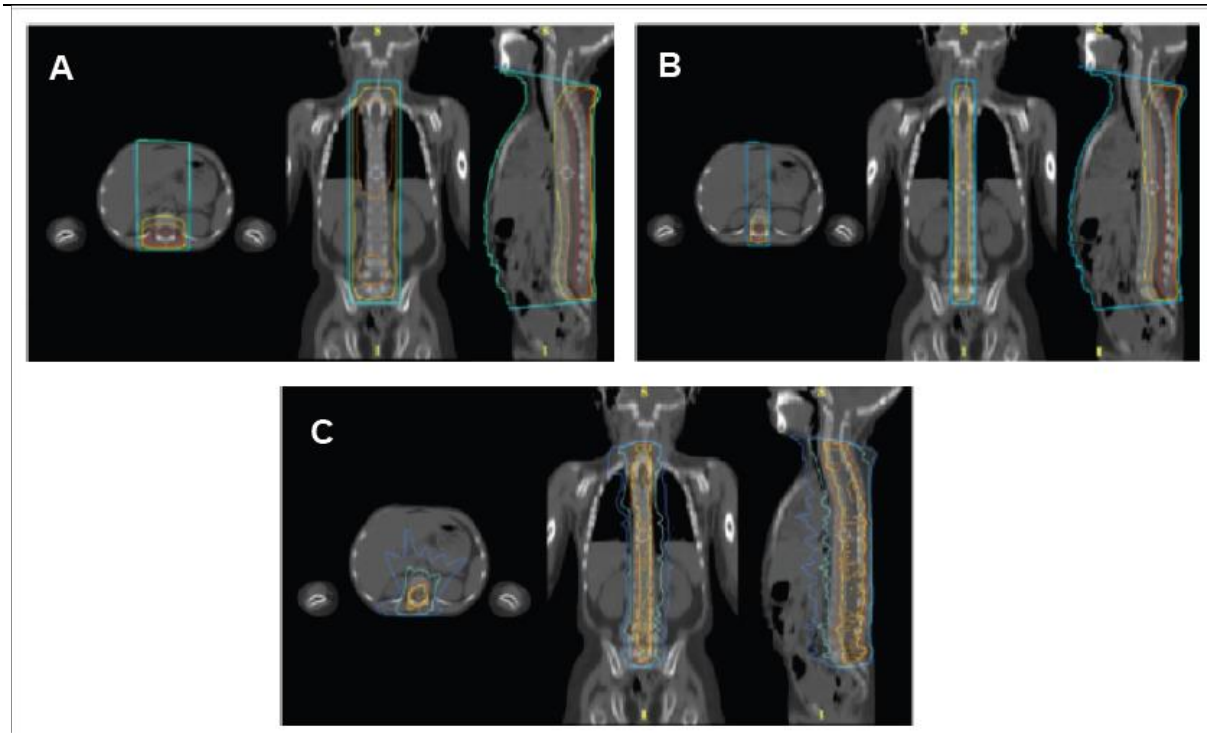
D'autre part, la Tomothérapie permet de vérifier à chaque séance la position du patient grâce à un système de tomodensitométrie en mégavoltage embarquée (MVCT). Le détecteur opposé au tube accélérateur permet d'obtenir une image 3D tomodensitométrique lorsque l'on utilise une énergie réduite à 4 MV et une dose délivrée très faible (1 cGy). Cette technique permet ainsi de visualiser les tissus mous sans implantation au préalable de marqueur pour repérer le volume cible. Elle permet également de réduire les artefacts liés par exemple aux plombages dentaires.

Correction du volume cible :

La correction du positionnement du patient s'effectue pour que le volume cible du MVCT réalisé le jour de la séance soit superposable à celui défini le jour du scanner de simulation, dans le but de reproduire cette position originale. Les corrections sont d'abord automatisées puis une correction manuelle peut être réalisée si besoin dans un second temps.

Les expériences préliminaires dosimétriques de la RCMI :

Plusieurs études se sont ainsi intéressées à l'utilisation de la RCMI couplée à l'IGRT dans l'irradiation crâniospinale. Les premières données publiées sont des études de faisabilité dosimétrique. C'est le cas par exemple pour Penagaricano et al. en 2005 qui comparent deux plans de traitements pour trois patients : un plan 3D vs Tomothérapie. Ils concluent que la Tomothérapie permet la minimisation des recoupes et l'épargne des OAR [68]. En 2007, Parker et al. réalisent une comparaison de 3 plans de traitement : 2D, 3D avec délimitation des volumes sur imagerie, et RCMI sur 3 patients. Ils mettent en évidence une meilleure couverture du PTV et de l'homogénéité de dose avec le plan RCMI. En terme d'organes à risque, on retrouvait une meilleure épargne avec la RCMI (basée sur le V5) et notamment pour le cœur et le foie [69] (Figure 17).



Comparaison des 3 plans de traitement : plan 2D (A), 3D (B), et RCMI (C). Isodose rouge : 25 Gy, orange : 23,4 Gy, turquoise : 10 Gy, bleue : 5 Gy.

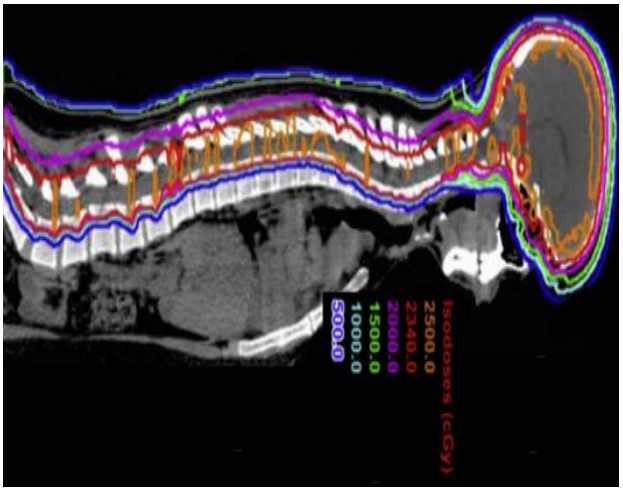
3. Protonthérapie :

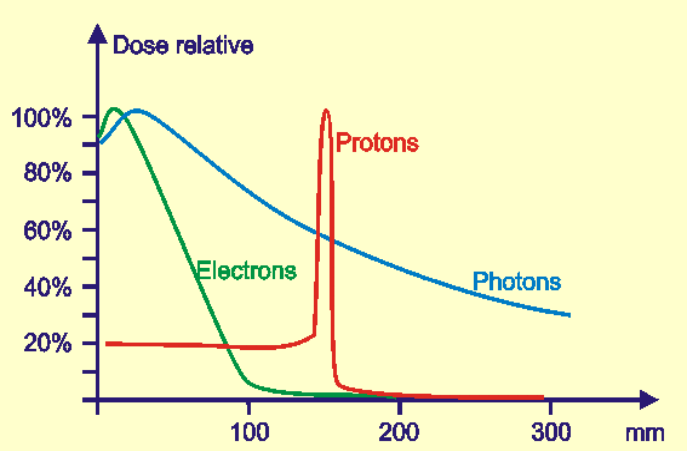
A faible vitesse, le proton interagit fortement avec la matière et perd toute son énergie sur un faible parcours : Cette courbe caractéristique est connue sous le nom du "Pic de Bragg".

L'ICS est une très bonne indication à la protonthérapie:

- Eviter les organes antérieurs à la colonne vertébrale tels que le cœur, les poumons, l'intestin, le foie, l'œsophage, la thyroïde et la vessie.
- Mieux épargner certaines structures cérébrales comme les cochlées ou les hippocampes.

- Réduire la dose au niveau de la moelle osseuse, en épargnant la portion antérieure des corps vertébraux.





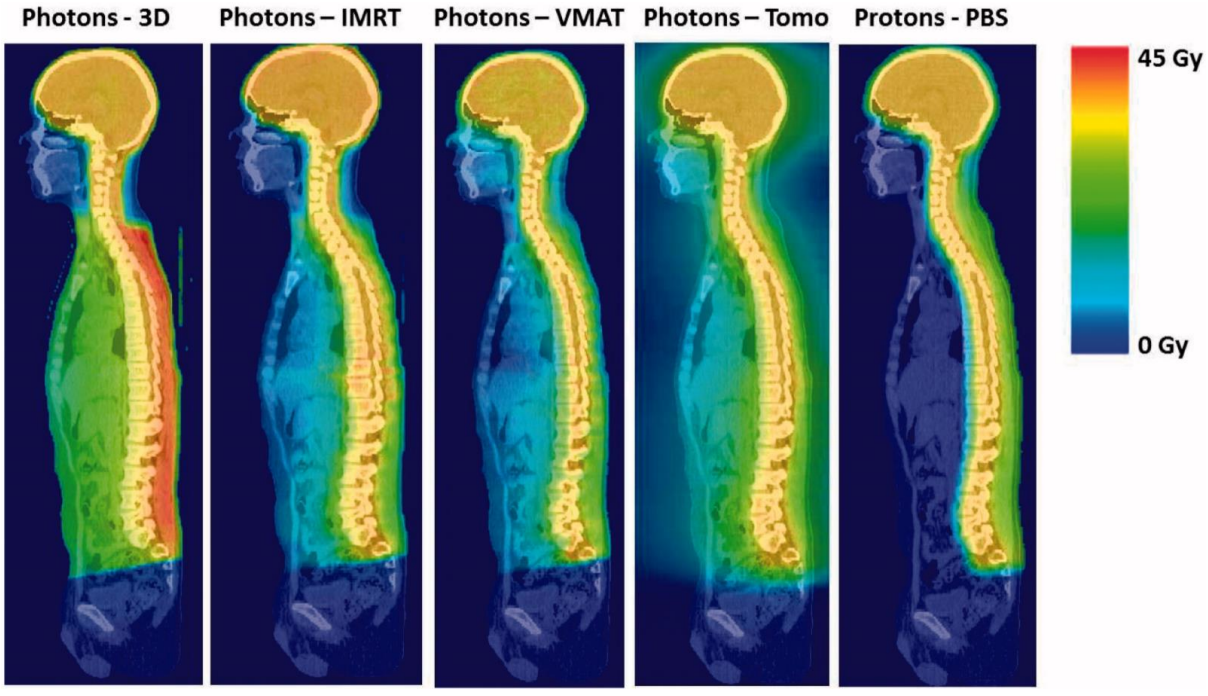
Les données probantes que l'ICS par protonthérapie produit généralement des plans avec une meilleure distribution de dose par rapport aux autres techniques sont convaincantes.

Des travaux antérieurs de Miralbell et al., St Clair et al. et Lee et al. ont révélé que la PrT était supérieure pour ce qui est d'épargner les organes hors champ, comme les corps vertébraux, l'œsophage, le cœur et les poumons, comparativement à la 3DCRT et à l'IMRT.

St Clair et al. [16] ont souligné que l'épargne des organes hors champ est

assujettie à un volume cible défini. Bien que l'ICS PAR Protonthérapie ait été en mesure d'administrer une dose de près de 0% à ces organes, l'œsophage était une exception, comme D5% de l'œsophage postérieur avec PrT (99%) a dépassé IMRT (66,6%) et 3DCRT (88,8%).

L'amélioration de l'épargne des NT a réduit les risques de dysfonction des organes en retard de la normale avec la PrT, en termes de perte de stature [18], de toxicité cardiaque [20,23], de déficience neurocognitive [24] et reproductive [19] et d'augmentation globale du NTCP [22]. Toutefois, une meilleure épargne des organes peut ne pas se traduire par une réduction du dysfonctionnement normal des organes si les NT sont reçus de façon non homogène



comparaison dosimétrique multicentrique de cinq techniques de radiothérapie différentes (3D-CRT, IMRT, VMAT, tomothérapie et PBS)

Cette comparaison dosimétrique multicentrique de cinq techniques de radiothérapie différentes (3D-CRT, IMRT, VMAT, tomothérapie et PBS) actuellement appliquée pour ICS démontre une meilleure conformité de dose et homogénéité du volume cible avec toutes les techniques de radiothérapie modernes par rapport à 3D-CRT, ainsi qu'une réduction de la dose moyenne de >5,0 Gy aux organes comme la thyroïde, le cœur, l'œsophage et le pancréas.

Par rapport à l'IMRT, à la VMAT et à la tomothérapie, on observe une

diminution supplémentaire de la dose moyenne (>5,0 Gy) avec la Protonthérapie pour les cristallins, les glandes parotides et submandibulaires, le larynx, la thyroïde, les poumons, le cœur, les intestins, l'estomac et le pancréas. Toutefois, l'interprétation de ces résultats nécessite une certaine prudence, car les fourchettes de dose moyenne pour un certain nombre d'OAR sont larges par technique et se chevauchent également entre différentes techniques. Par exemple, la dose moyenne de thyroïde peut varier entre 5,6 et 24,6 Gy avec VMAT et entre 0,3 et 10,1 Gy avec la protonthérapie , selon le centre de traitement.

Des techniques comme l'IMRT, la VMAT et la tomothérapie ont le potentiel de diminuer la dose à la thyroïde, au cœur, à l'œsophage et au pancréas par rapport à la CRT-3D au prix d'une dose intégrale plus élevée et donc d'un risque plus élevé d'induction de tumeurs secondaires.

Miralbell et al. ont conclu une homogénéité cible similaire entre la PrT et la 3DCRT [18]. Toutefois, l'observation doit être traitée avec prudence, car elle est basée sur l'observation visuelle du DVH cible et sur un échantillon de taille 1.

Le calcul objectif de l'indice d'homogénéité (IH) par Howell et al. [15] a révélé une homogénéité cible supérieure significative avec la PrT (IH = 1,04) par rapport à la 3DCRT (IH = 1,05, p = 0,000487), ce qui concorde avec d'autres études.

Des conclusions contradictoires sur la conformité des cibles ont été relevées. Alors que Howell et al. [15] ont trouvé un indice de conformité (IC) similaire entre la PrT et la 3DCRT (IC = 0,99, p = 0,528), Brodin et al. ont trouvé une meilleure conformité de la cible avec la PrT (IC = 0,89) que la VMAT (IC = 0,73) et la 3DCRT (IC = 0,61).

Cette incohérence était probablement attribuable aux différences de calcul de l'IC. La première étude a calculé l'IC selon les lignes directrices du RTOG [31], tandis que la seconde était fondée sur l'étude de Paddick. qui tient compte du chevauchement spatial de la cible et du volume de prescription. Bien qu'aucune étude indépendante n'ait été menée pour comparer l'exactitude des deux formules, cette dernière formule a mis en évidence la nécessité d'une inspection visuelle pour l'évaluation du plan.

Il convient également de noter que l'IC et le coefficient d'inhomogénéité ne sont peut-être pas les paramètres les plus appropriés pour comparer ces grands volumes cibles, mais en l'absence des publications incluses utilisant d'autres solutions, ils ont été utilisés à des fins de comparaison directe.

L'amélioration de l'épargne des NT a réduit les risques de dysfonction tardives des organes à risque avec la PrT, en termes de perte de stature [18], de toxicité cardiaque [20,23], de déficience neurocognitive [24] et reproductive [19] et d'augmentation globale du NTCP [22].

Toutefois, une meilleure épargne des organes peut ne pas se traduire par une réduction du dysfonctionnement normal des organes si les NT reçoivent une dose non homogène. Une étude historique a conclu que des doses inférieures à 10 Gy n'ont pas causé de déformation vertébrale permanente.

La perte de stature était faiblement liée à la dose hétérogène reçue par le corps vertébral [34]. Ainsi, l'avantage de la perte de stature réduite avec la PrT (6,8 cm) par rapport à la 3DCRT (23,2 cm), prédite par la dose vertébrale, peut ne pas exister car les deux modalités ont livré des doses vertébrales hétérogènes [18].

De plus, plusieurs études ont indiqué que l'âge d'exposition et la chimiothérapie étaient également liés à la déformation vertébrale [35-38]. Par conséquent, la PrT pourrait ne pas conférer une meilleure préservation de la croissance en raison de la nature multifactorielle de la perte de stature.

La préservation neurocognitive est importante, car la déficience est un puissant prédicteur de la mauvaise qualité de vie [43]. Blomstrand et al. [24] ont constaté un risque de déficience neurocognitive plus faible avec la PrT comparativement à la 3DCRT, à l'IMRT et à la VMAT.

Néanmoins, le risque de déficience cognitive suivant la PrT fluctue en raison de sa sensibilité élevée aux changements de contrainte du CTV . Lorsque le V95 % a été limitée de 95 à 98 %, le risque de déficience cognitive après la PrT a augmenté de façon marquée.

mais la conservation neurocognitive potentielle pourrait être réalisable si l'on employait l'épargne des hippocampes.

Perez-Andujar et al. [19] ont constaté que la PrT réduisait la dose ovarienne et les risques d'insuffisance ovarienne prématurée (POF) comparativement à la 3DCRT et à l'IMRT, quelle que soit la position de l'ovaire.

B.10.Complications :

a. Complications neurologiques :

- troubles psycho intellectuels avec impossibilité de scolarisation normale [11].
- Séquelles endocriniennes dominés par le déficit statural [138].
- Démyélinisation jusqu'à la nécrose de la substance blanche [139, 140].
- Tumeurs radio induites : les critères de reconnaissance de ces néoplasies sont le délai long entre les deux tumeurs, l'apparition de la 2ème tumeur dans le champ d'irradiation, une origine cellulaire différente et une incidence plus forte de ces tumeurs chez les patients irradiés que dans la population générale [141].
- Possibilité de vasculopathie occlusive tardive se manifestant par un déficit neurologique ischémique [142].

b. Complications rachidiennes [138] :

Il a été observé des troubles de la croissance rachidienne fréquents en fonction de la dose et de l'âge. Il semble aussi que la RTH soit plus néfaste pour le rachis avant 6ans et vers 12-13ans au moment de la croissance maximale.

c. Complications endocriniennes :

Surtout dominées par le déficit en hormone de croissance.

d. Complications auditives :

Surtout si la RTH est associée à une chimiothérapie par du Cisplatine.

e. Complications cutanées :

- Radiodermite sèche.
- Pigmentation cutanée.
- Alopécie qui peut exceptionnellement persister, surtout sur la région occipitale.

C. La chimiothérapie :

- Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante n'a été montré que récemment.
- Une étude européenne randomisée a montré une survie sans événement à 05 ans, de 75 % pour les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie versus 60 % pour les patients traités par radiothérapie seule [77]. Ainsi, la tendance actuelle du traitement des médulloblastomes de risque standard est d'associer une chimiothérapie et une radiothérapie à dose réduite autour de 25 Gy en zone crâniospinale, mais maintenue à 54 Gy au niveau du site tumoral.
- En cas de maladie métastatique, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante a été montré par des études multicentriques utilisant la lomustine et la vincristine durant et après la radiothérapie, qui ont obtenu une augmentation de la survie sans récidive en comparaison avec la radiothérapie seule [80]. Malgré les progrès récents de la chimiothérapie, la survie à 5 ans a longtemps été rapportée à des taux autour de 30 à 50 % dans cette situation. Les alternatives proposées aujourd'hui pour tenter d'améliorer le pronostic des formes métastatiques font appel à l'intensification de la chimiothérapie (chimiothérapie à haute dose avec

support de cellules souches hématopoïétiques) plutôt qu'à des augmentations des doses d'irradiation, source de séquelles majeures.

- Certains résultats de chimiothérapie intensive récemment rapportés permettent d'espérer une amélioration du contrôle tumoral [80].

Les données concernant la chronologie optimale d'utilisation de ces différentes approches thérapeutiques restent hétérogènes. Il existe certains avantages théoriques à l'utilisation de la chimiothérapie dite « en sandwich », c'est à dire entre la chirurgie et la radiothérapie : elle permettrait une meilleure pénétration locale des substances sur le site tumoral du fait d'une destruction chirurgicale partielle de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que le traitement précoce des micrométastases et la réduction de la toxicité hématologique des agents cytotoxiques utilises avant l'irradiation crânio-spinale. Cependant, certaines études comparatives ont trouvées, notamment chez les patients métastatiques, de meilleurs résultats si la chimiothérapie était utilisée après la radiothérapie, évitant ainsi de retarder le début de l'irradiation qui semble être associé à une diminution de la survie [80].

Chez les jeunes enfants, il est apparu indispensable d'identifier des traitements plus adaptés afin de diminuer certains effets secondaires inacceptables.

Dans les années 1990, une large étude multicentrique avait montré qu'une chimiothérapie conventionnelle permettait d'éviter la progression tumorale et donc de retarder l'irradiation cranio-spinale de 01 à 02 ans avec des résultats très encourageants notamment pour les enfants ayant une tumeur localisée [69]. Par ailleurs, en cas de maladie non métastatique avec exérèse totale, le traitement pourrait se limiter à une chimiothérapie postopératoire ; la radiothérapie étant réservée aux seuls cas de progression tumorale ou de rechute, et cela sans faire

diminuer la survie à 5 ans [77, 78].

Les études nord-américaines et françaises ont montré qu'une chimiothérapie conventionnelle prolongée permettait d'éviter l'irradiation craniospinale pour la grande majorité des enfants avec une survie à 5 ans de 70 à 80 %. L'étude « Bébé SFOP» montrait ainsi que 30 % des enfants guérissaient après une chimiothérapie postopératoire exclusive et peu toxique ; la plupart des rechutes étaient locales et pouvaient efficacement être traitées par chimiothérapie conventionnelle, chimiothérapie intensive avec support de cellules souches hématopoïétiques, éventuelle réintervention et irradiation limitée à la fosse postérieure [79]. L'étude allemande reposant sur un traitement d'emblée plus agressif avec administration de méthotrexate par voie intraveineuse et intraventriculaire, dont la toxicité neurologique n'est pas négligeable, donnait cependant des résultats très encourageants avec une survie sans événement à 5 ans de 83 % [81]. Dans ces deux études, les tests neuropsychologiques faits à distance donnaient de bien meilleurs résultats que ceux observés après irradiation craniospinale chez les jeunes enfants [77, 78].

En ce qui concerne les médulloblastomes métastatiques du jeune enfant, le pronostic reste sombre. Aucune thérapeutique n'ayant encore fait la preuve de son efficacité et les séquelles à long terme restent encore très lourdes [80].

Les études actuelles semblent cependant montrer qu'une chimiothérapie intensive séquentielle pourrait améliorer le pronostic. En cas de volumineuses tumeurs dont la résection semble difficile d'emblée, une chimiothérapie préopératoire peut se discuter après documentation histologique du diagnostic de médulloblastome (ou éventuellement documentation cytologique sur l'étude du LCR lorsqu'elle est réalisable et informative). En effet, en entraînant une fonte tumorale, cette

chimiothérapie améliore la qualité de l'exérèse chirurgicale et diminue les séquelles postopératoires lourdes à type de syndrome mutisme akinétique, ce qui permet d'éviter le retard à la mise en route du traitement oncologique [80].

Ainsi, on peut déduire que :

- Pour les médulloblastomes à haut risque, en particulier pour les formes métastatiques, l'utilisation d'une polychimiothérapie améliore la survie [81, 82].
- Pour les formes à risque standard, l'utilisation de la chimiothérapie dans le cadre d'un protocole prévoyant une diminution de la dose d'irradiation prophylactique du système nerveux central est recommandée [83, 84].

Chez les très jeunes enfants, des traitements sont en développement pour remplacer la RTH par la chimiothérapie. [78]

Actuellement, l'option prise par la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) est celle d'une polychimiothérapie alternée de 16 mois comprenant des cures associant carboplatine et procarbazine, étoposide et cisplatine, vincristine et cyclophosphamide pour retarder l'irradiation jusqu'à ce que l'enfant atteigne au moins 03 ans. [78, 85]

Les agents cytotoxiques les plus utilisés en monothérapie sont les dérivés du platine, le méthotrexate, le cyclophosphamide, la vincristine, l'étoposide, la procarbazine ou les nitroso-urées. Diverses polychimiothérapies ont été proposées (lomustine + vincristine + cisplatine, protocole 8 drogues en 1 jour, cyclophosphamide + vincristine + cisplatine, cisplatine + étoposide, carboplatine + étoposide) [86]

Aujourd'hui des recherches portent sur la chimiothérapie préopératoire, l'utilisation d'agents osmotiques permettant l'ouverture de la barrière hématoencéphalique, l'immunostimulation et la thérapie génique [87].

IV. Résumé des indications thérapeutiques :

1) Médulloblastome de risque standard :

❖ Enfants de plus de cinq ans :

Le traitement standard repose sur une radiothérapie postopératoire à dose réduite sur l'axe cérébrospinal de 23,4 Gy suivie d'un complément seul lit tumoral jusqu'à 54 Gy. Cette irradiation est suivie d'une chimiothérapie adjuvante incluant le cisplatine et le BCNU (carmustine).

Le traitement optionnel est celui d'une radiothérapie postopératoire exclusive, bifractionnée, délivrant 36 Gy en 36 fractions dans l'axe cérébrospinal et 68 Gy en 68 fractions dans le lit tumoral. Ce traitement n'est autorisé actuellement qu'après enregistrement du cas dans le protocole SFOP 2007.

La décision stratégique peut être prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire par web conférence pédiatrique ayant lieu deux fois par mois.

❖ Adultes de plus de 18 ans :

Le seul traitement validé à ce jour est une radiothérapie postopératoire, crâniospinale de 36 Gy et de la fosse cérébrale postérieure de 54 Gy. En France, la rédaction d'un protocole thérapeutique est en cours pour proposer une réduction de dose et de volume telle qu'elle existe chez l'enfant suivie ou encadrée par une chimiothérapie.

Il est mis en place depuis 2008, mandaté par l'INCa, une web conférence mensuelle où tous les cas de médulloblastome de l'adulte sont présentés et discutés en terme de stratégie thérapeutique afin de mettre en place un registre national et d'homogénéiser les pratiques. Chaque traitement fera l'objet rapidement d'un

contrôle de qualité avec une relecture des dosimétries avant le début de l'irradiation.

2) **Médulloblastome de haut risque :**

- Enfant de plus de cinq ans :

Dans le cadre du protocole primitive neuroectodermal tumor (PNET) haut risque, après une biopsie ou exérèse de la tumeur, le traitement inclut une chimiothérapie classique de type carboplatine et VP16 (étoposide) suivie d'une chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches. Une seconde chirurgie pour résection de la tumeur ou du résidu en place peut être réalisée après la greffe.
L'irradiation postgreffe délivre une dose totale de 36 Gy dans l'axe crâniospinal et de 54 Gy dans le lit tumoral. Un complément de 9Gy est ajouté dans le cas d'un résidu en place. Un traitement d'entretien par temozolomide est délivré pendant trois ans.

- Adultes de plus de 18 ans :

Le traitement actuel repose sur une radiothérapie postopératoire encadrée par une chimiothérapie. Celle-ci ne doit pas retarder au-delà de 90 jours après l'opération le début de l'irradiation. Celle-ci délivre une dose totale standard de 36 Gy dans l'ensemble du névraxe et de 54 Gy dans la fosse cérébrale postérieure.

V. Conclusion

La radiothérapie reste un pilier thérapeutique important dans de nombreuses

situations en cancérologie pédiatrique. Les progrès thérapeutiques rendent attractifs dans certaines situations choisies l'utilisation de la protonthérapie surtout, mais également de la RCMI ou de la stéréotaxie. L'utilisation de ces nouvelles technologies reste toutefois chez l'enfant soumise à discussion collégiale afin de peser au mieux l'indication, le bénéfice escompté par rapport aux risques éventuels encourus, en particulier en termes de risque de cancers radio- induits ultérieurs.

VI. Référence

1. Kleihues P, Cavenee WK. World Health Organisation Classification of tumors. Pathology and genetics: tumors of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000.

2. Becker LE, Jay V. Tumors of the central nervous system in children. In: Deutsh M, editor. Management of childhood brain tumors. Assinippi Park: Norwell; 1990. p. 5–52.

3. Cornu P, Chatellier G, Fauchon F, Foncin JF, Faillot T, Dorwling- Carter D, et al. Pronostic des me´dulloblastomes de l'adulte. Neurochirurgie 1990;36:218–24.

4. Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, Hart MN, Medulloblastoma:. A population-based study of 532 cases. J Neuropathol Exp Neurol 1991;50:134–44.

5. Taylor MD, Liu L, Raffel C, Hui CC, Mainprize TG, Zhang X, et al. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. Nat Gent 2002;31:354–62.

6. Barel D, Avigad S, Mor C, Fogel M, Cohen IJ, Zaizov R. A novel germ-line mutation in the noncoding region of the p53 gene in a Li–Fraumeni family. Cancer Genet Cytogenet 1998;103:1– 6

7.BOUCHET A., GUILLERET J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle, le système nerveux central, 2ème éd. (SIMEP, paris), 1991.

8. ALBERT L. RHOTON, JR. Cerebellum and fourth ventricle. Neurosurgery: 2000, 47:7–27.

9. SUSAN STANDRING The anatomical basis of clinical practice. Gray's anatomy, 39th Ed (Elsevier), 2008.

10. ADEL K. AFIFI, RONALD A. BERGMAN Functional neuroanatomy: text and atlas 2nd ed. (McGraw-hill) 2005.

11. DUANE E. HAINES Neuroanatomy: an atlas of structure, sections, and systems 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2004.

12. ALBERT L. RHOTON, JR. Cerebellar arteries. Neurosurgery, 2000, 47:29-68.

13. ALBERT L. RHOTON, JR. Posterior fossa veins. Neurosurgery, 2000, 47:69 92.

14. ALBERT L. RHOTON, JR. The posterior fossa cisterns. Neurosurgery 2000, 47:287-97.

15. Jenkin D, Goddard K, Armstrong D, Becker L, Berry M, Chan H, et al. Posterior fossa medulloblastoma in childhood: treatment results and a proposal for a new staging system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:265-74.

16. Campbell AN, Chan HS, Becker LE, Daneman A, Park TS, Hoffman HJ. Extra-cranial metastases in childhood primary intracranial tumors. A report of 21 cases and review of the literature. Cancer 1984;54:974-81

17.Ferrante L, Mastronardi L, Celli P, Acqui M, Cervoni L, Fortuna A. Medulloblastoma in adulthood. J Neurosurg Sci 1991;35:23- 30.

18. Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, Walter AW, Thompson SJ, Merchant TE, et al. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. J Clin Oncol 1999;17:3234- 7

19.Gajjar A, Fouladi M, Walter AW, Thompson SJ, Reardon DA, Merchant TE, et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. J Clin Oncol 1999;17:1825-8.

20. L. PADOVANIA, N. ANDRÉB, C. CARRIEC, X. MURACCIOLEA. Le médulloblastome de l'enfant et de l'adulte : quelle différence?. EMC Cancer/Radiothérapie 2009, 13 : 530-535.

21. PACKER ROGER.J, FINLAY JONATHAN.L. Chemotherapy for childhood medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. The Oncologist 1996, 6:381-93.

22. CHANG CH., HOUSEPIAN EM., HERBERT C., JR. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. Radiology 1969, 93:1351-9.

23. DUFFNER PK, HOROWITZ ME, KRISCHER JP, FRIEDMAN HS, BURGER PC, COHEN ME, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. N Engl J Med 1993, 328:1725-31.

24. ZELTZER PM. Toward a cure for infants with brain tumours: the challenge for the1990's. Br J Cancer Suppl 1992, 18:41-9.

25. ALAPETITE C., CHASTAGNER P., CHOUX M., DOZ F., GABORIAUD G., PONTVERT D., et al. Standards, option et recommandations: médulloblastome de l'enfant. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et société française d'oncologie pédiatrique 1999. 9 :1-36.

26. L. YAZIGI-RIVARD, C. MASSEROT, J. LACHENAUD, I. DIEBOLD-PRESSAC, A.

APRAHAMIAN, D. AVRAN, F. DOZ. Le Médulloblastome de l'enfant. EMC. Archives de Pédiatrie 2008, 15:1794-1804.

27. RENIER.D, GEORGE.B, PIERRE-KHAN.A, HIRSCH.J.F, LEPINTRE.J. Diagnostic et pronostic du médulloblastome chez l'enfant. La médecine infantile1983, 4:449-477.

28. PIZEM, ANDREJ COR, LORNA ZADRAVEC ZALETEL, MARA P. Prognostic significance of apoptosis in medulloblastoma. Neuroscience Letters 2005, 381:69-73.

29. AWADESH KUMAR JAISWAL, ASHOK KUMAR MAHAPATRA, MEHAR CHAND SHARMA. Unusually long survival in a case of medullomyoblastoma. Journal of Clinical Neuroscience 2005, 12:961-3.

30. ROGER J. PACKER, PHILIP COGEN, GILBERT VEZINA, AND LUCY B. RORKE Medulloblastoma: Clinical and biologic aspects. Neuro-Oncology JULY 1999 :232-250.

1331. CHASTAGNER P., KLEIN O., BERNIER V., DOZ F. Tumeurs cérébrales primitives de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, paris) 2009, 4:1-18.

32 VAGNER-CAPODANO. ANNE-MARIE, ZATTARA-CANONI H., GIOCANTI G., BENOIT QUILICHINI. De la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs cérébrales : les médulloblastomes. Bulletin du cancer, avril 2003, 90:315-8.

33. BARAI S., BANDOPADHAYAYA G.P., JULKA P.K., KALE S.S., KUMAR DNB. Evaluation of Tc99m-glucoheptonate for SPECT functional imaging of medulloblastoma. J. Clin. Neuroscience 2005, 12:36-8.

34. JAYNE M. LAMONT, CHARLES S. MCMANAMY, ANDREW D. PEARSON. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. Clinical Cancer Research 2004, 10:5482-93.

35. BOUVIER C., FERNANDEZ C., MEYRONET D. Examen cytologique, histologique, immunohistochimique et génétique des tumeurs du système nerveux central. EMC Neurologie 2005, 17: 1-12.

36. ENTZ WERLE N, CARLI ED, DUCASSOU S, LEGRAIN M, GRILL J, DUFOUR C. Medulloblastoma: what is the role of molecular genetics? Expert Rev Anticancer Ther 2008, 8:1169-81.

37. NICHOLSON HS, KRETSCHMAR CS, KRAILO M, BERNSTEIN M, KADOTA R, FORT D, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2007, 110:1542-50.

38. RUTKOWSKI S, VON BUEREN A, VON HOFF K, HARTMANN W, SHALABY T, DEINLEIN F, ET AL. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. Clin Cancer Res 2007, 13:2651-7.

39. SEGAL RA, GOUMNEROVA LC, KWON YK, STILES CD, POMEROY SL.

Expression of the neurotrophin receptor TrkC is linked to a favorable outcome in medulloblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1994, 91:12867-71.

40.AMAR GAJJAR, ROBERTO HERNAN, MEHMET KOCAK, CHRISTINE FULLER, YOUNGSOO LEE, PETER J. MCKINNON, et al. Clinical Histopathologic and Molecular

Markers of Prognosis: Toward a New Disease Risk Stratification System for Medulloblastoma. Journal of Clinical Oncology 2004, 22:984-93.

41. Chumas P, Tyagi A, Livingston J. Hydrocephalus-what's new? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;85:F149-54.

42. Coulbois S, Civit T, Grignon Y, Taillandier L, Girard F, Marchal JC, et al. Medulloblastomes de l'adulte. A propos de 22 cas:revue de la litterature et perspectives the´rapeutiques. Neurochirurgie 2001;47:6-12.

43. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB, Carpenter SM, Wick MR, Laws ER. Adult cerebellar medulloblastomas: the pathological, radiographic and clinical disease spectrum. J Neurosurg 1989;70:536-44.

44.Paterson, E., Farr, R. F. Cerebellar medulloblastoma: treatment by irradiation of whole central nervous system. Acta. Radiol. 39, 323 (1953).

45.Landberg TG et al. Improvements in the radiotherapy of medulloblastoma, 1946-1975. Cancer. 1980 Feb 15;45(4):670-8.

46. Tokars RP, et al. Cerebellar Medulloblastoma. Results of a new method of radiation treatment. Cancer. 43:129-136, 1979.

47.J. Van Dyk et al. Medulloblastoma: Treatment technique and radiation dosimetry. IJROBP. 2; 9-10; 993-1005 (1977)

48. A. Narayana, et al. The cranial-spinal junction in medulloblastoma: Does it matter? IJROBP 44 (1):81-4. (1999).

49.S. Dunbar, et al. Radiologic determination of the caudal border of the spinal field in cranial spinal irradiation. IJRCBP26 (4):669-73. 1993

50.M. Koshy, et al..The effect of an extended source-to-skin distance in the treatment of the spinal field in children receiving craniospinal irradiation.Medical Dosimetry 29 (1):7-10. (2004).

51.Arthur J. Olch. Pediatric Radiotherapy Planning and Treatment . April 9, 2013

52.M. Tatcher, et al. Field matching considerations in craniospinal irradiation. IJROBP. Oct;17(4):865-9. (1989)

53.S. D. Tinkler, et al. Are moving junctions in craniospinal irradiation for medulloblastoma really necessary? British Journal of Radiology 68 (811):736-9. (1995)

54.WA. Parker, et al. A simple technique for craniospinal radiotherapy in the supine position. Radiother Oncol. Feb;78(2):217-22. Epub 2005 Dec 5. (2006)

55.B. Thomadsen, et al. Craniospinal treatment with the patient supine.Medical Dosimetry 28 (1):35-8. (2003).

56. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the(German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. Med Pediatr Oncol. sept 1995;25(3):166-178.

57.Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Lowstage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with

reduced-dose neuraxis irradiation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Août 2000;18(16):3004-3011.

58Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2006;24(25):4202-4208.

59Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mars 2008;70(3):782-787.

60. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P, et al. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group- Pediatric Oncology Group Study. Pediatr Neurosurg. 1996;24(4):167-176; discussion 176-177.

61. Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. Crit Rev Oncol Hematol. mai 2004;50(2):121-128.

62. Padovani L, Sunyach M-P, Perol D, Mercier C, Alapetite C, Haie-Meder C, et al.

Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 juin 2007;68(2):433-440.

63. Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, Moncho V, Doz F, Alapetite C, et al. Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 sept 1999;45(2):435-439.

L'yperFR:

64. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, Bernier V, Padovani L, Habrand JL, et al. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: long-term results of MSFOP 98. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 avr 2009;27(11):1879-1883.

65. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, Solero C, Spreafico F, Pecori E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 févr 2009;27(4):566-571.

66. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated Versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results From the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. J Clin Oncol. 9 oct 2012;30(26):3187-3193.

67. Saran F, Baumert BG, Creak AL, Warrington AP, Ashley S, Traish D, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent or residual medulloblastoma/PNET. Pediatr Blood Cancer. Mars 2008;50(3):554-560.

68. Peñagarícano JA, Shi C, Ratanatharathorn V. Evaluation of integral dose in cranio-spinal axis (CSA) irradiation with conventional and helical delivery. Technol Cancer Res Treat. déc 2005;4(6):683-689.

69. Parker W, Filion E, Roberge D, Freeman CR. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: target volume considerations, dose constraints, and competing risks. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 sept 2007;69(1):251-257.

70. L. YAZIGI-RIVARD, C. MASSEROT, J. LACHENAUD, I. DIEBOLD-PRESSAC, A. APRAHAMIAN, D. AVRAN, F. DOZ. Le Médulloblastome de l'enfant. EMC. Archives de Pédiatrie 2008, 15:1794-1804.

71. HEIKENS. J, MICHIELS. E. M. C, BEHRENDT. H, ENDERT. E, BAKKER. P. J. M, FILIERS. E. Long-term neuro-endocrine sequel after treatment for childhood medulloblastoma. European journal of cancer 1998, 10:1592-97.

72. MULHERN.R.K. Correlation of the health utilities index Mark 2 cognition scale and neuropsychological functioning among survivors of childhood medulloblastoma. International journal of cancer 1999, 12:91-4.

73. REDDICH WILBURN, RUSSELL.J.MATTHEW, GLASS JOHN.O, XIAOPING XIONG, MULHERN RAYMOND.K. Subtle white matter volume differences in children treated for medulloblastoma with conventional or reduced dose craniospinal irradiation. Magnetic resonance imaging 2000, 7:787-93.

74. LESEUR J., CARRIE C., LE PRISE E., BERNIER V., BENEYTON V., MAHE A. M.,

SUPIOT S. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité des tumeurs pédiatriques. cancer / radiothérapie 2009, 13:536-42.

75. YANNICK GRENIER,TADANORI TOMITA,MARYANNE.H.MARYMONT.

Late post irradiation occlusive vasculopathy in childhood medulloblastoma. J Neurosurg 1998, 89:460-4.

76. CARRIE C. Radiothérapie et tumeurs cérébrales de l'enfant. Archives de pédiatrie 2004, 11:580-581.

77. GEYER JR, SPOSTO R, JENNINGS M, ET AL. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2005, 23:7621-31.

78. RUTKOWSKI S, BODE U, DEINLEIN F, ET AL. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. New England Journal of medicine 2005, 352:978-86.

79. GRILL J, SAINTE-ROSE C, JOUVET A, ET AL. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. Lancet Oncol 2005, 6:573-80.

80. L. YAZIGI-RIVARD, C. MASSEROT, J. LACHENAUD, I. DIEBOLD-PRESSAC, A.APRAHAMIAN, D. AVRAN, F. DOZ. Le Médulloblastome de l'enfant. EMC. Archives de Pédiatrie 2008, 15:1794-1804.

81. KRISCHER J.P, RAGAB.A.H, KUN.L, KIM.T.H, LAURENTJ.P, BOYETT.J.M. Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma.A Pediatric Oncology Group Study. J neurosurg 1991, 74:905 9.

82. PACKER.R.J, SUTTON.L.N, GOLDWEIN.J.W, PERILONGO.G, BUNIN.G, RYAN J. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. J Neurosurg 1991, 3:433-40.

83. PACKER ROGER.J, GOLDWEIN JOEL, NICHOLSON STACY.H, VEZINA GILBRT. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. Journal of clinical oncology 1999, 17:2127-36.

84. PACKER ROGER.J, FINLAY JONATHAN.L. Chemotherapy for childhood medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. The Oncologist 1996, 6:381-93.

85. JACQUE GRILL, ANNE JOUVET, JEAN CLAUDE GENTET Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone : an SFOP prospective trial in young children. The lancet Oncology 2005, 6:573-580.

86. L. TAILLANDIER, F. DOZ, V. BERNIER, P. CHASTAGNER. Médulloblastomes. EMC, (Elsevier) 2006, 17: 1-10.

87. DAVID W ELLISON, STEVEN C CLIFFORD? AMAR GAJJAR, RICHARD J GILBERTSON. What's new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. European Journal of Paediatric Neurology 2003, 7:53-66.