



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



RÉFÉRENTIEL DE PRISE EN CHARGE DES TUMEURS PÉDIATRIQUES EN RADIOTHÉRAPIE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur Alami Zenab
Née le 14/11/1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : RADIOTHERAPIE

Sous la direction de :
Professeur BOUHAFI TOURIA

Session Juin 2016

A mon maître

Monsieur le Professeur HASSOUNI Khalid

J'ai eu le grand plaisir d'apprendre à connaître, sous votre direction, le côté passionnant et intéressant de la spécialité de radiothérapie.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

La grande qualité de l'enseignement que vous m'avez dispensé durant toutes ces années d'étude, m'a donné l'envie de la pratique médicale.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître :

Madame le Professeur Bouhafa Touria

Vous nous avez guidé en permanence, par vos conseils éclairés, de vos connaissances et de votre savoir faire.

Grâce à votre disponibilité, votre engagement exemplaire, votre professionnalisme et votre bienveillance, vous nous avez apporté une aide précieuse dans notre formation.

Soyez assuré, Madame, de notre respectueuse reconnaissance.

A mon maître

Monsieur le Professeur Elmazghi Abderrahmane

Vous avez guidé mes pas et illuminé mon chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieux de me donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler ma profonde gratitude.

Introduction :

Les cancers de l'enfant sont rares, puisqu'ils représentent environ 1 % de tous les cancers. Le taux de survie globale à 5 ans est de 75 % toutes localisations confondues. Au service de Radiothérapie-Curiethérapie de l'hôpital d'Oncologie du CHU Hassan II de FES, les tumeurs pédiatriques représentent 3% de l'activité du service

Malgré les risques de séquelles au long cours, la radiothérapie externe reste indispensable au contrôle local de nombreuses tumeurs en pédiatrie, en premier lieu les tumeurs cérébrales. La radiothérapie conformationnelle est le standard en pédiatrie depuis plusieurs décennies, mais de nouvelles techniques ont fait leurs preuves chez l'adulte et se discutent de plus en plus chez l'enfant compte-tenu d'un rapport coût/bénéfice favorable dans certaines situations.

Les particularités de la radiothérapie pédiatrique concernent à la fois le patient, la tumeur et les tissus sains. Le taux de survie des enfants traités pour un cancer est souvent supérieur à celui obtenu chez l'adulte. L'une des préoccupations majeures pour le radiothérapeute est le risque de complications tardives et de second cancer. Au niveau tumoral, la dose tumoricide est souvent plus faible que celle nécessaire aux tumeurs de l'adulte, mais le volume irradié peut être plus important, notamment lors des irradiations crâniospinales. Par respect de la symétrie de la croissance osseuse, la taille des champs peut aussi être volontairement augmentée afin d'obtenir une dose homogène sur l'ensemble des corps vertébraux par exemple. L'indication de radiothérapie chez l'enfant doit aussi tenir compte d'une radio-sensibilité accrue des tissus sains encore en développement. Ainsi, les décisions d'irradiation en pédiatrie doivent toujours être envisagées au cas par cas et la meilleure technique doit être utilisée afin d'obtenir le volume cible le plus précis possible et de préserver au maximum les tissus sains.

Ce référentiel a pour vocation, de concerner toutes des modalités thérapeutiques en matière de tumeurs pédiatriques, faisant appel à la radiothérapie externe. Son objectif principal, est d'aider les oncologues radiothérapeutes à mettre en application le principe d'optimisation et d'harmonisation des pratiques concernant les procédures de radiothérapie des tumeurs pédiatriques qui représentent à côté de celui de justification des actes, la base des mesures de radioprotection du patient.

Nous traiterons dans ce référentiel :

- Les tumeurs du système nerveux central :
 - Ø le médulloblastome,
 - Ø l'épendymome
 - Ø et les gliomes du tronc cérébral
- La maladie de Hodgkin de l'enfant
- Le néphroblastome
- Le rétinoblastome

Les autres tumeurs pédiatriques tel que le craniopharyngiome le neuroblastome ... ne seront pas traités dans ce référentiel.

**Les particularités et les défis de la
radiothérapie en pédiatrie**

Pour de nombreuses raisons, La planification du traitement par radiothérapie dans les tumeurs chez l'enfant est plus difficile que chez l'adulte.

Chez l'adulte la majorité des traitements à visées curative sont réservés à certaines localisations tel que la prostate, le poumon le sein... et 30 à50% sont traités à visé palliative. En contre partie la majorité des cancers de l'enfant reçoivent un traitement à visée curative. Dont la plupart sont rare voire inexistant chez l'adulte.

Plusieurs tissus chez l'enfant ont une tolérance à la radiothérapie plus basse que chez l'adulte. Mais dans certains cas ces enfants ont des volumes cibles plus importants, qui, selon le diagnostic nécessite une dose importante. Dans les cancer du sein qui est le cancer le plus fréquent chez la femme on peut typiquement produire un plan de traitement avec moins de difficultés pour épargner les organes à risque. Pour le cancer le plus fréquente chez l'homme, cancer de la prostate, les organes à risque les plus important : le rectum et la vessie sont relativement facile à épargner.

En revanche la planification des traitements des tumeurs pédiatriques est toujours aussi difficile que les cas des tumeurs ORL de l'adulte. Dans plusieurs cas de tumeurs pédiatriques, il y a certains patients avec des caractéristiques particulières qui rendent la planification du traitement plus difficile. Contrairement à une croyance commune, les petits enfants ne se présente pas souvent avec une petite tumeur.

La raison principale de ce niveau élevé de difficulté est que chaque tissu inclus dans le volume irradié est sujet à une toxicité et les doses de tolerance son fréquemment plus basses et parfois encore plus basse que le même tissu chez l'adulte, rendant plus difficile de garder la dose aux organes à risque inférieur à la dose de tolérance. En plus, le traitement conformationnel moderne, qui évite

L'utilisation de faisceaux parallèles opposés peut induire une croissance asymétrique opposant la préservation de la fonction des organes contre le cosmétique. Quelques structures sont cruciales à protéger chez l'enfant, mais peuvent être complètement ignorées chez l'adulte. Par exemple, chez l'enfant, la croissance osseuse est arrêtée pour des doses au-delà de 18 Gy, cependant chez l'adulte, la croissance osseuse n'est plus une préoccupation dès que la croissance est complète.

De plus une dose aux ovaires et aux testicules supérieurs à 5 ou 10 Gy chez l'enfant peut le rendre infertile. Cependant l'adulte ayant passé l'âge de reproduction n'est plus à risque avec ces doses.

Un autre exemple est l'effet sur la croissance chez l'enfant irradié au niveau de la glande pituitaire à une dose supérieure à 20 Gy induisant une réduction de la production de l'hormone de croissance. Chez l'adulte encore la croissance n'est plus une préoccupation.

Les organes qui peuvent être endommagés à des doses plus faibles que chez l'adulte ou qui sont de plus en plus préoccupants en raison de la longue durée qu'a la toxicité peut se manifester incluent le cœur, les carotides et les autres artères et le cerveau.

Inversement, quand on traite des cibles à côté du corps vertébral chez l'enfant on se trouve dans l'obligation d'élargir les champs, pour traiter uniformément le corps vertébral et pour ne pas provoquer une croissance asymétrique des os. Cette exigence peut parfois entraver notre capacité à épargner d'autres organes à risque à proximité.

Les tumeurs cérébrales sont les plus fréquentes des tumeurs pédiatriques qui nécessitent une radiothérapie. Lorsqu'on traite une tumeur cérébrale localisée chez un adulte, on se concentre à donner la dose nécessaire au volume cible tout en épargnant le chiasma optique, les Nerfs optiques, les cristallins, et parfois la glande

pituitaire avec un peu de considération à la dose au tissu cérébral tout au tour, puisque le cerveau adulte est beaucoup moins sensible à l'induction de troubles cognitifs. Toutefois chez l'enfant, l'épargne du tissu cérébral est primordial et peut changer le processus de planification.

Une autre différence contrairement au cancer du sein et de la prostate, les enfants nécessitent fréquemment une chimiothérapie concomitante, ceci réduit la tolérance, par exemple l'ototoxicité du Cis platine et la cardiotoxicité des anthracyclines.

Une autre considération pratique, les enfants moins de 7 ans auront besoin d'une sédation quotidienne pour plusieurs semaines et avec une durée qui risque de dépasser une heure. Pentobarbital, chloral hydrate, et autres drogues de sédation ont été utilisés sans intubation et pour certains agents sans recours à l'anesthésiste mais nécessitent plus d'une heure pour que l'enfant soit réveillé. Le Propofol, agent anesthésique est préféré du fait qu'il peut être adapté au degré de sédation et de son effet rapide une fois arrêté. Toutefois un anesthésiste doit être présent pour administrer et monitorer le patient. Souvent pour atteindre une ventilation optimale le menton de l'enfant doit être levé et gardé dans la même position. L'extension du menton doit être considérée lors de la réalisation des dispositifs d'immobilisation. Il est possible que le besoin de la sédation pour un enfant diminue au cours du traitement avec les distractions, le support parental, et les conseils psychologiques.

Une autre considération à prendre en compte au moment de la planification du traitement : est que le risque de produire des cancers radio induit est plus important chez l'enfant que chez l'adulte. Ceci peut être dû :

- Ø à la susceptibilité élevée des tissus normaux aux effets mutagènes de la radiothérapie au jeune âge,

- Ø L'importance de la prolifération cellulaire durant les stades précoces de développement,
- Ø et la susceptibilité génétique associée à certaines tumeurs maligne (Bhatia and Sklar 2002).
- Ø L'enfant survivant a également plusieurs années pour développer un cancer secondaire.

Toutes ces difficultés modifient notre manière à penser concernant la palification et le traitement par radiothérapie des tumeurs pédiatriques. On doit toujours garder dans la tête que 60 à 70% des adultes survivant à un cancer pédiatrique vont développer au moins une invalidité secondaire au traitement utilisé pour guérir leur tumeur primitive (Bhatia and Sklar 2002). La toxicité tardive de radiothérapie peut être fatale bien que l'échec thérapeutique est plus communément la cause du décès (Mertens et al. 2008)

Finalement le défi psychologique du staff de radiothérapie est des physiciens impliqués dans le traitement des enfants dont les efforts déterminent le sort de cet enfant. Comme les membres de l'équipe de radiothérapie interagissent avec l'enfant, il est commun d'avoir des sentiments de tristesse et de désespoir qui ne survient généralement pas avec les patients adultes. Ces sentiments sont naturels et doivent être traités à chaque fois que nécessaire pour maintenir un environnement professionnel mais compatissant.

Les tumeurs du système nerveux central en pédiatrie

Introduction :

Les tumeurs cérébrales sont la deuxième cause de cancer chez l'enfant. Elles représentent (20—22 %) des lésions tumorales les plus fréquentes chez l'enfant après les leucémies (30 %), mais elles demeurent les premières causes de décès par cancer.

Elles nécessitent une prise en charge multidisciplinaire. La chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie jouent un rôle prédominant dans la prise en charge des tumeurs du système nerveux central de l'enfant.

La stratégie thérapeutique doit nécessairement prendre en compte les séquelles à long terme qui sont essentiellement neurocognitives et auditives.

L'amélioration des techniques d'irradiation a permis de réduire cette toxicité

Nous aborderons dans ce chapitre : les médulloblastomes, les ependymomes et les gliomes du tronc cérébral.

Le médulloblastome

Plan :

I. Introduction.....	15
II. Généralités	15
A. Présentation clinique	15
B. Le bilan radiologique.....	16
C. Bilan pré-thérapeutique	18
D. La chirurgie.....	19
E. Bilan post chirurgical après confirmation du diagnostic.....	20
F. Stadification du risque.....	20
G. Place de La chimiothérapie	22
H. Délai chirurgie - début de radiothérapie	23
III. La Radiothérapie	23
A. Les examens utiles pour préparer la radiothérapie.....	23
B. Choix des volumes et des doses	25
C. Techniques de traitement.....	29
D. Déroulement et contrôle du traitement.....	36
E. Assurance qualité.....	37
1. Surveillance en cours de traitement.....	37
2. Compte rendu de fin de traitement	38
F. Place des nouvelles techniques.....	39
G. Suivi post thérapeutique.....	39
1. Objectif	39
2. Rythme et moyens	39
3. Complications tardives de la radiothérapie.....	39

I. Introduction

Les médulloblastomes appartiennent à la famille des tumeurs primitives neuroectodermiques (PNET). Ils représentent environ 40 % des tumeurs cérébelleuses, 15 à 20 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales et la première cause de tumeur cérébrale maligne chez l'enfant. Environ un quart d'entre eux sont diagnostiqués chez l'adulte.

II. Généralités :

A. Présentation clinique

Les signes cliniques peuvent être en rapport avec :

- L'atteinte cérébelleuse directe : troubles de l'équilibre et de la marche (syndrome cérébelleux statique). Plus rarement des troubles de la coordination (syndrome cérébelleux cinétique).
- Syndrome d'hypertension intracrânienne secondaire à l'hydrocéphalie obstructive pouvant s'exprimer, par :
 - des troubles du comportement chez les enfants les plus jeunes, une irritabilité, une baisse de l'interactivité, une hypotonie et des vomissements.
 - Chez les enfants plus grands, les céphalées, surtout matinales, dominant le tableau
- Dans 20 % des cas est notée une atteinte des paires crâniennes (par ordre de fréquence VI, V, VII, VIII, III).
- Les localisations spinales peuvent se manifester par des signes médullaires et/ou des symptômes en rapport avec une atteinte radiculaire.
- Une dissémination métastatique méningée.

- l'état général est souvent conservé avec un indice de Karnofsky ou de Lansky médian au diagnostic de 70 à 80 sur 100
- des métastases en dehors du système nerveux central. Les plus fréquentes sont localisées au niveau de l'os puis de la moelle osseuse et exceptionnellement au niveau des ganglions lymphatiques, du foie ou des poumons.

B. Bilan Radiologique

- L'imagerie permet de préciser la situation de la tumeur (le plus souvent vermienne chez l'enfant), 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 céébrospinal (LCS) de la lumière ventriculaire.

1. Le scanner cérébral

- La lésion apparaît volontiers hyperdense dans deux tiers des cas et isodense dans un quart des cas, calcifiée dans moins de 10 % des cas, entourée d'un œdème péri lésionnel dans deux tiers des cas et presque toujours rehaussée par l'injection d'iode.

2. L'IRM cérébro médullaire.

- La tumeur est souvent hypo intense sur les séquences en pondération T1 dans 80 % des cas et plutôt iso intense dans les autres cas. En pondération T2 ou FLAIR, on note le plus souvent une hyperintensité. La tumeur est classiquement rehaussée le plus souvent de façon assez homogène par l'injection de produit de contraste paramagnétique.
- Le diagnostic est plus difficile lorsque la tumeur est 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 au travers des trous de Lushka.
- Il est, dans la mesure du possible, préférable de réaliser cette IRM de l'axe spinal en préopératoire (quand le diagnostic de médulloblastome a été évoqué) afin d'éviter les artefacts au niveau de la moelle liés à d'éventuels saignements peropératoire (pouvant faire évoquer, à tort, des localisations métastatiques). Elle doit dans ce cas être complète en incluant le cul-de-sac dural.

C. 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 à 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 ventriculocisternostomie ou de la mise en place d'une dérivation. Elle n'aura de valeur que positive.

D. La chirurgie

a. 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 LCS 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'à 10% cas),
 - mécaniques (obstruction, déconnexion ou hyperdrainage)

b. 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 Tronc cérébral: facteur limitant la possibilité d'une exérèse complète

- Complications: peuvent retarder le traitement adjuvant à 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

E. Le bilan post-opératoire :

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

F. 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. (Annexe 1, Page : 67)

Il permettait de sélectionner deux groupes pronostiques :

- Le groupe de risque standard : exérèse chirurgicale totale ou subtotale et médulloblastome non métastatique M0
- Le groupe de haut risque : présence d'un reliquat tumoral dont la surface est supérieur à 1,5cm² ou médulloblastome métastatique, de M1 à M4

2. Basée sur l'histologie

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS)

- Ø les médulloblastomes desmoplastiques,
- Ø les médulloblastomes à nodularité extensive,
- Ø les médulloblastome anaplasiques
- Ø 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 < 1,5cm ² et M-	Résidu > 1,5cm ² ou M+
Basé sur l'histologie	Desmoplastique 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

G. Place de La chimiothérapie

Le médulloblastome est la tumeur du système nerveux la plus chimiosensible après les tumeurs germinales et les lymphomes

Les agents cytotoxiques le plus souvent utilisés en monothérapie sont :

- les dérivés du platine,
- l'étoposide,
- le méthotrexate,
- le cyclophosphamide,
- la vincristine,
- la procarbazine, ou les nitrosourées.

Diverses polychimiotherapies ont été proposées (CCNU + vincristine + cisplatine–protocole huit drogues en un jour cyclophosphamide + vicristine + cisplatine+ étoposide ; carboplatine + étoposide). Le temozolomide semble aussi permettre d'obtenir des réponses en situation de récidence. Les meilleurs taux de réponse (80 à 90 %) ont été obtenus avec des polychimiothérapies comportant un dérivé du platine.

L'utilisation de la chimiothérapie est justifiée :

- Chez l'enfant de moins de cinq ans : La chimiothérapie est utilisée pour retarder voire éviter la radiothérapie et diminuer les doses de radiothérapie prophylactique afin de réduire les séquelles et/ou prolonger la survie chez l'enfant de plus de cinq ans.
- est proposée dans le groupe « risque standard » chez l'enfant de plus de cinq ans en « compensation » de la diminution la dose d'irradiation craniospinale
- est incontestable dans les formes à haut risque
- Protocole de la RCC (annexe2 : Page 68)

H. Délai chirurgie - début de radiothérapie

- ∅ Le délai chirurgie-radiothérapie et la durée de la radiothérapie sont des facteurs pronostiques essentiels.
- ∅ Un délai maximum de 90 jours est habituellement proposé.

I. Les indications Thérapeutique : tableau 2

Tableau 2 : Les indication thérapeutiques thérapeutique

Prise en charge Globale	Hydrocéphalie /HTIC : corticoïde, et une dérivation ventriculo péritonéale avant la résection chirurgicale
Risque Standard	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie suivie d'une irradiation crânio-spinale: 36Gy +boost sur la FCP jusqu'à 54Gy • Option : Chirurgie suivie d'une RCC: radiothérapie (RTH) crânio-spinale 23,4Gy + boost sur la FCP jusqu'à 54 Gy. Suivie d'une chimiothérapie (CMT) adjuvante
Le haut risque : résidu >1.5 cm ² M+	Chirurgie suivie d'une RTH adjuvante Irradiation crânio-spinale : 36 Gy + Boost sur la FCP jusqu'à 54Gy puis Chimiothérapie adjuvante
Enfants < 3ans	CMT postopératoire seule jusqu'à l'âge de 3 ans puis RTH La RTH avant 3 ans est réservée en cas de progression tumorale ou de rechute

III. La radiothérapie

A. Les examens utiles pour préparer la radiothérapie

1. L'observation Médicale

a. Interrogatoire

▼ Antécédents pathologiques et facteurs de risque

- Rechercher les antécédents pathologiques personnels et familiaux,
- Rechercher les facteurs de risque : l'exposition anténatale aux barbituriques: seul facteur identifié mais non confirmé par toutes les études

- 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

Il faut préciser : date, technique, qualité de résection, traitement de l'hydrocéphalie, suites opératoires.

Le délai chirurgie-radiothérapie adjuvante ne doit pas dépasser 4 à 6 semaine

- b. L'examen clinique complet avec un examen neurologique
- c. Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension tumorale (scanographie, IRM avec séquence T1 sans et avec injection de gadolinium, T2 et Flair...). Ces données doivent être récentes.
- d. Bilan biologique récent.
- e. Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur et, en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti du compte rendu anatomopathologique, sauf contre-indication.
- f. Le stade tumoral.
- g. Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

2. Information et consentement

Le médecin doit mettre en confiance l'enfant

doit informer les parents de l'enfant sur :

- ü Les propositions thérapeutiques possibles, en lui exposant les bénéfices et les risques .
- ü Les effets secondaires prévisibles précoces et tardifs
- ü Le programme personnalisé de soins, en décrivant les différentes étapes et la durée du traitement.

- ü La possibilité d'avoir recours à une sédation quotidienne
- ü De la nécessité de ne pas interrompre la radiothérapie malgré les effets indésirables
- ü Intérêt de la surveillance hebdomadaire en cours de traitement

3. Bilan pré-thérapeutique

- Evaluation de l'état général
- Réalisation du bilan post opératoire
- Consultation pré-anesthésique (enfants)
- Bilan préchimiothérapie:
 - ü NFS et un bilan hépatique.
 - ü Bilan rénal avec calcul de la clairance de la créatinine.
 - ü Ionogramme sanguin

B. Choix des volumes et des doses

a. Définition des volumes à irradier

Les volumes cibles sont délinées sur toutes les coupes du scanner simulateur. Le volume cible recommandé pour l'axe cranio-spinal, le Boost la fosse cérébrale postérieure sont détaillés dans les tableaux 3 et 4

Tableau 3 : les volumes cibles recommandés pour l'irradiation craniospinale

Volumes cibles	Définition et description
GTV	= Le lit tumoral : incluant toute la maladie macroscopique et les parois de la cavité de résection comme mentionner sur l'IRM NB : Les défets chirurgicaux causé ne sont pas considéré comme une part de la cavité
CTV CSI	<ul style="list-style-type: none"> Ø Tout le volume contenu dans la dure mère et en contact avec le liquide céphalo rachidien. Ø La lame criblée doit être incluse dans le CTV. Ø Il est défini par les limites du canal médullaire, en bas jusqu'à la terminaison du sac thecal. Ø Pour les enfant en croissance : le corps vertébral doit être traité pour assurer une croissance symétrique
PTV CSI	CTV + 3-10mm, en fonction de la technique de repositionnement utilisée (contentions, repères...)

Tableau 4 : Les volumes cibles recommandés pour le boost sur la fosse cérébrale postérieure

Volumes cibles	Définition et description
GTV	= Le lit tumoral : incluant toute la maladie macroscopique et les parois de la cavité de résection comme mentionner sur l'IRM NB : Les défets chirurgicaux causé ne sont pas considéré comme une part de la cavité
CTV Lit tumoral (It) boost	GTV + 1 à 1,5cm Les limites cliniques de l'extension du CTV incluent les barrières anatomiques à l'extension tumorale telle que le tronc cérébral, l'Os, la tente du cervelet, s'il y a une extension au Tronc Cérébral, la partie envahie est incluse dans le CTV
PTV Lt boost	CTV Lt Boost + 3-5mm en fonction de l'expérience institutionnelles

- Le volume cible anatomo-clinique craniospinal inclut le canal médullaire et les corps vertébraux dans leur totalité avec les processus transverses et les épineuses chez l'enfant.
- Dans le cas d'un enfant en croissance, tout le corps vertébral doit être contouré et inclus dans le CTV durant la première série (irradiation craniospinale). Dans le cas d'un enfant qui a achevé sa croissance, le corps vertébrale n'est pas inclus en totalité.

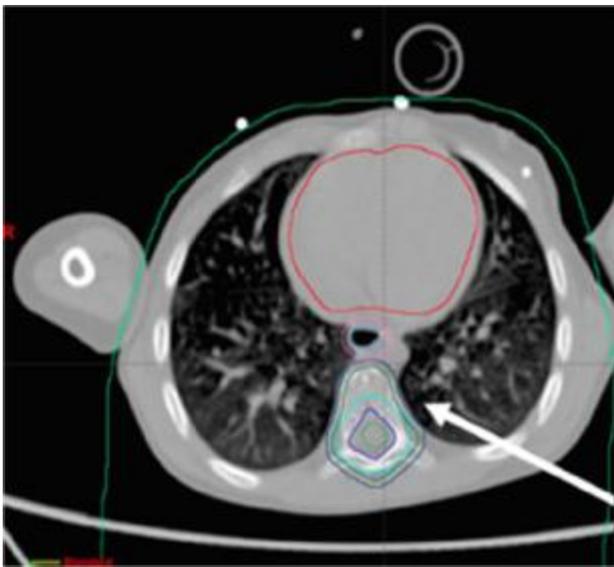


Image 1 : exemple du CTV chez un enfant en croissance. Tout le corps vertébral est inclus dans le CTV

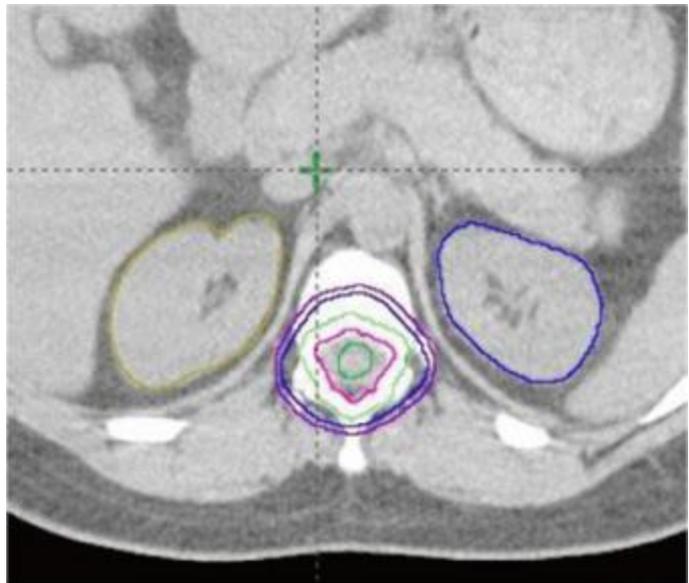


Image 2 : exemple du CTV chez un enfant ayant achevé sa croissance
Le corps vertébrale n'étant pas inclus en totalité dans le CTV.

- Le volume cible anatomoclinique inclut aussi les trous de conjugaison. À l'étage lombosacré, l'inclusion systématique des articulations sacro-iliaques n'est plus recommandé afin d'épargner les structures pelviennes et les réserves médullaires
- La limite inférieure du volume cible qui se situe classiquement en S2-S3 et doit être définie de manière individuelle à l'aide de l'IRM, qui permet de situer précisément l'extrémité du cul-de-sac dural
- Pour le boost médullaire, le volume tumoral macroscopique est défini sur l'IRM. Le volume cible anatomoclinique est le volume tumoral macroscopique plus 1 cm, limité au canal médullaire et le volume cible prévisionnel, le volume cible anatomoclinique plus 5 à 10mm.

b. Dose et fractionnement

Prescription de la dose au point ICRU, à mi- épaisseur pour les champs latéraux et au niveau du mur postérieur du corps vertébral pour le ou les deux champs dorso- lombaires.

La dose :

- ü 54Gy en 30 fractions de 1,8Gy sur la fosse postérieure (RX > 9Mev) ;
- ü de 25 à 36 Gy en 12 à 18 fractions de 1,8 Gy sur l'encéphale (RX>4 à 12Mev);
- ü et de 25 à 36 Gy en 12 à 18 fractions de 1,8 Gy sur l'axe spinal (RX > 4 à 6 Mev ou électrons > 20 Mev).
- ü Les métastases cérébrales peuvent bénéficier d'une irradiation focale de 45 à 54 Gy (selon le volume cible), les métastases spinales au-dessus de L2 d'une irradiation focale de 39,6 à 45 Gy (également selon le volume cible) et celles au- dessous de L2 d'une irradiation focale de 50,4 à 54 Gy.

Le fractionnement et l'étalement doivent, dans tous les cas, demeurer standard

1,8 Gy par séance, cinq séances par semaine.

C. Technique de traitement

1. Choix de la position de traitement et immobilisation

▼ L'irradiation craniospinale

Il existe de nombreuses techniques et méthodes de traitement publié pour assurer l'exactitude du traitement délivré.

Certaines particularités de l'irradiation cranio spinale la rendent plus difficile:

- la jonction du champ crânien avec le champ médullaire qui est tout près de la moelle épinière;
- la dose d'irradiation potentiellement significative au niveau des structures critiques en avant de la moelle tel que l'intestin, le cœur, l'œsophage, la thyroïde et la trachée ;
- et la couverture de l'encéphale en totalité tout en épargnant les cristallins (et donc une cataracte radio induite)

La position du patient, que se soit en décubitus ventral ou dorsal est une décision majeure à prendre tout en analysant les avantages et les inconvénients de chacune.

1.1. Le Décubitus ventral :



Image 3 : positionnement de l'enfant en décubitus Ventral

Historiquement l'irradiation était délivrée principalement en décubitus ventral :

- Le patient s'allonge en procubitus (Décubitus ventral), bras allongés le long du corps sur un matelas rigide en polystyrène dont les bords sont gradués dans la position choisie pour le traitement, en tenant compte de son confort et des exigences propres au traitement la contention habituellement utilisée est un masque thermoformable, réalisé individuellement.
- Une fois le patient allongé en position de traitement, le masque de contention est appliqué sur la tête et la nuque. La réalisation de ce masque est importante, car il est utilisé lors de chaque séance d'irradiation afin d'assurer la reproductibilité du traitement, il est indispensable également pour l'immobilisation de l'enfant lors de la réalisation du traitement par les différents faisceaux d'irradiation
- Le rachis est aligné et horizontalisé autant que possible au niveau de la colonne cervicale et de l'ensellure lombaire à l'aide des lasers des trois plans : sagittal, frontal et transversal.
- sur le plan technique L'objectif principal est d'atteindre une dose uniforme tout au long de l'espace sous arachnoidiens englobant la totalité de l'encéphale, le canal médullaire.

Cette position permet de visualiser la jonction entre les champs crânien et spinale sur la peau de la nuque. Les lignes séparées par le gap voulu sont tracées sur la nuque indiquant là où on doit placer le bord inférieur du champ crânien et le bord supérieure du champ spinal, les bord du champs spinal peuvent être directement visualisé et sont alignés avec les apophyses épineuses du patient par la palpation.

1.2. 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 sédaté.

- 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 parcourt 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.

3. Définition des volumes d'intérêts :

(contourage GTV, CTV, PTV) et des marges de sécurité.

Les Organes à risques : (voire annexe 2)

Ø Les plus importants (peuvent recevoir des doses suffisantes pour produire

des altérations) sont : Moelle épinière; gonades; thyroïde; mandibule; encéphale; œil; oreille; hypophyse.

Ø Autres (recevant souvent des doses loin de leurs seuils de tolérance) :

Parotide; larynx; poumon; cœur; reins; foie; intestin ; œsophage ; estomac.

4. Balistique

4.1. Mise en place des faisceaux d'irradiation, avec pondération de chaque faisceau :

L'encéphale et la moelle cervicale : sont traités par deux faisceaux latéraux parallèles opposés, ses faisceaux sont étendus en avant pour couvrir le sinus frontal en totalité et la région de la lame criblée.

L'axe spinal : par un ou deux faisceaux postérieurs directe

Ø Ces faisceaux doivent couvrir le corps vertébral en totalité avec au moins 1cm de chaque de côté. Le bord inférieur dépendra de la terminaison du sac dural qui est déterminé sur l'IRM. Il est situé 2cm en dessous de cette terminaison (au moins le bord inférieur de S2) mais peut arriver jusqu'au bord inférieur de S4.

Ø S'il y a besoin de 2 champs spinaux postérieurs, un gap entre les 2 champs est calculé de tel sorte que les isodoses 50% de chaque faisceau se croisent à la limite postérieure du corps vertébral.

La FCP : par deux faisceaux latéraux opposés

ü Le bord inférieur correspond au bord inférieur de C1

ü Le bord supérieur au moins 1cm en dessus du point situé à mi-distance entre le foramen de magnum et le vertex

ü Le bord antérieur : doit inclure les apophyses clinoides postérieures

ü En arrière : Fuite dans l'air

Des champs obliques postérieurs peuvent être utilisés pour réduire la dose au niveau de l'oreille interne, ce qui est important à prendre en considération chez un enfant qui va également recevoir une chimiothérapie à base de sel de platine.

Deux techniques de collimations peuvent être utilisées : une technique de collimation asymétrique (technique mono-iso centrée) ou une technique de collimation symétrique

- Si une technique de collimation symétrique est utilisée, le gap sur la peau ne doit pas dépasser 0,5cm entre le champ encéphalique et le champ médullaire. L'angle du collimateur du champ latéral doit être ajusté de telle sorte que le bord inférieur du champ encéphalique est parallèle au bord supérieur du champ médullaire divergent dans le plan sagittal. Une rotation de la table peut également être utilisée.

4.2 Les particularités de l'irradiation crano-spinale

- la zone de jonction :

Le traitement de larges volumes cibles nécessite l'utilisation de champs jointifs. La jonction de deux champs est habituellement réalisée de telle sorte que les limites géométriques des faisceaux adjacents soient jointives à la profondeur du plan de traitement représentatif du volume cible. Par convention, ceci conduit à superposer au niveau de ce plan, les isodoses dont la valeur est de 50% de la dose délivrée à la même profondeur sur l'axe de chacun des deux faisceaux. La dose au niveau de la jonction est de 100%. La distribution de la dose de part et d'autre de la jonction est de 100%, elle dépend des caractéristiques de la pénombre de chaque champ et de l'espacement entre les champs.

Pour les photons, la largeur de la pénombre augmente avec la profondeur, avec les dimensions du champ à la même profondeur et avec l'énergie du faisceau (défaut d'équilibre électronique)

Lorsqu'il s'agit d'une jonction entre deux champs divergents du même côté, la dose au dessus du plan de jonction sera inférieure et celle au dessous est supérieure à la dose au niveau de la jonction. La distribution de dose dépend de l'espacement choisi entre les limites géométriques du faisceau

Les moyens utilisés pour homogénéiser la dose au niveau de la zone de jonction sont :

- La séparation des champs à la surface cutanée : Gap

En RC3D : c'est celui qui donne l'égalisation des courbes isodoses à la profondeur de la moelle

- La réalisation d'hémi-champ
- L'utilisation de générateurs de pénombre : des filtres en coin
- Allongement de la distance source peau : qui permet d'éviter les problèmes de jonctions en incluant la totalité du rachis dorso lombaire dans un même champ
- La jonction mobile ou le système de balayage : c'est la technique utilisée dans notre service : elle consiste à utiliser des champs asymétriques permettant de garder le même point de centrage et de décaler la limite inférieure du champ crânien et supérieure du champ spinal de 1 cm. Le champ normal et le champ balayé passent en même temps dans la même séance, ceci a permis d'améliorer les conditions du travail du technicien et de minimiser le risque d'erreur. Ceci est réalisé par:

Ø modification de la longueur des champs,

Ø déplacement de l'axe des faisceaux donc décalage de la zone de jonction

- Jonction crano spinale haute (C1-C2) ou basse (C6-C7) ?

Le traitement de l'encéphale et de la moelle cervicale par un même champ s'accompagne d'un surdosage au niveau de la moelle cervicale en rapport avec la

différence d'épaisseur entre l'encéphale là où la dose est prescrite et la moelle cervicale. Plusieurs auteurs ont étudié la possibilité de ramener la jonction à un niveau plus haut (C1-C2). Les dosimétries réalisées ont montré une augmentation importante de dose reçue par la thyroïde, le pharynx, et la mandibule. La dose moyenne au niveau de la moelle cervicale est 11,7% supérieure en cas de jonction basse et de 6,7% supérieur en cas de jonction haute.

à Vue le risque accru de séquelles en particulier chez l'enfant. Les auteurs recommandent les jonctions basses.

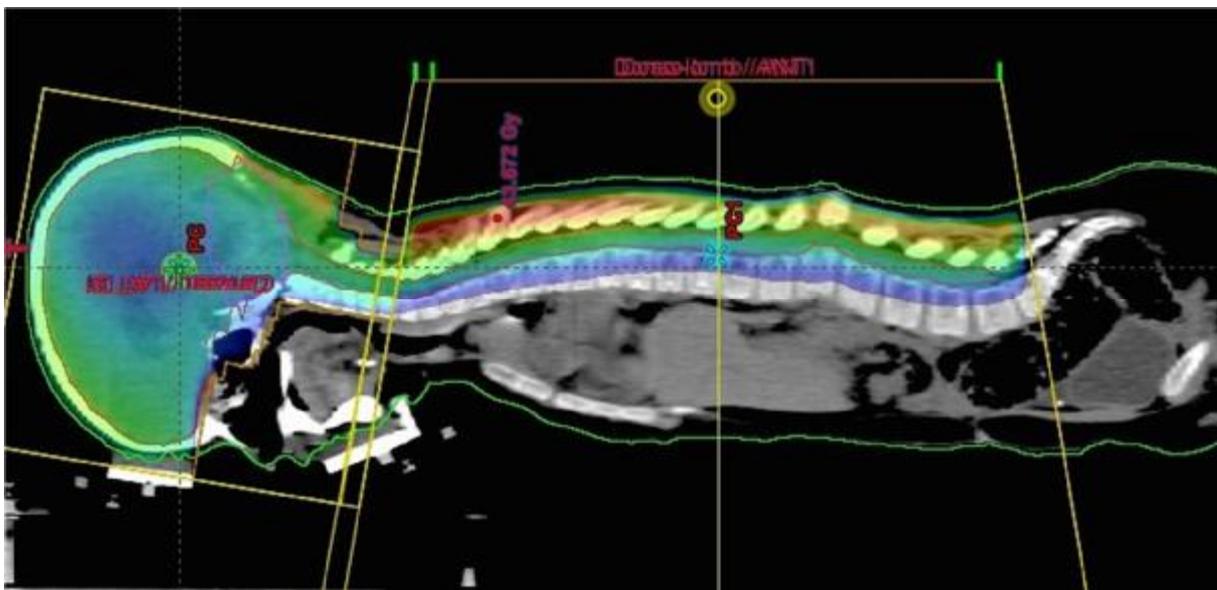


Image 4 : image montrant la jonction entre le champs jonction entre le champ latéral et le champ spinal et la distribution de la dose

5. Choix de l'énergie des photons : 4 à 10 MV.
6. Protection des OAR par le collimateur multilame : utilisation de la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS.
7. Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
8. Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.
9. Etude dosimétrique et représentation graphique des doses

ü Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.

ü Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.

ü Calcul des unités moniteur.

10. Validation et visa du plan de traitement,

Conjoints par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.

Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

D. Déroulement et contrôle du traitement

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

Mise en place sous l'appareil de traitement :

Ø Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.

Ø Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation 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).

Ø Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

Contrôle de la balistique par imagerie :

Ø 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.

Ø La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou

modification de faisceau.

Ø 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.

Ø 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 :

Ø surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire)

Ø 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.

E. 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 fait l'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.

2. 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 concomitante.

F. Place des nouvelles techniques de radiothérapie

(voir chapitre nouvelles techniques.)

G. Suivi post-thérapeutique

1. Objectifs :

- Déceler les récurrences 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 (Annexe 1).

3. Complications tardives de la radiothérapie (voir chapitre contrainte aux organes à risque)

Les Ependymomes

Plan :

I.	Introduction.....	42
II.	Généralités	43
	A. Mode d'expression clinique.....	43
	B. Le bilan radiologique.....	43
	C. La chirurgie.....	44
	D. Bilan post chirurgical après confirmation du diagnostic.....	45
	E. Le traitement adjuvant.....	46
III.	La Radiothérapie	48
	A. Les examens utiles pour préparer la radiothérapie	48
	B. Choix des volumes et des doses	50
	C. Détermine les organes à risque (OAR) et leurs contraintes de dose.....	50
	D. Techniques de traitement.....	51
	E. Déroulement et contrôle du traitement.....	53
	F. Assurance qualité.....	54
	1. Surveillance en cours de traitement.....	54
	2. Compte rendu de fin de traitement	54
	G. Place des nouvelles techniques.....	55
	H. Suivi post thérapeutique.....	55
	1. Objectif	55
	2. Rythme et moyens	55
	3. Complications tardives de la radiothérapie.....	55

I Introduction

Les épendymomes intra craniens sont des tumeurs dérivées des cellules épendymaires et appartiennent au groupe des gliomes.

La dernière classification de l'organisation mondiale de la santé isole quatre types de tumeurs épendymaire

- L'épendymome et ses variantes (Grade II de l'OMS)
- L'épendymome anaplasique (grade III de l'OMS)
- L'épendymome myxopapillaire (grade I de l'OMS) (retrouvé uniquement au niveau rachidien)
- Le subépendymome (Grade I de l'OMS)
- Plusieurs classifications ont été utilisées ces dernières années pour ces épendymomes, rendant difficile l'analyse de la littérature.

Ces tumeurs agressives restent différentes dans leur évolution, cette hétérogénéité n'étant différentes dans leur évolution, cette hétérogénéité n'étant qu'en partie expliquée par les critères histologiques

L'épendymome intracrânien est estimé entre 3 et 4,7% des tumeurs du système nerveux central. L'épendymome est plus fréquent chez l'enfant où ce pourcentage se situe entre 6 et 12%. Près de la moitié de ces enfants ont moins de 4ans au moment du diagnostic.

La répartition topographique est fonction de l'âge de la population. Chez l'enfant 60 à 70% des lésions sont situées dans la fosse postérieure, alors que chez l'adulte, la situation supratentorielle est plus fréquente.

II Généralités :

A. Mode d'expression clinique

La durée d'évolution précédant la consultation est habituellement courte, inférieure à 6mois, mais volontiers plus importante dans le groupe des tumeurs intraventriculaire. La symptomatologie peut s'aggraver brutalement en cas de blocage du liquide cébrospinal (LCS), en particulier pour les localisations du IVème ventricule

La symptomatologie clinique est variée et non spécifique :

- Pour les localisations supratentorielles, l'hypertension intracrânienne (HTIC) est le mode de révélation le plus fréquent ; cette HTIC évolue parfois par à coups successifs. Les signes de localisation n'inaugurent le tableau clinique que dans 20% de cas. L'épilepsie est rare
- En cas de lésion du IIIème ventricule, les troubles de mémoire et du comportement sont fréquents, associés à l'HTIC les signes de souffrance focale s'observent plus volontiers dans les lésions des ventricules latéraux.
- A l'étage sous-tentorial, l'HTIC est également au premier plan et inaugure le tableau clinique. Des troubles cérébelleux statiques sont fréquemment associés.

B. Le Bilan radiologiques

L'aspect le plus caractéristique de la lésion est sa morphologie et son extension (Fig. 11). Il s'agit d'une masse développée au sein du quatrième ventricule et s'étendant dans les trous de Magendie et de Luschka vers les angles pontocérébelleux, la grande citerne et le canal rachidien, en engainant les vaisseaux et les nerfs. Plus rarement, la tumeur se développe à partir du trou de Lushka dans l'angle pontocérébelleux.

- Au scanner : la tumeur est iso- hyperdense Des calcifications punctiformes sont visibles dans 50 % des cas, des hémorragies dans 10 % des cas [73].
- Le signal IRM : est variable, hétérogène, iso- hypo-intense en T1, hyper-intense en T2 et FLAIR, avec kystes et nécrose. La prise de contraste est hétérogène, mais peut être absente [73]. L'ADC est variable, situé entre celui du médulloblastome et de l'astrocytome pilocytique [18]. Le rCBV est variable. Il existe une augmentation de la choline, du myo-inositol, du massif glutamate-glutamine et du lactate, et une diminution du Naa en SRM. Le myoinositol serait plus élevé dans les épendymomes anaplasiques (grade 3) [4]. Les métastases leptoméningées ne sont observées que dans 10 à 12 % des cas au diagnostic, surtout en cas de forme anaplasique [37], mais plus fréquemment lors du suivi.

L'épendymome a une localisation supratentorielle dans 30% des cas où il est souvent bénin (grade 2). La localisation est moins intraventriculaire (30 %), qu'intraparenchymateuse (70 %) pariétale et temporo-pariétale, à côté du carrefour. Il s'agit d'une tumeur bien délimitée, de signal hétérogène avec des kystes. Des calcifications sont présentent dans un tiers à 50 % des cas [73].

C. La chirurgie

Partie initiale du traitement, la chirurgie est essentielle compte tenu de son impact pronostic.

Elle doit être discutée à chaque fois auprès d'équipes spécialisées. La dilatation ventriculaire éventuelle doit être prise en charge en urgence par ventriculocisternostomie quand elle est faisable, ou à défaut par dérivation interne ou externe.

La chirurgie visera ensuite à obtenir une exérèse la plus complète possible (facteur pronostique) sans séquelle fonctionnelle (intérêt même si l'IRM médullaire préopératoire est suspecte ou carrément pathologique).

- A l'étage sus tentorielle, elle est fréquemment macroscopiquement complète dans les tumeurs des ventricules latéraux, difficile dans les lésions du IIIème ventricule et des lésions paraventriculaires, en raison des zones fonctionnelles de voisinage. Dans ce dernier type de tumeur, l'exérèse doit être poursuivie jusqu'à la paroi ventriculaire.
- A l'étage sous tentorielle, l'insertion tumorale sur le plancher du IV ventricule constitue le facteur limitant essentiel de l'exérèse et représente une cause importante de morbi/mortalité postopératoire. L'extension latérale est également responsable de difficultés opératoires importantes

D. Bilan post-chirurgical après confirmation du diagnostic

L'IRM précoce en post opératoire doit venir compléter l'impression macroscopique pour apprécier la qualité de la chirurgie. L'exérèse est complète dans seulement 50 à 75% des cas, plus fréquente pour les lésions supratentorielles que sous-tentorielles. La mortalité péri-opératoire s'est progressivement réduite entre 2 et 10%. Elle est plus importante en cas d'exérèse complète et de lésion de la fosse postérieure

Bilan post chirurgical

IRM encéphalique post-opératoire (72h) :

- A la recherche d'un éventuel résidu postopératoire

IRM spinale et cervico dorso lombaire allant jusqu'au cul de sac si non réalisée en pré-chirurgical

- A la recherche de métastase léptoméningée/médullaire
- (afin d'éviter les faux positifs : avant la PL et >14 jours après le geste chirurgical (coupes axiales si besoin))

Cytologie du LCR

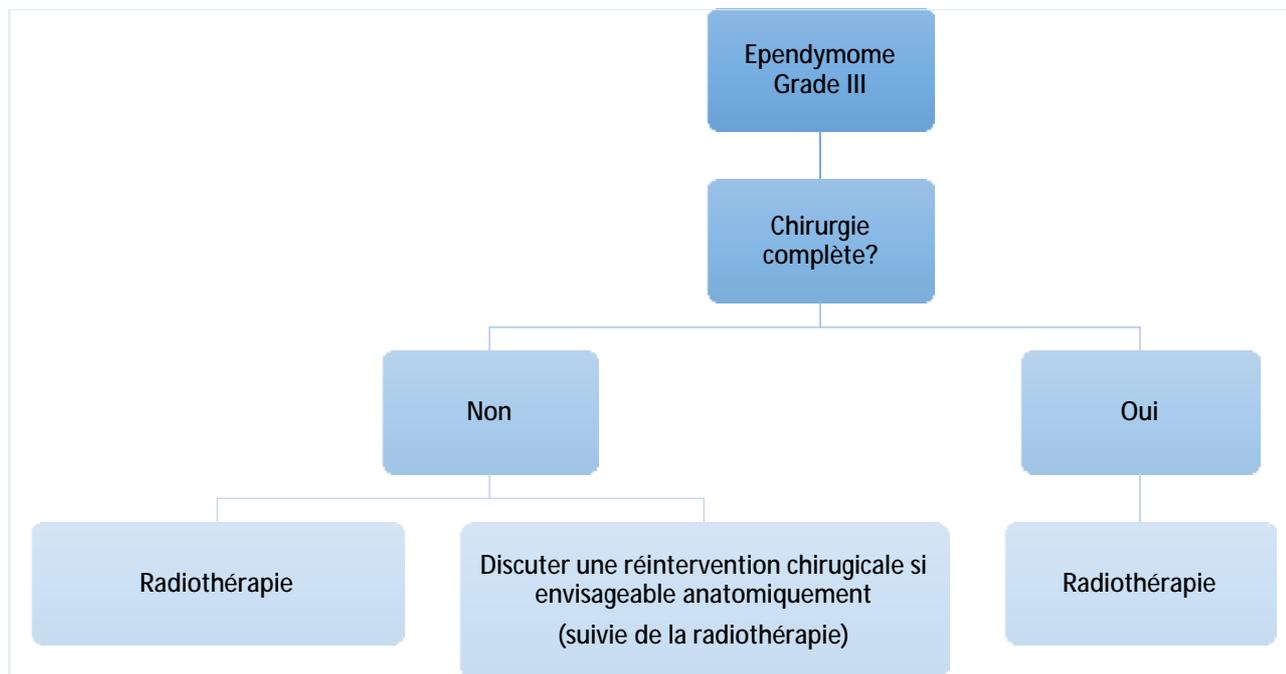
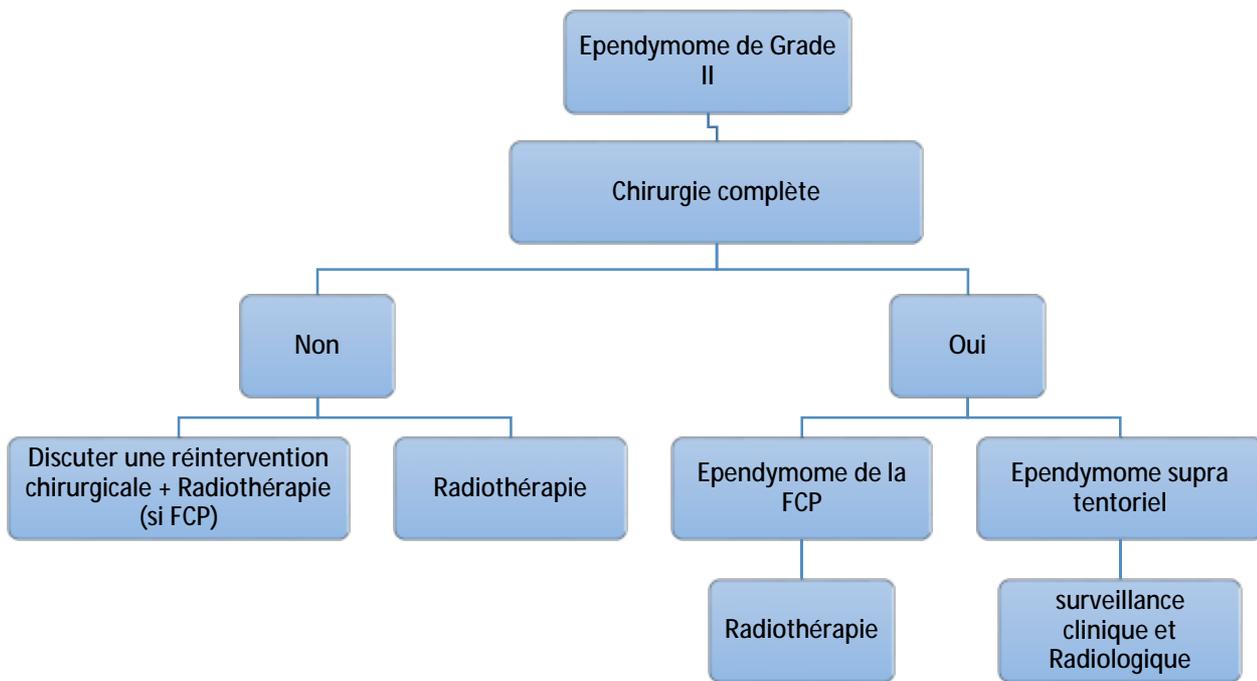
- 7 à 14 jours après le geste afin d'éviter les faux positifs)

Pas de bilan systématique (orienté par les données cliniques)

E. Le traitement adjuvant

Le traitement adjuvant repose essentiellement sur la radiothérapie, la chimiothérapie n'ayant pas montré de bénéfice à ce jour sur la survie des patients. L'irradiation concernait jusque dans les années 1990 tout l'axe craniospinal à 36 Gy avec une toxicité non négligeable chez des patients jeunes. Il a été montré depuis qu'une radiothérapie localisée à la fosse postérieure, puis au lit tumoral seul ne compromettait ni la survie sans progression ni la survie globale des patients atteints d'épendymome non métastatique

Les indications de la Radiothérapie :



III. La radiothérapie des Ependymomes

A. Les examens utiles pour préparer la radiothérapie

1. L'observation Médicale

a. Interrogatoire

✓ Antécédents pathologiques et facteurs de risque.

- Rechercher les antécédents pathologiques personnels et familiaux,

✓ Traitement antérieur : chirurgie

Il faut préciser : date, technique, qualité de résection, traitement de l'hydrocéphalie, suites opératoires.

b. L'examen clinique complet avec un examen neurologique

c. Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension tumorale (scanographie, IRM avec séquence T1 sans et avec injection de gadolinium, T2 et Flair...). Ces données doivent être récentes.

d. Bilan biologique récent.

e. Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur et, en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti du compte rendu anatomopathologique, sauf contre-indication.

f. Le stade tumoral.

g. Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

B. Choix des volumes et des doses

1. Définition des volumes à irradier

Tableau : Définition des volumes cibles

Volumes cibles	Définition et description
GTV1	le lit opératoire + tout résidu tumoral. Alors que l'IRM est cruciale pour la détermination du lit opératoire et le résidu tumoral, IRM pré-opératoire est utile pour mieux préciser le siège initial de la tumeur, pour mieux délimiter le lit opératoire
CTV1	GTV + 1-1,5cm selon le Grade Histologique
GTV2	Résidus tumoral
CTV2	GTV2 + 5-10mm selon le type histologique La partie débordant vers le bas le foramen de Magnum n'est pas inclus pour respecter la tolérance de la moelle épinière cervicale
PTV (1 ou 2)	CTV (1 ou 2) + 3 à 5mm

2. Prescription des doses aux points ICRU et aux différents volumes, fractionnement et Etalement (Accord fort)

a. Traitement des formes localisées

Dans les formes localisées, une chirurgie d'exérèse la plus complète possible doit être réalisée.

La radiothérapie cérébrospinale n'est plus de mise, mais est focalisée sur le volume tumoral initial.

▼ Dose :

La dose est de 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy (PTV1), avec un complément de 5,4 à 6 Gy sur le volume résiduel post-op (PTV2).

Si récurrence : discuter ré-intervention ou radiothérapie stéréotaxique avec chimiothérapie ou soins palliatifs en fonction de la clinique.

b. Traitement des formes métastatiques

La présence de cellules dans le LCR avec métastases intracrâniennes et/ou spinales d'emblée est un facteur de mauvais pronostic.

Pour ceci, Une radiothérapie crânio-spinale (30 à 36Gy) est envisagée avec Boost sur la maladie macroscopique

- de 54 à 60Gy pour les lésions cérébrales
- et 45Gy pour les lésions médullaires)

Pour les formes métastatiques spinales, la technique de radiothérapie cérébrospinale est identique à celle du [médulloblastome](#).

C. Détermine les organes à risque (OAR) et leurs contraintes de dose
(voir annexe et chapitre contraintes aux organes à risque)

Ces niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient, après information et accord de la famille. Ils doivent être appliqués en intégrant les comorbidités présentées par le patient et les traitements associés qui peuvent majorer le risque de complication.

- L'encéphale
- Tronc cérébral
- Moelle épinière
- Le chiasma optique
- La Retine
- Le cristalin
- L'oreille interne
- Glande lacrymale

D. Techniques de traitement

Le médecin doit mettre en confiance l'enfant

doit informer les parents de l'enfant sur :

- ü Les propositions thérapeutiques possibles, en lui exposant les bénéfices et les risques .
- ü Les effets secondaires prévisibles précoces et tardifs
- ü Le programme personnalisé de soins, en décrivant les différentes étapes et la durée du traitement.
- ü La possibilité d'avoir recours à une sédation quotidienne
- ü De la nécessité de ne pas interrompre la radiothérapie malgré les effets indésirables
- ü Intérêt de la surveillance hebdomadaire en cours de traitement

La principale technique de traitement est la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).

- Choix de la position de traitement et immobilisation
 - Définition de la position de traitement : décubitus dorsal, Alignement du patient par les lasers de positionnement,
 - Contention : Mise en place du masque de contention thermoformé, puis matérialisation des points de centrage par des billes de plomb
- Acquisition des données anatomiques :
 - Scanographie, éventuellement avec injection.
 - Épaisseur de coupes de 3 mm recommandée. Format DICOM compatible avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie
 - Acquisition de la totalité des volumes d'intérêt.
 - Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère

- tridimensionnel matérialisé sur le patient ou sur la contention ;
- Fusion souhaitée avec d'autres imageries diagnostiques.
- Transfert des données sur une console de contourage.
- Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité.
- Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation
 - Choix de l'énergie des photons : 4 à 10 MV.
 - Protection des OAR par collimateur multilame : utilisation de la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS.
 - Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
 - Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.
- Etude dosimétrique et représentation graphique des doses
 - Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.
 - Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.
 - Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.
 - Validation et visa du plan de traitement, conjoints par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.
 - Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres ;

E. Déroulement et contrôle du traitement

- 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 préparation 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 :
 - Le bon positionnement du patient et de l'isocentre est habituellement vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, 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
 - 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 (trices) (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.

F. Assurance qualité

1. Surveillance en cours de traitement

La surveillance du patient en cours de radiothérapie fait l'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.

2. 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 concomitante.

G. Place des nouvelles techniques de radiothérapie (voir chapitre nouvelles techniques)

H. Suivi post-thérapeutique

1. Objectifs :

- Déceler les récurrences précoces
- Rechercher les 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 : 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 (Annexe 1).

3. Complications tardives de la radiothérapie (voir chapitre contrainte aux organes à risque)

**Gliomes du tronc cérébral de
l'enfant**

PLAN

II. Introduction.....	58
III. Généralités	58
A. Les formes diffuses infiltrantes du pont	58
B. Les formes focales	59
C. L'approche chirurgicale	60
IV. La Radiothérapie.....	60
A. Examens utiles pour préparer la radiothérapie	60
B. Choix des volumes et des doses	61
C. Techniques de traitement	62
D. Déroulement et contrôle du traitement	64
E. Assurance qualité.....	65
1. Surveillance en cours de traitement.....	65
2. Compte rendu de fin de traitement	66
F. Suivi post thérapeutique.....	66
1. Objectif	66
2. Rythme et moyens	66
3. Complications tardives de la radiothérapie.....	67

I. Introduction

Le gliome du tronc cérébral représente 10 à 20% des tumeurs cérébrales de l'enfant et 20 à 25% des tumeurs infratentorielles. Il y a 2 types de présentations en IRM, de pronostic différents: diffuse (la plus fréquente) et focale (de meilleur pronostic).

Le diagnostic de gliome malin repose sur l'analyse histologique de la pièce d'exérèse lorsque la tumeur est au moins en partie résécable ou sur une ou des biopsies chirurgicales ou stéréotaxiques. Cependant, dans le cas de tumeurs infiltrantes du tronc cérébral, il est classique de poser le diagnostic de gliome malin sur un aspect typique d'imagerie en résonance magnétique (IRM) chez un enfant présentant des signes neurologiques évocateurs.

II. Généralités

A. Les formes diffuses infiltrantes du pont

a. Mode d'expression clinique

Représentent 60 à 80 % des cas, observées dans 75 % des cas avant 10 ans. Le pronostic est très mauvais, l'espérance de vie n'excédant pas 1 an.

Le délai entre les 1ers symptômes et le diagnostic est habituellement court, de l'ordre d'1 mois.

Les signes cliniques associent une atteinte des nerfs crâniens, surtout VI et VII, un syndrome pyramidal et une ataxie. Il s'agit en général de gliomes fibrillaires de grade 2, mais les tumeurs sont rarement biopsiées en raison des risques de complications.

b. Le Bilan radiologiques

Au scanner : ces lésions sont difficiles à voir, détectées uniquement par l'effet de masse qu'elles provoquent sur le quatrième ventricule.

En IRM, il s'agit d'une volumineuse lésion infiltrante du pont qui peut s'étendre verticalement et dans le cervelet, et vers l'avant en enserrant le tronc basilaire. Elle apparaît hypo- iso-intense T1, hyperintense en T2 et FLAIR, et ne se rehausse pas ou peu, avec un ADC (coefficient de diffusion apparent) élevé. La transformation en grade plus élevé (3 et 4) se traduit par l'apparition d'une prise de contraste, d'une hémorragie, d'une zone d'ADC abaissé, de rCBV élevé ou en SRM par l'augmentation de la Choline et l'apparition de lipides.

La confirmation anatomopathologique est, dans ce contexte, considérée comme peu utile car elle ne modifie que très rarement la prise en charge thérapeutique. Par ailleurs, elle nécessite un geste biopsique dont l'innocuité est controversée et qui est essentiellement réalisé en cas de recherche d'une cible thérapeutique en rapport avec la possibilité d'une thérapie moléculaire ciblée.

B. Les formes focales

Se situent au niveau du mésencéphale, du bulbe ou de la jonction bulbomédullaire. Il s'agit le plus souvent de tumeurs de bas grade (astrocytome pilocytique ou gangliogliome), d'aspect identique aux autres localisations. Elles peuvent être intrinsèques, ou exophitiques dorsales (au sein du quatrième ventricule ou des citernes péri-médullaires) ou antérolatérales. La chirurgie est souvent partielle, mais le pronostic reste bon.

C. L'approche chirurgicale

La chirurgie peut être recommandée dans le traitement des gliomes du tronc cérébral, toutefois son rôle est déterminé par la localisation de la tumeur.

La chirurgie est le traitement de choix des tumeurs focales exophytiques, chirurgicalement accessible, et les tumeur cervico-médullaire. Toutefois la chirurgie n'a aucun rôle dans la prise en charge des formes intrinsèque diffuse en raison du caractère très infiltrant de la lésion en zone éloquente, et ne peut en aucun cas être complète. Et les biopsies ne sont plus nécessaires.

III. La radiothérapie

La radiothérapie est le traitement de choix des gliomes du tronc cérébral vu la place limité de la chirurgie dans les formes diffuses. L'amélioration neurologique est prévue chez environ 80% des patients après la radiothérapie mais la survie globale est souvent décevante et reste inférieur à 2ans après traitement.

A. Examens utiles pour préparer la radiothérapie

Le dossier du patient comprend habituellement :

- L'observation médicale :
 - Interrogatoire:
 - § antécédents médicaux, comorbidités
 - § habitudes (alcool, tabac....)
 - § histoire de la maladie
 - § traitements en cours.
 - § Examen clinique complet, avec examen neurologique.
- Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser

l'extension tumorale (scanographie, 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 prélèvements biopsiques de la tumeur et, en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti du compte rendu anatomopathologique, sauf contre-indication.
- Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

B. Choix des volumes et des doses :

- Définit les volumes à irradier

GTV (Gross Tumor Volume) : Le volume tumoral macroscopique est représenté par les anomalies T2/FLAIR

CTV (Clinical Target Volume) : correspond au GTV auquel on a ajouté une marge pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie. Ce volume est adapté pour chaque patient en fonction de la situation particulière de la tumeur par rapport aux organes à risque (OAR) et aux structures voisines et en tenant compte des voies d'extension possibles et des barrières anatomiques (standard).

à volume cible anatomoclinique est le volume tumoral macroscopique plus une marge de 1,5 à 2 cm

PTV : (Planning Target Volume) correspond au CTV auquel on ajoute une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement (standard). Il est de l'ordre de 3 à 5 mm,

Volumes cible	Description
GTV	Les anomalies T2/FLAIR
CTV	GTV+ 1,5 à 2cm
PTV	3 à 5mm

- Prescrit les doses aux points ICRU et aux différents volumes, décide du fractionnement et de la durée du traitement (Accord fort)
 - Doses habituelles : de 54 à 60 Gy
 - Fractionnement et étalement habituels :
 - ü 1,8 Gy par séance.
 - ü 5 séances par semaine.
- Détermine les organes à risque (OAR) et leurs contraintes de dose.

Ces niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient, après information et accord de celui-ci. Ils doivent être appliqués en intégrant les comorbidités présentées par le patient et les traitements associés qui peuvent majorer le risque de complication.

C. Technique de traitement

Le médecin doit mettre en confiance l'enfant

doit informer les parents de l'enfant sur :

- ü Les propositions thérapeutiques possibles, en lui exposant les bénéfices et les risques .
- ü Les effets secondaires prévisibles précoces et tardifs
- ü Le programme personnalisé de soins, en décrivant les différentes étapes et la durée du traitement.
- ü La possibilité d'avoir recours à une sédation quotidienne
- ü De la nécessité de ne pas interrompre la radiothérapie malgré les effets indésirables
- ü Intérêt de la surveillance hebdomadaire en cours de traitement

La principale technique de traitement est la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).

- Choix de la position de traitement et immobilisation
 - Définition de la position de traitement : décubitus dorsal, Alignement du patient par les lasers de positionnement,
 - Contention : Mise en place du masque de contention thermoformé, puis matérialisation des points de centrage par des billes de plomb
- Acquisition des données anatomiques :
 - Scanographie, éventuellement avec injection.
 - Épaisseur de coupes de 3 mm recommandée. Format DICOM compatible avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie
 - Acquisition de la totalité des volumes d'intérêt.
 - Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient ou sur la contention ;
 - Fusion souhaitée avec d'autres imageries diagnostiques.
- Transfert des données sur une console de contourage.
- Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité.
- Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation
 - Choix de l'énergie des photons : 4 à 10 MV.
 - Protection des OAR par collimateur multilame : utilisation de la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS.
 - Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
 - Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.

- Etude dosimétrique et représentation graphique des doses
 - Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.
 - Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.
 - Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.
 - Validation et visa du plan de traitement, conjoints par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.
 - Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

D. Déroulement et contrôle du traitement

- 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 préparation 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 :
 - Le bon positionnement du patient et de l'isocentre est habituellement vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, 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
- Délivrance du traitement :
 - Surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs (trices) (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.

E. Assurance qualité

1. Surveillance en cours de traitement

La surveillance du patient en cours de radiothérapie fait l'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.

2. 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 concomitante.

F. Suivi post-thérapeutique

1. Objectifs :

- Déceler les récurrences précoces
- Rechercher les 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 : Neurologique, MMS (le mini mental state) et un examen général complet

- IRM cérébrale : 3 – 4 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.
 - les critères de réponse aux traitements doivent être appréciés selon les Critères clinico-radiologiques de RANO (Annexe3 page 69).
3. Complications tardives de la radiothérapie (voir chapitre contraintes aux organes à risque) Nouvelles techniques de radiothérapie (voir chapitre nouvelles techniques)

Annexe 1 : classification de Chang

tumeur	Taille/extension	Métastase	
T1	Tumeur < 3 cm de diamètre	M0	Pas d'évidence de métastase sous-arachnoidienne ou hématogène ☒
T2	1. Tumeur > 3 cm de diamètre avec envahissement d'une structure adjacente locale ou un comblement partiel du quatrième ventricule ☒	M1	Envahissement méningé à l'examen du LCR
T3a	2. Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant le quatrième ventricule avec une extension au niveau de l'aqueduc ☒ de Sylvius, du foramen de Magendie ou du foramen de Luschka entraînant ainsi une hydrocéphalie marquée	M2	Dépôts nodulaire (s) sous arachnoidien(s) au niveau du cervelet, des hémisphères ou dans le quatrième ventricule ou dans les ventricules latéraux
T3b	3. Tumeur issue du plancher du 4ième ventricule ou du tronc cérébral comblant le quatrième ventricule ☒	M3	Envahissement méningé sous arachnoidien au niveau spinal
T4	Tumeur envahissant localement au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au troisième ventricule ou envahissant le tronc cérébral ou envahissant la moelle cervicale supérieure	M4	Métastases en dehors du système nerveux central

Annexe 2 : Protocole de la RCC dans le médulloblastome

- Ø Vincristine hebdomadaire: 1,5mg/m² maximum 2mg □
- Ø Bilan à réaliser avant chaque cure: NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique complet □

La toxicité de la vincristine est:

- Ø toxicité neurologique : neuropathies périphériques, atteinte du système neuro-végétatif, crises convulsives, atteinte des paires crâniennes □
- Ø toxicité gastro-intestinale : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, mucite, hypersensibilité.
- Ø anémie, leucopénie, thrombopénie □
- Ø En cas d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'élévation de la bilirubine conjuguée d'une valeur supérieure ou égale à 10 fois la normale, la dose de vincristine doit être diminuée de 50% □
- Ø En cas de neutropénie il faut décaler la cure d'une semaine. □

Annexe 2: Critères de RANO

Réponse	Critères cliniques	Critères IRM	commentaires
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration ou stabilité clinique • Sevrage complet des corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> • Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste pdt 4 semaines • Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR • Pas de nouvelles lésions 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration ou stabilité clinique • Dose stable ou diminuée des corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de 50% ou + de la somme des produits des diamètres des lésions prenant le contraste • Pas de nouvelle lésion • Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients n'ayant que des lésions mesurables persistantes ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Stabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de réponse complète, partielle ou de progression • Dose stable ou diminuée des corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR 	
Progression	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur • Augmentation de la dose des corticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de 25% ou + de la somme des produits des diamètres des lésions prenant le contraste • Pas de nouvelle lésion • Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité (irradiation, démyélinisation, AVC, infection, ect..) • Toutes nouvelles lésions mesurables et non mesurables • Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique 	

Annexe 3 : Contraintes de doses généralement admises en radiothérapie pédiatrique pour un fractionnement classique (1,8 à 2 Gy/j) (selon le guide des procédures de radiothérapie externe 2007)

Structures	Dose	Conséquences
Articulation temporo-mandibulaire	$D_{\max} < 20 \text{ Gy}$	Trismus
Cerveau	$V_{45} < 100 \%$ $V_{50} < 66 \%$ $V_{60} < 33 \%$	Nécrose Troubles cognitifs
Chiasma	$D_{\max} < 52 \text{ Gy}$ $V_{50} < 100 \%$	Cécité
Cœur	$V_{45} < 66 \%$ $V_{60} < 30 \%$	
Cristallin	$V_{10} < 100 \%$	Cataracte
Foie en totalité	$D_{\max} < 20 \text{ Gy}$	Insuffisance hépatique
Hypophyse	$V_{40} < 100 \%$ $D_{\max} < 55 \text{ Gy}$	Troubles endocriniens
Intestin grêle	$V_{45} < 100 \%$	
Moelle épinière	$D_{\max} < 45 \text{ Gy}$	Myélite
Nerf optique	$D_{\max} < 50 \text{ Gy}$	Cécité
Oreille intérieur/extérieur	$V_{50} < 100 \%$	Otite/surdité
Ovaire	$D_{\max} < 5 \text{ Gy}$	Troubles hormonaux
Parotide bilatérale	$D_{\max} < 30 \text{ Gy}$ $V_{15} < 65 \%$ $V_{45} < 25 \%$	Asialie
Peau	$D_{\max} < 35 \text{ Gy}$	Télangiectasie/épilation
Poumon droit + gauche	$V_{20} < 30 \%$ $V_{30} < 20 \%$	
Rein droit ou gauche	$V_{50} < 33 \%$ $V_{30} < 66 \%$	Insuffisance rénale
Rein unique	$D_{\max} < 12 \text{ Gy}$ $V_{20} < 20 \%$	Insuffisance rénale
Rétine	$D_{\max} < 40 \text{ Gy}$	Cécité
Testicule	$D_{\max} < 5 \text{ Gy}$	Stérilité
Tronc cérébral	$D_{\max} < 54 \text{ Gy}$	Nécrose
Utérus	$D_{\max} < 10 \text{ Gy}$	Stérilité

Maladie de Hodgkin de l'enfant

PLAN :

I. Introduction.....	74
II. Généralités	74
III. Examens utiles pour préparer la radiothérapie.....	76
IV. Choix des volumes et des doses.....	81
1. IFRT	81
2. INRT.....	86
3. Prescription des doses.....	90
V. Techniques de traitement	90
VI. Déroulement et contrôle du traitement	93
VII. Assurance qualité	95
VIII. Place Nouvelles techniques de radiothérapie	97
IX. Suivi post-thérapeutique	97

I. Introduction

Le lymphome hodgkinien est un cancer relativement peu fréquent. Représente environ 0,5 à 1 % de l'ensemble des cancers et 10 à 15% de l'ensemble des lymphomes.

Le lymphome hodgkinien survient principalement chez les jeunes adultes, dans la majorité des cas entre 20 et 30 ans, et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Il peut également atteindre les enfants et les adolescents (il est exceptionnel avant l'âge de 5 ans).

La prise en charge de cette lymphopathie a connu de profondes évolutions conceptuelles avec le temps, permettant actuellement d'obtenir une guérison dans 75 à 80 % des cas tous stades confondus, et dans plus de 90 % des cas de formes localisées. Si initialement le traitement consistait quel que soit le stade en une irradiation extensive (lymphoïde totale ou subtotale) exclusive, la place de la radiothérapie dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin a évolué avec le temps, et reste aujourd'hui encore une des pierres angulaires du traitement.

II. Généralités

1. Le tableau clinique

Le tableau clinique caractéristique est l'apparition, chez un enfant ou un adulte jeune, d'adénomégalies périphériques (le plus fréquemment dans le territoire cervico-sus-claviculaire) ou médiastinales, généralement de façon asymptomatique mais parfois dans un contexte d'altération de l'état général. Le diagnostic de lymphome de Hodgkin est histologique et repose sur une biopsie-exérèse ganglionnaire.

2. Entités anatomo-pathologiques [27]

Le lymphome de Hodgkin est une prolifération maligne lymphoïde B ganglionnaire. Le lymphome de Hodgkin se distingue des autres lymphomes par la présence de cellules géantes basophiles à noyaux polylobés et multinucléolés, appelées cellules de Reed-Sternberg, au sein d'un infiltrat inflammatoire réactionnel polymorphe. On distingue plusieurs variantes cytologiques de lymphome de Hodgkin, selon l'architecture ganglionnaire et le type d'infiltrat réactionnel :

- la forme classique scléronodulaire qui est la plus fréquentes (60 à 80 %),
- la forme dite à cellularité mixte (20 à 30 %),
- la forme dite riche en lymphocytes (≤ 5 %),
- la forme dite à déplétion lymphocytaire (< 1 %).

Chacune de ces variantes correspond à une entité anatomo-clinique particulière avec une épidémiologie et un pronostic qui lui sont propres.

3. Bilan d'extension

Une fois le diagnostic de la maladie établi, un examen clinique minutieux ainsi qu'un bilan para-clinique complet, doivent être réalisés au plus vite afin de déterminer l'extension précise de la maladie.

L'objectif étant de définir le pronostic individuel de la maladie pour proposer une stratégie de traitement adaptée.

III. Examens utiles pour préparer la radiothérapie

Le dossier du patient comprend habituellement :

1. Bilan clinique

- antécédents médicaux, comorbidités
- Age
- Score de lansky (annexe 1)
- Poids actuel
- Signe généraux d'évolutivité
 - Perte de poids (Vérification de l'état nutritionnel)
 - Fièvre
 - Sueurs nocturnes
- Palpation des aires ganglionnaires périphériques
 - Ø Consigner les résultats sous la forme d'un schéma daté en rapportant la taille des adénopathies éventuellement retrouvées
- Palpation de l'abdomen à la recherche d'une organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie) et/ou d'une masse intra-abdominale
- Examen ORL avec inspection des amygdales de l'anneau de Waldeyer
- et, dans le cas d'un lymphome avec envahissement cervico-facial, un examen dentaire, complété par une mise en état et une fluoration dentaire.

2. Bilan paraclinique

- Bilan sanguin (récent)
 - § Numération Formule Sanguine
 - § Bilan inflammatoire : VS, CRP, fibrinogénémie

§ Ionogramme sanguin avec Calcémie o Albuminémie – Protidémie o Fonction rénale: Urémie, Créatinémie

§ Bilan hépatique complet

§ LDH

§ TSH-T4L en cas d'irradiation cervicale envisagée

§ Sérologie VIH, VHB, VHC

- Biopsie ostéo-médullaire
- Radiographie pulmonaire avec calcul de l'index médiastino- thoracique
- Scanographie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection intra-veineuse de produit de contraste
- TEP-Scan au 18-FDG (à réaliser en position de traitement si disponible)
- Électro-cardiogramme et Echographie cardiaque
- IRM du rachis en cas de point d'appel

3. Le compte rendu anatomopathologique.

4. Le stade selon la classification d'Ann Arbor, avec description des aires ganglionnaires et des organes, si possible avec un schéma daté figurant les aires ganglionnaires et les organes envahis.

5. Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

6. Classifications

6.1. Classification de Ann Arbor modifiée (annexe 1)

6.2. Classifications pronostiques

On distingue en premier lieu les formes dites localisées (stades I et II de Ann Arbor) et les formes dites disséminées ou étendues (stades III et IV de Ann Arbor). Ensuite, au sein de chacune de ces deux grandes formes distinctes, il a été défini différents sous-groupes de patients afin d'affiner encore le pronostic. En effet, au sein des formes localisées, le score de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (Tableau 2) permet, à partir de cinq items, de définir deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable). Parallèlement, au sein des formes étendues, l'IPS (International prognostic score) (Fig. 2) permet, à partir de sept items, de définir également deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable).

Tableau 1 : Groupes pronostiques de l'EORTC pour les lymphomes de Hodgkin de stade I-II. EORTC prognostic groups for stage I- II HL.

Groupe Favorable	Groupe défavorables
Si tous les critères suivants sont réunis	Si au moins un des critères suivants est présent
Age < 50 ans	Âge > 50 ans
Nombre des territoires ganglionnaires atteints < 3	Nombre de territoires ganglionnaires atteints > 3
Index médiastino-thoracique < 35 % et absence de masse bulky	Index médiastino-thoracique > 35 % et/ou présence d'une masse bulky
Présence d'un syndrome inflammatoire mais vitesse de sédimentation < 30 mm	Présence d'un syndrome inflammatoire avec vitesse de sédimentation > 30 mm
Présence de signe clinique d'évolutivité mais vitesse de sédimentation < 50 mm	Présence de signe clinique d'évolutivité avec vitesse de sédimentation > 50 mm

Facteurs pronostiques défavorables :

- Sexe masculin
- Age \geq 45ans
- Stade IV
- Albuminémie $<$ 40 g/l
- Concentration d'hémoglobine $<$ 10,5 g/dl
- Leucocytose \geq 15000/mm³
- Lymphopénie $<$ 600/mm³ (ou Taux de lymphocytes $<$ 8% des leucocytes) Si au moins 3 critères (sur les 7) sont présents, alors la maladie appartient au groupe pronostique défavorable.

Figure 1 : Score pronostique IPS pour les lymphomes de Hodgkin de stade III-IV.

7. Les indications Thérapeutique

Tableau 2 : recommandations thérapeutiques selon le stade

Stade	Recommandations
<u>Faible risque:</u> IA, IIA favorable (pas de masse bulky, pas d'extension extra ganglionnaire, $<$ 3sites)	Chimiothérapie * 2-4 cycles à IFRT 15 - 25Gy
<u>Risque intermédiaire :</u> stade I et II (Groupe Défavorable) ; IIIA	Chimiothérapie : 4-6cycles à IFRT 15 - 25 Gy
<u>Haut risque :</u> IIIB, IVA/B, IIB sélectionné avec des paramètres avancées (exp : masse bulky)	Chimiothérapie : 6 à8 cycles à IFRT 15 -25Gy

8. La chimiothérapie

La chimiothérapie prend une place prépondérante dans le traitement de MDH chez l'enfant. L'association de plusieurs drogues en cures intermittentes, marque un

grand progrès dans les résultats obtenus. Leur efficacité est plus marquée en terme de rémission complète et de survie.

Intérêt :

- Elle permet un contrôle précoce de tous les sites d'atteinte de la maladie et une régression rapide des signes cliniques d'évolutivité.
- Elle réduit les masses tumorales volumineuses.
- Elle stérilise 90% des microfoyers occultes.
- Elle permet de déceler les bons et les mauvais répondeurs.

La MDH survenant chez les très jeunes enfants (≤ 4 ans) peut être traitée par la chimiothérapie exclusive. Celle-ci doit associer des produits tenant compte de la particulière sensibilité aux effets de la chimiothérapie à cet âge. Des taux de rémission complète à 88-90% ont été rapportés.

Annexe 2 : Les protocoles de chimiothérapie utilisés chez l'enfant.

IV. Choix des volumes et des doses

Au fur et à mesure du temps, la place et les modalités de la radiothérapie dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin ont évoluées. Historiquement, les premiers cas de lymphome de Hodgkin guéris ont été obtenus par radiothérapie exclusive, en réalisant une irradiation lymphoïde (sub-) totale. Actuellement, après de multiples essais qui ont fait évoluer les concepts, le traitement de référence du lymphome de Hodgkin localisé correspond à une association de chimiothérapie et de radiothérapie. Dans le cadre de ces associations, après réalisation d'une chimiothérapie d'induction, le type de radiothérapie qui fait référence aujourd'hui est une irradiation limitée aux aires ganglionnaires initialement atteintes (Involved Field Radiotherapy ou IFRT).

1. L'IFRT

Dans le cadre de l'IFRT, il n'existe pas de définition univoque des volumes à traiter. On distingue dix aires ganglionnaires indivisibles (mais dont les limites précises ne sont pas consensuellement définies) :

- les héli-cous droit et gauche (qui comprennent chacun le creux sus-claviculaire homolatéral),
- les creux axillaires droit et gauche,
- le médiastin,
- la barre lombo-aortique,
- les aires pelviennes droite et gauche, les creux inguinaux droit et gauche.

Lorsqu'un ganglion est pathologique au niveau de l'une de ces aires ganglionnaires au moment du bilan d'extension initial, le principe de l'IFRT consiste à réaliser, à l'issue de la chimiothérapie d'induction, une irradiation de toute l'aire ganglionnaire à laquelle appartenait le ganglion pathologique. Il s'agit donc d'une

irradiation régionale, de type « classique » en deux dimensions, avec une définition des volumes à traiter qui se basent sur des repères osseux, et qui ne répond pas aux critères d'une irradiation conformationnelle.

Comme nous l'avons déjà dit, il n'existe pas de définition consensuelle précise des volumes à traiter, mais on peut retenir les principes suivants.

- Toute adénopathie cervicale et/ou du creux sus-claviculaire doit conduire à l'irradiation de l'hémi cou dans sa globalité. En cas d'atteinte sus-claviculaire isolée, il faut discuter l'irradiation associée du creux axillaire homolatéral
- Toute adénopathie axillaire doit conduire à l'irradiation de l'aisselle dans sa globalité ainsi que du creux sus-claviculaire homolatéral.
- Toute adénopathie médiastino-hilaire doit conduire à l'irradiation du médiastin dans sa globalité ainsi que de la partie médiane des deux creux sus-claviculaire.
- En cas d'atteinte médiastinale et sus-claviculaire (même unilatérale), l'irradiation doit couvrir le médiastin ainsi que les deux hémi-cous (mais de manière réduite, jusqu'à hauteur de C2-C3 ou au niveau de l'os hyoïde, afin d'épargner les glandes parotides).
- En cas d'atteinte médiastinale, sus-claviculaire et cervicale, l'irradiation doit correspondre à un mantelet complet couvrant le médiastin, les deux hémi-cous ainsi que les deux creux axillaires.
- Toute adénopathie lombo-aortique haute (au-dessus de l'espace L3-L4) et/ou du hile hépato-splénique et/ou de la rate, doit conduire à l'irradiation de la barre lombo-aortique. La rate n'est incluse dans la barre lombo-aortique et donc irradiée, que si elle est objectivement atteinte.
- Toute adénopathie lombo-aortique basse (au-dessous de L3) et/ pelvienne, doit conduire à une irradiation en Y inversé réduite comprenant la barre

lombo-aortique ainsi que les aires pelviennes droite et gauche. Les creux inguinaux ne sont irradiés, dans le cadre d'une irradiation en Y inversé complète, que si des ganglions inguinaux sont objectivement atteints. Dans ce cas, le creux inguinal initialement atteint est traité par un faisceau direct antérieur supplémentaire d'électrons (de 10 à 13 MeV), selon un champ d'irradiation dont la limite supérieure est jointive à ± 5 mm avec la limite inférieure de l'Y inversé, et dont la limite inférieure descend jusqu'à au moins 5 cm sous le bord inférieur du petit trochanter (afin de couvrir complètement le triangle de Scarpa)

Tableau 5 : résumé le limites des aires ganglionnaire en IFRT

	L'hémi cou	L'aire axillo-sus-claviculaire	L'aire médiastino-sus-claviculaire	Les limites du Y inversé
En haut	ligne passant 1 à 2 cm au-dessus de l'extrémité inférieure de l'apophyse mastoïde (épargner le conduit auditif externe), à la moitié de la branche montante de la mandibule, et par la pointe du menton	ligne horizontale passant par C5-C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde	ligne horizontale passant par C5-C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde.	interligne T10-T11.
En bas	ligne horizontale passant 2 cm sous le pied de l'extrémité interne de la clavicule.	en externe : ligne horizontale passant par la pointe de l'omoplate, au niveau de l'arc moyen de la sixième côte en interne : 1 à 2 cm sous bord inférieur de la clavicule.	sur les côtés : 1 à 2 cm sous le bord inférieur de la clavicule au centre : classiquement au niveau de l'interligne T10-T11. deux à trois cm sous le niveau le plus bas de l'atteinte ganglionnaire initiale ou cinq cm sous le résidu après la CMT (pour protéger le cœur et ses annexes au maximum.)	ligne oblique en haut et en dehors partant, de part et d'autre du cache centro-pelvien, depuis le bord interne du trou obturateur jusqu'à un point situé 1 à 2 cm en haut et en dehors du toit du cotyle. A noter que le cache centro-pelvien remonte lui jusqu'à une ligne horizontale passant par l'interligne S3-S4.
En dehors	ligne verticale passant à l'union des deux tiers internes et du tiers externe de la clavicule.	ligne passant en haut par l'articulation acromio-claviculaire puis qui longe vers le bas le bord médial de l'humérus.	<ul style="list-style-type: none"> • au niveau du médiastin : 1 à 2 cm en dehors de la silhouette médiastino-hilaire après chimiothérapie : en haut : ligne verticale passant à l'union des deux-tiers interne et du tiers externe de la clavicule. 	ligne verticale passant 1 à 2 cm au delà des apophyses transverses de part et d'autre du rachis (en tenant compte d'éventuels résidus après la chimiothérapie) jusqu'à hauteur de L4, puis selon une ligne oblique en bas et en dehors vers un point situé 1 à 2cm en haut et en dehors du toit du cotyle.
En dedans	dépend de l'atteinte ganglionnaire. <ul style="list-style-type: none"> • <u>En l'absence d'adénopathie cervicale médiane et/ou sus-claviculaire</u> : à ligne verticale passant par le bord homolatéral du rachis cervical. • <u>En cas d'adénopathie cervicale proche de la ligne médiane et/ou d'adénopathie sus-claviculaire</u>, à passe par l'extrémité des apophyses transverses controlatérales pour englober la totalité des corps vertébraux du rachis cervical. 	<u>au niveau du thorax</u> : ligne convexe en dehors qui suit la paroi thoracique, 1 cm en dedans du gril costal <u>au niveau cervical</u> : dépend de l'atteinte ganglionnaire. <ul style="list-style-type: none"> • <u>En l'absence d'adénopathie sus-claviculaire</u>, à ligne verticale passant par le bord homolatéral du rachis. • <u>En cas d'adénopathie sus-claviculaire</u>, à passe par l'extrémité des apophyses transverses controlatérales pour englober la totalité des corps vertébraux . 		

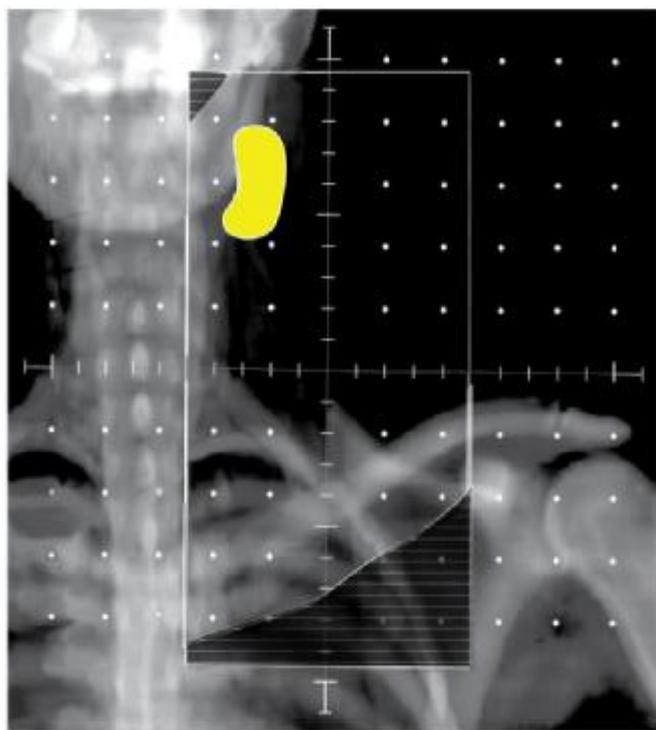


Image 1 : irradiation de l'hémi cou

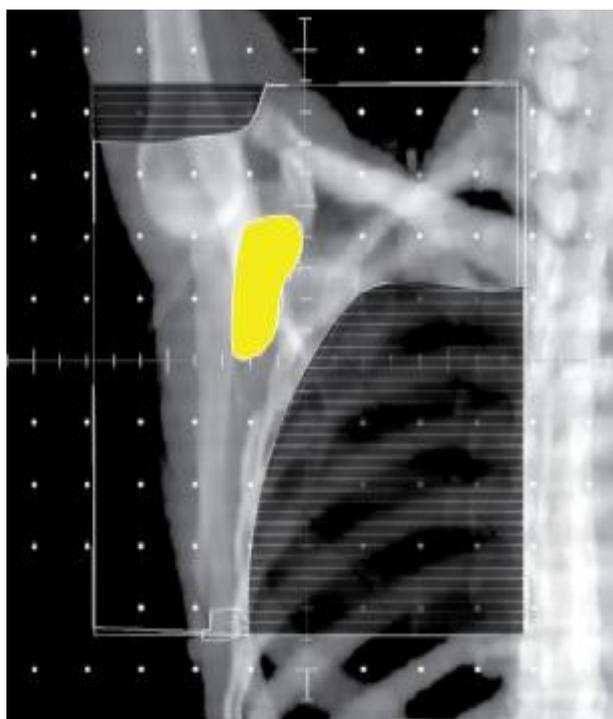


Image 2: L'aire axillo-sus claviculaire

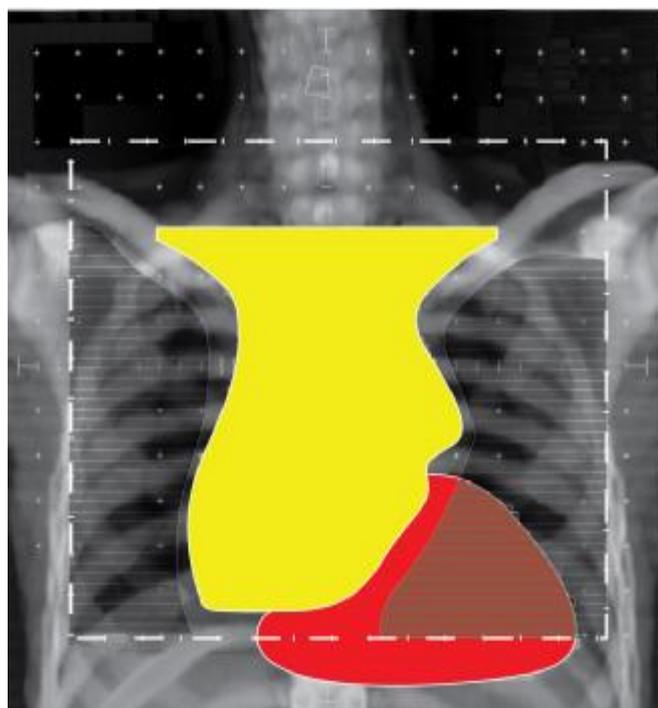


Image 3: L'aire médiastino-sus-claviculaire

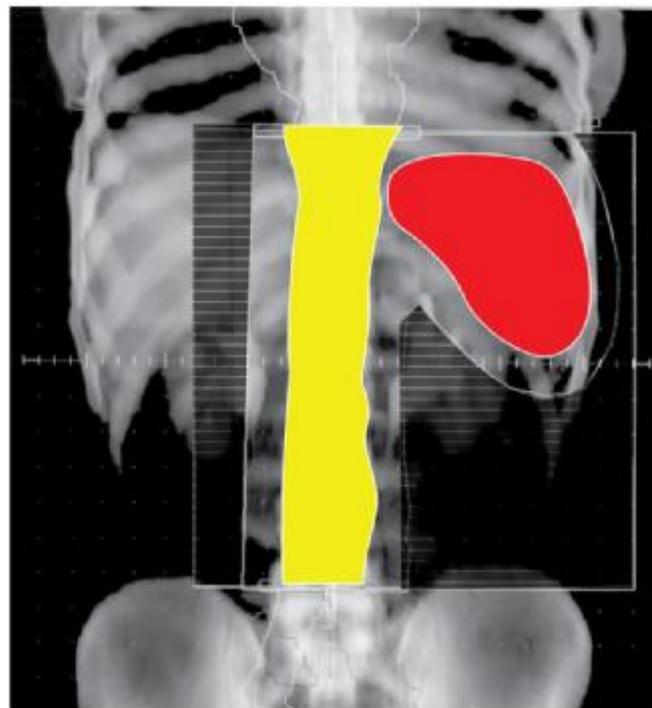


Image 4: La barre lombo-aortique (la rate n'est incluse que si elle est objectivement atteinte)

2. INRT Involved-Node Radiotherapy :

Les patients avec un stade précoce de la maladie de Hodgkin traités par chimiothérapie seule récidive plus fréquemment au niveau des ganglions initialement atteints. C'est pour cette raison un effort à été fourni pour réduire la taille des faisceaux de traitement. L'EORTC-GELA (Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte) a récemment introduit le concept de la radiothérapie des ganglions initialement atteint (INRT).

Cependant, l'irradiation des ganglions initialement atteints (*Involved node radiotherapy ou INRT*) ne peut être réalisée en l'absence d'une TEP/TDM faite en pré-chimiothérapie. Cette modalité d'imagerie est la seule décrite à pouvoir assurer une meilleure précision pour la définition des volumes cibles.

a. Définitions et guidelines :

Pour réussir l'implémentation du concept de l'INRT quelques règles sont à respecter :

- Le patient doit être examiné par l'oncologue radiothérapeute avant la chimiothérapie
- Tous les patients doivent avoir les scanners thoraciques et cervicaux pré- et post-chimiothérapie (la région axillaire doit être clairement visible sur le scanner thoracique).
- Le scanner doit être réalisé dans la position de traitement aussi bien que la TEP TDM pré-chimiothérapie qui permet de localiser avec précision des ganglions lymphatiques atteints, non détecté auparavant.
- A chaque fois que possible les scanners doivent être évalué par un radiologue.
- Par ailleurs, le scanner simulateur, les nouvelles techniques de radiothérapie (Radiothérapie conformationnelle 3D, IMRT ou Gating respiratoire) ainsi que

les dispositifs de contention sont fortement recommandés pour une implémentation correcte de l'INRT.

Le statut de rémission après chimiothérapie doit être déterminé pour chaque ganglion lymphatique initialement atteint en utilisant exclusivement un CT scanner.

- La rémission complète (CR) : est définis comme la disparition radiologique ou clinique complète de toute maladie détectable.
- Le CRu : est définit par une réduction d'au moins 75% du volume tumoral
- Une Réponse partielle (PR) : est une réduction d'au moins 50% du volume tumoral.
- L'échec est définit par une réduction inférieur à 50% ou toute augmentation du volume tumorale.

b. La conception des faisceaux d'irradiation

Pour aboutir à un traitement de meilleurs qualité, il est fortement recommandé de:

- Réaliser les scanners pré et post chimiothérapie en position du traitement.
Les mêmes règles sont à appliqués à la TEP TDM au 18 FDG
- Faire une fusion des 2scanners pré et post-chimiothérapie permettant un recalage des images.

Tableau 6 : Détermination des volumes cibles en INRT:

	En cas de CR ou CRu	En cas de PR
GTV	-----	ganglions lymphatiques résiduels
CTV	<p>il correspond au volume des ganglions lymphatiques atteints avant chimiothérapie Les structures normales non envahies telles que les muscles les poumons, et les reins doivent être exclus.</p> <p>En cas de RCu avec un ganglion lymphatique résiduel visible, celui-ci doit être inclus dans le CTV</p> <p>A chaque fois que possible les vaisseaux sanguins doivent être exclus du CTV si les ganglions sont à distance</p>	<p>il correspond au volume initial des ganglions lymphatiques atteints avant chimiothérapie doit inclure les ganglions résiduels.</p> <p>Il faut tenir compte du déplacement des structures normales</p>
PTV	CTV + 1cm	<p>prend en compte le mouvement des organes internes et les variations de repositionnement</p> <p>PTV1 : CTV+1cm PTV 2 : GTV+1cm</p>

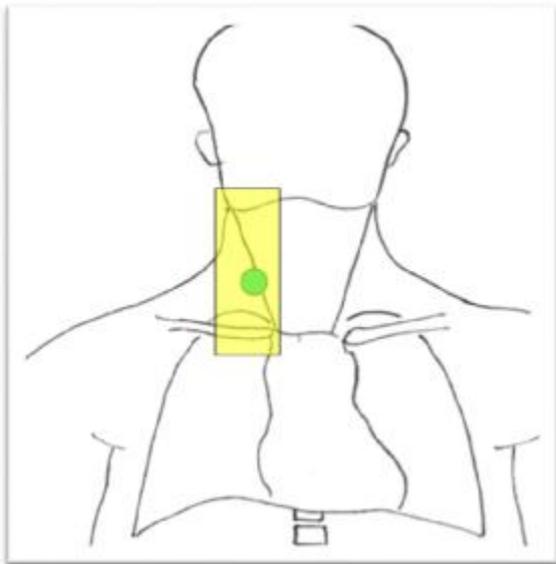


Image 5 : Volume à irradier en IFRT en cas d'ADP cervicale.

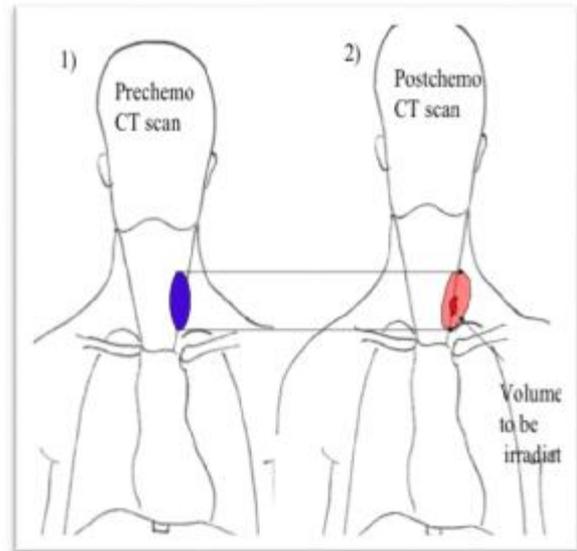


Image 6 : Volume à irradier en INRT en cas d'ADP cervicale.

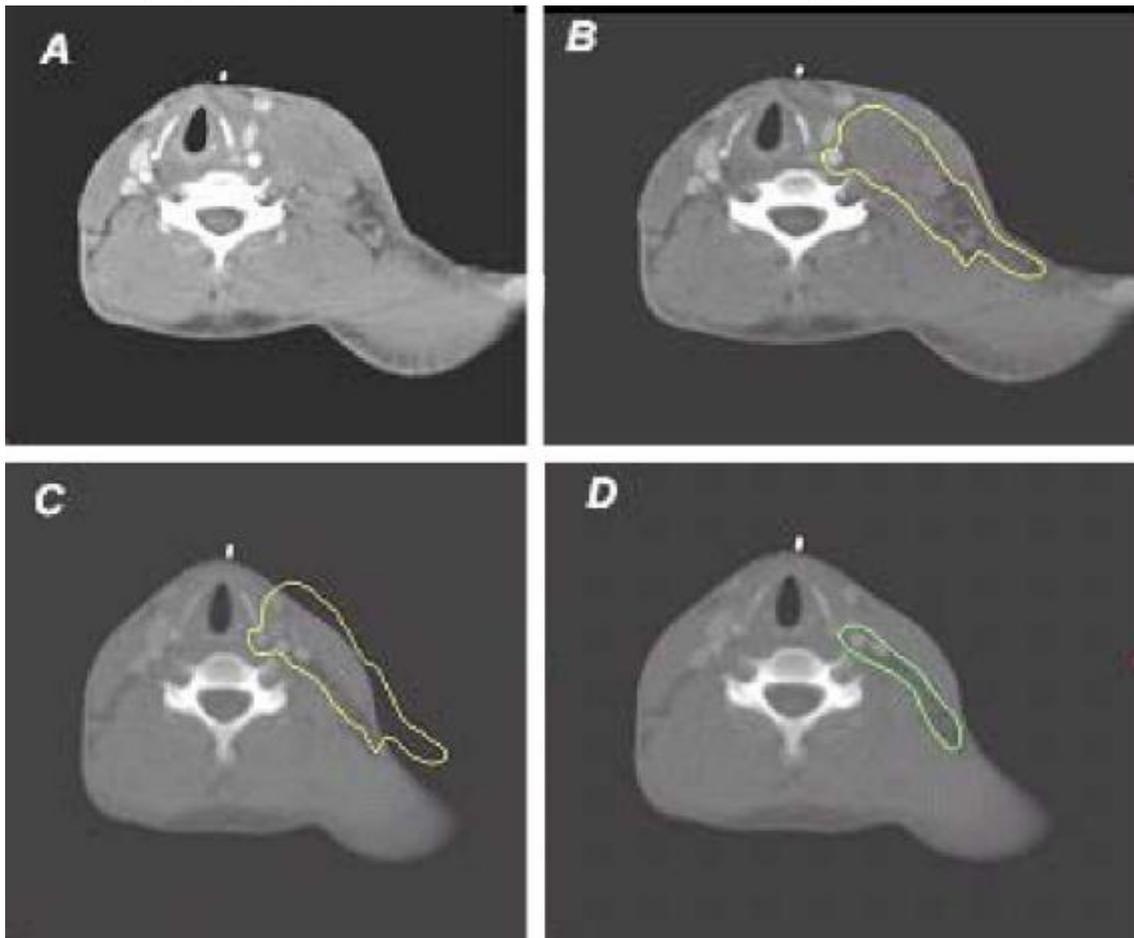


Image 7 :contourage d'une masse cervicale en rémission complète (CR) après chimiothérapie. (A) : Scanner pré-chimiothérapie. (B) contourage du volume tumoral initial (jaune). (C) : Recalage du volume initial sur le scanner post CMT (jaune). (D) Contourage adéquat du CTV en prenant en considération le volume tumoral initial. Sur le scanner post chimiothérapie (Vert)

- En cas de volumes ganglionnaires séparés, ils peuvent être englobés dans le même CTV. Cependant, si les volumes concernés sont à plus de 5 cm l'un de l'autre, ils sont traités avec des champs séparés.
- La délimitation des organes à risque dépendra de la localisation du lymphome de Hodgkin. Les OAR à contourner sont : la moelle épinière, les glandes parotides, la thyroïde, les têtes humérales, les poumons, le cœur, les seins, les reins et les ovaires.

3. Prescription des doses aux points ICRU et aux différents volumes,

- Dose habituelle : 15 à 25 Gy.
- Fractionnement et étalement habituels :
 - 1,8Gy par séance.
 - 5 séances par semaine.

V. Techniques de traitement

✓ PREPARATION DU MALADE :

Il est important de respecter certains impératifs avant de démarrer la radiothérapie:

- Un délai maximum de six semaines après la fin de la dernière cure de chimiothérapie doit être respecté.
- Absence de signes de maladie en progression.
- Réserves médullaires adéquates :
 - Taux de leucocytes $\geq 2.500/\text{mm}^3$.
 - Taux de plaquettes $\geq 80.000/\text{mm}^3$.
 - Si ces taux sont au dessous de ces valeurs, une NFS devra être réalisée une fois par semaine.
- Si une irradiation des cavités ORL est prévue, un bilan dentaire est réalisé,

incluant la réalisation d'un orthopantomogramme (OPT). La mise en place de gouttières dentaires fluorées sera prévue ultérieurement.

- Transposition ovarienne si irradiation pelvienne est prévue.
- Dosage de la thyroïdostimuline (TSH) si une irradiation cervicale est prévue.

La famille de l'enfant est informés des différents temps de préparation et de réalisation du traitement. Les personnes qui le prendront en charge lui sont présentées. Une information adaptée est fournie concernant la justification du traitement et ses effets secondaires attendus immédiats et différés.

La technique d'irradiation conformationnelle 3D est recommandée.

✓ Choix de la position de traitement et immobilisation :

- Définition de la position de traitement : Le patient est positionné en décubitus dorsal strict sur la table de traitement et la position des bras dépend de la localisation du ou des volume (s) à traiter :
 - en cas d'irradiation sus-diaphragmatique, les bras sont placés en abduction complète (au-dessus de la tête) ou en abduction incomplète (avant-bras fléchis et mains croisées sur l'abdomen à hauteur de l'ombilic),
 - tandis qu'en cas d'irradiation sous-diaphragmatique, les bras sont placés le long du corps.
- Contention : cale sous les pieds ou les genoux, matelas de contention possible, masque thermoformé en cas de localisation cervico-faciale. Matérialisation de repères (alignement, isocentre...) sur le patient et sur la contention.

✓ Acquisition des données anatomiques :

- Scanographie, éventuellement avec injection, sous réserve d'une clairance correcte de la créatinine.

- Acquisition de la totalité des volumes d'intérêt en coupes jointives de 3 à 5 mm.
- Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient ou sur la contention.
- Fusion éventuelle avec d'autres imageries diagnostiques.
- ✓ Transfert des données sur une console de contourage.
- ✓ Détermination des volumes d'intérêt : contourage GTV, CTV, PTV, OAR.
- ✓ Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation
 - Les volumes à traiter sont irradiés par deux faisceaux de photons opposés, antéro-postérieurs, délivrés tous les deux le même jour sans changement de position du patient
 - Choix de l'énergie des photons : dépend de la localisation du ou des volume (s) à traiter : photons de 4 à 6 MV pour les régions anatomiques superficielles (territoires cervicaux et axillaires) et de plus de 10 MV pour des régions anatomiques profondes (médiastin, territoires lombo-aortiques et pelviens).
 - Protection des OAR par le collimateur multilame : utilisation de la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS.
 - Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
 - Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.
- ✓ Représentation graphique des doses
 - Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.
 - Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.

ü Le PTV doit recevoir entre 95% et 107% de la dose prescrite.

ü Les contraintes de dose des OAR sont généralement respectées en raison de la dose délivrée relativement faible et doivent être maintenues aussi basses que possible

- Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.

Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.

Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

VI. Déroulement et contrôle du traitement

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 préparation 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 :
 - ü Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, 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.

- ù La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.
- ù 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.
- ù 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 :
 - ù surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs(trices) (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire)
 - ù 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.

VII. Assurance qualité

1. Surveillance en cours de traitement

La surveillance du patient en cours de radiothérapie fait l'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.

Les effets secondaires aigus de la radiothérapie dépend du siège irradié

- Au cours d'une irradiation cervicale ou axillo-sus-claviculaire : la toxicité en cours de traitement est essentiellement marquée par la survenue d'une épithéliite, mais qui reste la plupart du temps modérée compte tenu de la dose délivrée.
- Au cours d'une irradiation cervicale ou médiastino-sus-claviculaire, cette toxicité est essentiellement marquée par la survenue d'une œsophagite, mais qui reste la plupart du temps modérée compte tenu de la dose délivrée.
- Au cours d'une irradiation sous-diaphragmatique : syndrome gastro-intestinal avec des nausées ± vomissements, des coliques intestinales ainsi que des diarrhées. Néanmoins, là encore, compte tenu des doses délivrées, ces réactions restent la plupart du temps modérées et parfaitement contrôlables par des traitements symptomatiques simples et quelques conseils diététiques.

2. Compte rendu de fin de traitement

Un compte rendu de fin de traitement est rédigé et tracé dans le dossier du 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,
- la tolérance immédiate du traitement : Enregistrement des différentes toxicités aiguës.
- Ajustement et enregistrement des prises médicamenteuses
- Prévision d'une vaccination contre la grippe systématiquement et contre le pneumocoque, l'haemophilus influenza et le méningocoque si une irradiation de la rate a été réalisée.

/III. Place Nouvelles techniques de radiothérapie (voir chapitre nouvelles techniques)

IX. Suivi post-thérapeutique : Recherche des rechutes tumorales après traitement

Le suivi visant à guetter les toxicité tardives de la radiothérapie ainsi que les rechute tumorales qui est essentiellement clinique et biologique, complété éventuellement par l'imagerie, Ce suivi est adapté au pronostic

- Interrogatoire et examen clinique :
 - Recherche des symptômes B.
 - Evaluation de l'état général, palpation des aires ganglionnaires.
 - Examen de la rate et du foie.
- Examens biologiques : VS à chaque consultation.
- Imagerie :
 - Pas de suivi par TEP-TDM avec le 18F-FDG
 - Suivi par Scanner cervico-thoraco-abdomino pelvien tous les 6 mois pendant 2 ans; ensuite tous les ans jusqu'a 5 ans
- Toxicité semi-retardée : Au décours d'une irradiation médiastino-thoracique en mantelet, deux types de manifestations semi-retardées peuvent survenir :
 - Pneumopathies radio-induites : Les symptômes apparaissent en général *six à douze semaines* après la fin de l'irradiation. Ils restent généralement modérés (à type de toux, dyspnée d'effort) et sont spontanément régressifs dans la plupart des situations en quelques semaines. Dans les formes les plus graves, l'introduction précoce d'une corticothérapie peut atténuer les symptômes mais son efficacité sur d'éventuelles séquelles pulmonaires tardives (à type de fibrose rétractile) reste discutée.

La probabilité de survenue de ces pneumopathies semi-retardées est d'autant plus importante que l'irradiation médiastino-thoracique est associée à une chimiothérapie (et notamment la bléomycine). Par ailleurs, ce type de complication est également favorisé par la poursuite d'une intoxication tabagique en cours d'irradiation.

- Myélite transitoire radio-induite – Syndrome de Lhermitte : Apparition chez 5 à 20 % des patients, dans un délai de un à six mois après la fin de l'irradiation, de douleurs neuropathiques para-rachidiennes lors de la flexion du cou, à type de décharges électriques descendantes et irradiantes jusqu'aux extrémités. Ces symptômes sont attribués à une démyélinisation transitoire au niveau de la moelle épinière, liée à la mort radio-induite d'oligodendrocytes. L'évolution spontanée se fait vers une régression progressive des symptômes sur plusieurs mois, et aucun traitement spécifique n'est recommandé. Cette myélite transitoire semi-retardée semble indépendante de la dose reçue par la moelle épinière (des cas ont été décrits pour des doses inférieures à 35 Gy) et ne préjuge pas de la survenue de séquelles neurologiques tardives (tant que la dose reçue par la moelle reste strictement inférieure à 50 Gy).
- Après cinq ans la surveillance est orientée pour la recherche d'une toxicité cardiaque (Echographie avec mesure de la fonction ventriculaire gauche), thyroïdienne après irradiation cervicale (TSH), ou gonadique (voir chapitre Toxicité tardive de la Radiothérapie chez l'enfant)
- Mammographie chez la femme après irradiation médiastinale ou axillaire

Annexe 1 : Classification de Ann Arbor modifiée
--

Stade	Extension de la maladie
Stade I	Un seul territoire ganglionnaire atteint
Stade II	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints mais tous situés du même côté du diaphragme
Stade III	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints et situés des deux côtés du diaphragme.
Stade IV	Atteinte médullaire ou viscérale (d'origine hématologique)
<i>Sigle</i>	<i>Classification clinico-biologique</i>
A	Absence de signe clinique d'évolutivité
B	Présence d'au moins un des signes cliniques ((Fievre > 38°), perte de poids >10% dans les 6mois précédents ; sueurs nocturnes)
X	Présence d'une masse bulky
E	Présence d'une atteinte viscérale de contiguit

Annexe 2 : Les protocoles de chimiothérapie utilisés chez l'enfant.

Protocoles	La dose (mg/m ²)	La voie	La durée
MOPP			
Caryolysine	6	IV	J1 et J8
Oncovin = Vincristine	1,4	IV	J1 et J8
Procarbazine = Natulan	100	IV	J1 et J8
Prédnisone = Cortancyl	40	IV	J1 et J8
ABVP			
Adriamycine =	25	IV	J1 et J15
Doxorubicine	10	IV	J1 et J15
Bléomycine	6	IV	J1 et J15
Velbé = vinblastine	40	IV	J1 et J15
Prédnisone = cortancyl			
MOPP / ABV hybride			
Caryolysine	6	IV	J1
Oncovin = vincristine	1,4	IV	J1
Procarbazine = Natulan	100	IV	J1 à J7
Prédnisone = cortancyl	40	IV	J1 à J14
Adriamycine =	35	IV	J8
Doxorubicine	10	IV	J8
Bléomycine	6	IV	J8
Velbé = Vinblastine			
COPP			
Cyclophosphamide =	500	IV	J1 et J8
Endoxan	1,4	IV	J1 et J8
Oncovin = Vincristine	100	IV	J1 et J14
Procarbazine = Natulan	40	IV	J1 et J14
Prédnisone = Cortancyl			
OPPA			
Oncovin = Vincristine	1,5	IV	J1 et J8
Procarbazine = Natulan	100	IV	J1 et J15
Prédnisone = Cortancyl	60	IV	J1 et J15
Adriamycine =	40	IV	J1 et J15
Doxorubicine			
VBVP			
VP 16 = Etoposide	100	IV	J1 à J5
Bléomycine	10	IV	J1 et J8
Vebé = Vinblastine	6	IV	J1 et J8
Prédnisone = Cortancyl	40	IV	J1 et J8

Le néphroblastome

PLAN

I. Introduction.....	103
II. Généralités	103
III. Examens utiles pour préparer la radiothérapie.....	112
IV. Choix des volumes et des doses.....	113
V. Techniques de traitement	115
VI. Déroulement et contrôle du traitement	117
VII. Assurance qualité	118
VIII. Place Nouvelles techniques de radiothérapie	120
IX. Suivi post-thérapeutique	120

I. Introduction

Le néphroblastome est une Tumeur maligne embryonnaire. Elle représente environ 5 à 14 % de l'ensemble des cancers de l'enfant, c'est de loin la tumeur rénale la plus fréquente (87 à 90 %), sans prédominance de sexe ; le pic de fréquence se situe à 3 ans et demi, mais 15 % sont observés avant l'âge de 1 an et des cas peuvent être observés au-delà de l'âge de 7 ans (2 %), voire même chez l'adulte. Son incidence est estimée entre cinq et dix cas par million d'enfants et par an.

II. Généralités

A. La présentation clinique

Habituellement, il s'agit d'une masse abdominale non symptomatique à croissance très rapide (augmente rapidement de volume de façon évidente à quelques jours d'intervalle. Plus rarement, la masse est découverte à l'occasion de douleurs abdominales, d'une fièvre, d'une hématurie (dans les suites d'un traumatisme minime plutôt que spontané) ou d'une hypertension artérielle (sécrétion tumorale de rénine).

La plupart des cas sont sporadiques ; un caractère familial n'est retenu que dans moins de 1 % des cas sans anomalie du chromosome 11 identifiée.

En revanche, il existe des anomalies associées dans 15 % des cas, avec anomalies fréquentes du chromosome 11 :

- Aniridie sporadique, tumeur de Wilms, bilatérale dans un tiers des cas
- Syndrome de Drash ou de Denys-Drash, caractérisé par un pseudohermaphroditisme masculin, une dysgénésie gonadique, une pathologie glomérulaire progressive à type de sclérose mésangiale aboutissant à une insuffisance rénale

- Syndrome WAGR qui associe une aniridie, des anomalies génito-urinaires et un retard mental
- Syndrome de Beckwith-Wiedemann caractérisé par un gigantisme avec viscéromégalie et macroglossie, associé à des anomalies de la paroi abdominale (omphalocèle, hernie ombilicale ou diastasis des grands droits), fréquence de la tumeur de Wilms accrue, surtout en cas de gigantisme asymétrique¹⁰
- Hémihypertrophie corporelle
- Syndrome de Sotos ou gigantisme cérébral, associant un excès de croissance avec disproportion au niveau des extrémités et retard mental.
- Syndrome de Perlman associant une viscéromégalie, un gigantisme, une cryptorchidie, une dysmorphie, une dysplasie rénale et parfois un retard mental ;
- Rein en « fer à cheval » et ectopies croisées

En cas d'anomalies associées, l'âge de survenue est plus précoce. Une surveillance systématique et régulière tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 6 ans est recommandée

B. Les aspects radiologiques

1. Échographie abdominale

Elle met en évidence une masse qui, dans la plupart des cas, est volumineuse, de diamètre supérieur à 8 cm, bien limité. La structure est en général échogène, plus ou moins hétérogène. Le pédicule artériel rénal est en général refoulé par la tumeur.

L'évaluation du volume de la tumeur est essentielle pour le traitement et le pronostic

La découverte échographique de cette masse rénale doit conduire à réaliser un bilan d'extension locorégionale :

- Recherche d'une extension dans la veine rénale et la veine cave inférieure, parfois prolapsus dans les cavités excrétrices
- Recherche d'anomalies sur le rein controlatéral : nodules tumoraux ou anomalies corticales
- Recherche d'adénomégalies rétro péritonéales
- Recherche de métastases hépatiques.

2. Tomodensitométrie

Un examen TDM est essentiel pour l'évaluation initiale.

Elle permet, avec plus de précision que l'échographie, de répondre à certaines questions :

- extension vers les voies excrétrices
- atteinte ganglionnaire,
- franchissement capsulaire avec envahissement de la graisse périrénale
- atteinte du rein controlatéral + + +
- évaluation volumétrique plus reproductible qu'en échographie
- établir une cartographie vasculaire suffisante en bilan préopératoire, à la demande du chirurgien.

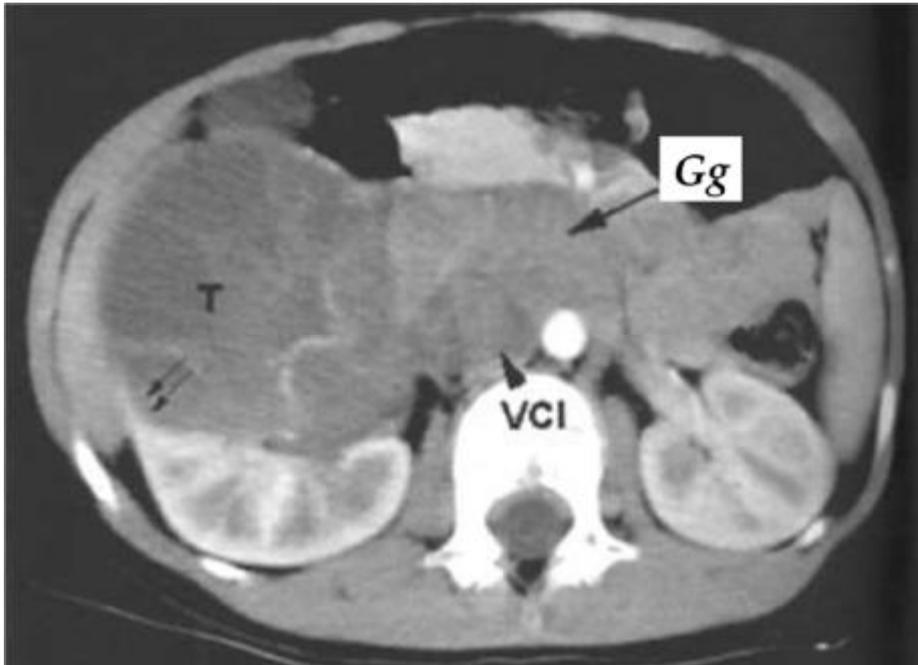


Figure 1 : Coupes scannographique axiale mettant en évidence un néphroblastome du rein Droit

3. Imagerie par résonance magnétique

En pondération T1, la masse présente un signal plus faible que le parenchyme rénal, avec perte de la visibilité des pyramides ;

en pondération T2, le signal de la tumeur devient intense, plus difficile à dissocier du parenchyme sain . L'hétérogénéité de la masse apparaît bien également en IRM.

Cette technique permet également de répondre aux objectifs du bilan abdominal et en particulier de l'atteinte de la veine cave, mais ne permet pas l'évaluation pulmonaire ; aussi, nous lui préférons encore la TDM qui permet de réaliser un bilan complet d'extension dans le même temps.

4. Bilan d'extension à distance :

- TDM thoracique : à la recherche de métastase pulmonaire
- La scintigraphie osseuse : N'est utile qu'en cas de douleurs osseuses
- L'IRM cérébrale : Pratiqué très rarement lors de formes très rares de néphroblastomes qui métastase fréquemment dans le cerveau : tumeurs rhabdoïdes et sarcomes à cellules claires.

C. Le bilan biologique :

Il n'y a pas d'examen biologique dont le résultat est pathognomonique du néphroblastome. Il comporte :

- NFS, Ionogramme avec calcémie, CRP, LDH, Acide urique
- ECRU
- Sérologies virales : hépatite B, C, VIH (dans le cadre du bilan pré-chimiothérapie) Marqueurs tumoraux : Dosage des catécholamines dans les urines afin d'éliminer le neuroblastome, AFP (pour éliminer un tératome)

D. Anatomo-pathologie

Il existe des formes dites

- blastémateuses
- ou épithéliales
- ou stromales « prédominantes »,

associées à des risques évolutifs distincts, motivant la classification des néphroblastomes en trois groupes de risque histologique, après une chimiothérapie pré-opératoire et servant de base pour la stratification post-opératoire

Tableau 1 : La classification anatomopathologique des néphroblastomes dans le cadre des protocoles SIOP

Groupe de risque	Formes histologiques
Bas risque	Néphrome mésoblastique (tumeur de Boland) Néphroblastome kystique partiellement différencié Néphroblastome complètement nécrotique
Risque intermédiaire	Néphroblastome de type épithélial prédominant Néphroblastome de type stromal prédominant Néphroblastome de type mixte Néphroblastome de type régressif Les formes anaplasiques focales
Haut risque	Néphroblastome de type blastémateux prédominant (restant vivace après chimiothérapie) Néphroblastome avec anaplasie diffuse Sarcomes à cellules claires du rein Tumeurs rhabdoïdes

Ces tumeurs ne sont pas des néphroblastomes mais elles ont été classées avec les tumeurs rénales de l'enfant.

E. Chimiothérapie préopératoire

La SIOP préconise une *chimiothérapie préopératoire* de principe sans diagnostic histologique dans les formes typiques. C'est le protocole adopté dans notre service

Objectifs :

- Diminuer le volume tumoral.
- Diminuer le risque de rupture peropératoire.
- prévenir la survenue de métastases.

Le traitement commence par une chimiothérapie initiale pendant 22 jours.

Celle ci comprend habituellement l'association de deux médicaments : l'actinomycine-D et la vincristine (AV) pendant 22 jours. Cette chimiothérapie rend la chirurgie plus aisée et améliore la classification dite « opératoire » (Annexe 4)

F. La chirurgie

LA néphrectomie reste le temps essentiel du traitement. Elle se fait une semaine après la dernière cure de chimiothérapie.

La règle du protocole SIOP 93-01 peut être résumée ainsi :

- Tous les enfants de moins de 6 mois reçoivent une chimiothérapie pré-opératoire dont le type ou la durée dépendent de l'uni ou de la bilatéralité de la tumeur rénale et de l'absence ou de la présence de métastase
- La chirurgie première peut se discuter cas par cas chez quelques grands enfants pour lesquels le diagnostic de lésion bénigne ou celui d'adénocarcinome est plus probable que celui de néphroblastome.

Le geste chirurgical consiste en une néphro-urétérectomiélargie à la graisse de la loge rénale. Les ganglions régionaux doivent être prélevés en particulier les ganglions latéro-aortiques pour étude histologique. Le rein tumoral doit être enlevé en bloc avec le tissu péri-rénal, et les zones d'adhérences bien repérées sur la pièce.

En cas de tumeurs bilatérales ou sur rein unique ; une néphrectomie partielle ou simple résection est indiquée.

Le rôle du chirurgien ne se limite pas à exécuter le mieux possible l'intervention d'exérèse prévue par le protocole, il partage avec le pathologiste, la responsabilité de la détermination du stade de la tumeur dont dépendra le traitement postopératoire.

Tableau 2 : classification post-opératoire (SIOP)

Stade 1 (25%)
<ul style="list-style-type: none">• tumeur limitée au rein, ou entourée par une pseudocapsule fibreuse quand elle a un développement extrarénal• sont également considérées de type 1 les tumeurs prolabées dans le bassinet ou l'uretère sans envahissement de la paroi urothéliale.• Les vaisseaux ne sont pas envahis dans le sinus du rein. Une atteinte des vaisseaux intra-rénaux peut être présente
Stade 2 (45%)
<ul style="list-style-type: none">• tumeur avec franchissement de la capsule ou pseudocapsule et envahissant la graisse périrénale, voire les organes de voisinage, mais avec résection chirurgicale complète• tumeurs infiltrant le sinus du rein et/ou ses éléments vasculaires en dehors du rein, voire la veine cave inférieure, mais avec résection chirurgicale complète
Stade 3 (20%)
<ul style="list-style-type: none">• résidu tumoral post-chirurgical• envahissement ganglionnaire locorégionale• rupture tumorale peropératoire• contamination péritonéale locale ou à distance• thromboses vasculaires ou envahissement urétéral au niveau de la zone de section chirurgicale• biopsie chirurgicale préopératoire
Stade 4 (10%)
<ul style="list-style-type: none">• métastases hématogènes : poumon, foie, os ou cerveau• envahissement ganglionnaire à distance
Stade 5
<ul style="list-style-type: none">• atteinte bilatérale (5 à 10%) Chaque côté doit être sous-stadé selon la classification ci-dessus.

G. Chimiothérapie – Radiothérapie post-opératoire

Elles visent à réduire l'incidence des métastases secondaires (chimiothérapie) des récurrences locales (chimiothérapie et radiothérapie), en fonction du stade anatomopathologique. (Annexe 5 : Recommandation thérapeutique de la SIOP)

H. La radiothérapie :

La radiothérapie n'est pas nécessaire au traitement de tous les néphroblastomes et n'est utilisée que dans certains stades

Celui-ci est très sensible à la radiothérapie, à des doses relativement faibles. La radiothérapie actuelle se limite à la zone tumorale et aux métastases ganglionnaires après chimiothérapie pré-opératoire et plus rarement aux métastases pulmonaires résistantes à la chimiothérapie initiale. Elle est aussi utilisée dans le traitement des rechutes

Un régime sans gluten, sans protéines du lait est indispensable pour assurer une meilleure tolérance de l'irradiation intestinale.

Ø Les indications de la radiothérapie selon les protocoles de la SIOP

Les indications actuelles ont pu être établies grâce aux différents essais thérapeutiques multicentriques.

RTH Post opératoire doit être délivrée dans un délai de 9 à 14j après la chirurgie.

Ø Radiothérapie de la loge rénale :

- Stade III, risque intermédiaire
- Stade II, Haut risque, à l'exception du type blastématique
- Stade III, haut risque
- Stade IV : Stade III abdominale, risque intermédiaire
- Stade II – III abdominal, haut risque

Ø Abdomen in toto :

- Stade III tout risque avec rupture tumorale macroscopique et métastases péritonéales

Ø Radiothérapie pulmonaire :

- si métastases pulmonaires au moment du diagnostic : métastases persistantes à la 9eme semaine après chimiothérapie ou Chirurgie
- Tumeur primitive haut risque, indépendamment des métastases pulmonaires
- Métastases secondaires

III. Examens utiles pour préparer la radiothérapie

Ø L'observation médicale :

- Interrogatoire: doit préciser
 - antécédents médicaux,
 - Antécédents personnels et familiaux, comorbidité, notion de consanguinité des parents, niveau socioéconomique des parents, scolarité
 - histoire de la maladie et les signes d'appels
 - traitements antérieur reçu
- Examen clinique complet,
 - Evaluation de l'état général : par le score pédiatrique de Lansky (annexe 1) et son état nutritionnel.
 - Examen abdominal
 - Examen général : à la recherche de malformations avec notamment l'évaluation du retentissement fonctionnel de la maladie et état clinique post opératoire

Ø Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension tumorale loco-régionale et métastatique (scanographe, IRM pré opératoire...). Ces données doivent être récentes.

Ø Si chimiothérapie pré-opératoire : protocole, nombre de cures, intervalle inter-cures, toxicités, date de la dernière cure.

Ø Les comptes rendu opératoires, assorti du compte rendu anatomopathologique décrivant la date, la technique opératoire, la qualité de l'exérèse (exérèse complète micro- et macroscopique R0 ou doute sur un résidu microscopique R1 ou enfin exérèse macroscopiquement incomplète R2) (classification opératoire), le type histologique et le stade.

Ø Bilan biologique récent.

Ø Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

IV. Choix des volumes et des doses

▼ L'oncologue radiothérapeute :

1. Définit les volumes à irradier (Annexe 3)

a. La Loge rénale :

- La limite supérieure: 1 cm au-dessus de la limite tumorale supérieure. Elle peut atteindre le diaphragme si tumeur située au pôle supérieur du rein
- La limite inférieure : 1 cm au-dessous de la limite inférieure de la tumeur
- La limite interne: dépend de l'extension tumorale, en épargnant le rein controlatéral (la totalité des corps vertébraux doit être irradiée afin de limiter les séquelles ultérieures)
- La limite externe: en dehors de la paroi abdominale.

Irradiation du résidu macroscopique post opératoire (Boost): Résidu tumoral + marge d'1 cm

b. L'irradiation pulmonaire :

- Volume cible anatomoclinique (CTV) : La totalité des 2 poumons.
- Volume cible planifié (PTV) : CTV+1 cm

c. Abdomen in toto

- Limite supérieure : dôme diaphragmatique
- Limite inférieure : plancher plevien
- Limites latérales : paroi abdo minale

Cacher le rein controlatéral après 12Gy

Cacher le foie après 20Gy

d. Irradiation Hépatique

Tumeur résiduelle + ses extensions avec marges de 2cm

Irradiation cérébrale : tout l'encéphale

En cas de métastase osseuses : la lésions visibles avec une marge > 3cm

2. Prescrit les doses aux points ICRU et aux différents volumes, Décide du fractionnement et de la durée du traitement (Accord fort)

a. Dose habituelle :

Stade	La dose prescrite
Stade I – II (HF : Histologie favorables)	Pas de radiothérapie
Stade III HF, I – III anaplasie focale, I – II anaplasie diffuse, I-II cellule claire	10,8 Gy à la loge rénale Une radiothérapie de l'abdomen in toto est indiquée si lésion primitive massive, rupture tumorale intra péritonéale ou préopératoire, envahissement péritonéale, et une cytologie du liquide d'ascite positive. le résidu tumoral macroscopique après chirurgie doit recevoir un boost de 10 Gy
Stade III diffus anaplasique Stade I-III rhabdoïde	19,8Gy à la loge rénale (nourisson : 10,8Gy) Une radiothérapie de l'abdomen in toto est indiquée si lésion primitive massive, rupture tumorale intra péritonéale ou préopératoire, envahissement péritonéale, et une cytologie du liquide d'ascite positive. le résidu tumoral macroscopique après chirurgie doit recevoir un boost de 10 Gy
Tumeur abdominale récurrente	12,6-18Gy (pour <12 mois) ou 21,6Gy, si radiothérapie préalable dose < 10,8Gy. Un boost jusqu'à 9Gy au résidu tumoral macroscopique après la chirurgie
Métastases pulmonaires	12 Gy poumon total en 8 fractions
Métastases cérébrales	30,6Gy encéphale in toto en 17fractions, ou 21,6Gy encéphale in toto + Boost de 10,8Gy en IMRT ou en radiothérapie stéréotaxique
Métastase hépatiques	19,8Gy le foie en totalité en 11 fraction
Métastases osseuses	25,2 Gy à la lésion avec une marge de 3cm
Métastases ganglionnaires non réséquées	19,8Gy

b. Fractionnement et étalement habituels :

- 1,8 par séance à l'exception de l'irradiation de l'abdomen et du poumon en totalité= 1,5Gy
- 5 séances par semaine.

3. Détermine les organes à risque (OAR) et leurs contraintes de dose

(Accord relatif) (Voir chapitre organe à risque)

V. Techniques de traitement

La famille de l'enfant est informé des différents temps de préparation et de réalisation du traitement. Les personnes qui le prendront en charge lui sont présentées. Une information adaptée est fournie concernant la justification du traitement et ses effets secondaires attendus immédiats et différés.

Mise en confiance de l'enfant

La technique d'irradiation conformationnelle 3D est recommandée.

✓ Choix de la position de traitement et immobilisation :

- Définition de la position de traitement : Le patient est positionné en décubitus dorsal strict sur la table de traitement, les bras sont placés le long du corps.
- Contention : cale sous les pieds ou les genoux, matelas de contention possible, Matérialisation de repères (alignement, isocentre...) sur le patient et sur la contention.

✓ Acquisition des données anatomiques :

- Scanographie, éventuellement avec injection, sous réserve d'une clairance correcte de la créatinine.
- Acquisition de la totalité des volumes d'intérêt en coupes jointives de 3 à 5

mm.

- Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient ou sur la contention.
- Fusion éventuelle avec d'autres imageries diagnostiques.

✓ Transfert des données sur une console de contourage.

✓ Détermination des volumes d'intérêt : contourage GTV, CTV, PTV, OAR.

✓ Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation

- Les volumes à traiter sont irradiés par deux faisceaux de photons opposés, antéro-postérieurs, délivrés tous les deux le même jour sans changement de position du patient
- Choix de l'énergie des photons : de 4 à 6 MV
- Protection des OAR par le collimateur multilame : utilisation de la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS.
- Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
- Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.

✓ Représentation graphique des doses

- Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.
- Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.
 - Le PTV doit recevoir entre 95% et 107% de la dose prescrite.
 - Les contraintes de dose des OAR sont généralement respectées en raison de la dose délivrée relativement faible et doivent être maintenues aussi basses que possible
- Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.

Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.

Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

VI. Déroulement et contrôle du traitement

✓ 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 préparation 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 des 2 à 3 premières séances de la première semaine, 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(trices) (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.

VII. Assurance qualité

1. Surveillance en cours de traitement

La surveillance du patient en cours de radiothérapie fait l'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.

- *Toxicité hématologique* : n'est observé qu'en cas d'irradiation abdominale totale : il faut diminuer voir annuler la chimiothérapie plutôt que d'interrompre la radiothérapie.
- *Toxicité digestive*: type diarrhée, surtout en cas d'irradiation abdomen in toto : régime pauvre en fibres, ralentisseurs du transit
- Surveillance du poids.

2. 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,
- la tolérance immédiate du traitement : Enregistrement des différentes toxicités aiguës.
- Ajustement et enregistrement des prises médicamenteuses

VIII. Places des nouvelles techniques de radiothérapie (voir chapitre nouvelles techniques)

IX. Suivi post-thérapeutique : Recherche des rechutes tumorales après traitement

Le suivi visant à guetter les rechute tumorales est essentiellement clinique et biologique, complété éventuellement par l'imagerie. Ce suivi est adapté au pronostic

Tous les 3mois pendant les 2 premières années, essentiellement à la recherche de métastases :

- une radiographie pulmonaire (recherche de métastases pulmonaires)
- et une échographie abdominale (recherche de métastases sur le rein controlatéral ou dans le foie)

Les années suivantes, le suivi aura pour objectif la recherche de séquelles éventuelles : (voir chapitre : Toxicité)

- Toxicité hépatique:
- Croissance et séquelles orthopédiques :
- Toxicité digestive, néphrotoxicité et le risque de stérilité:
- Second cancer

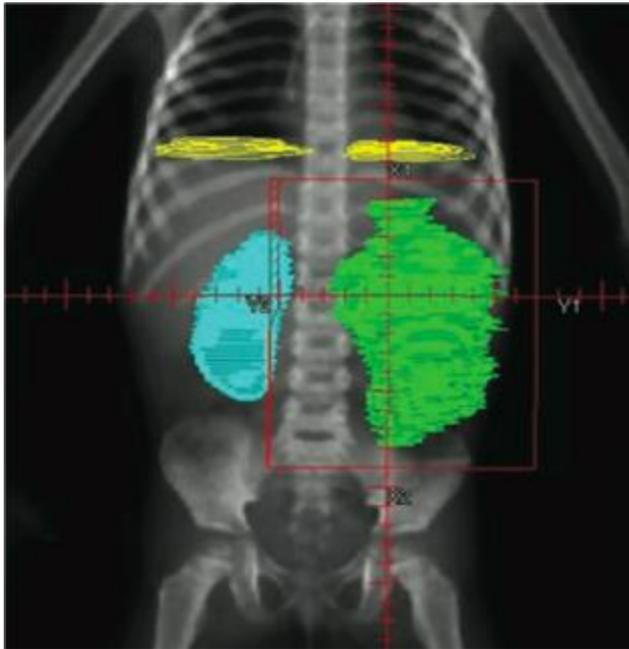
Annexe 1: Score pédiatrique de Lansky

- 100%: Activité tout à fait normale.
- 90%: Petites restrictions dans les activités physiques astreignantes.
- 80%: Actif, mais se fatigue plus vite que normalement.
- 70%: Restriction plus importante de l'activité habituelle et périodes plus courtes d'activité.
- 60%: Est debout, remuant mais jeu actif minimum. Reste occupé à des activités calmes.
- 50%: S'habille mais traîne et s'étend souvent sur un lit ou un fauteuil pendant la journée. Pas de jeu actif. Capable de participer à toutes sortes d'activités et de jeu calmes.
- 40%: Le plus souvent couché ; peut participer à des activités calmes.
- 30%: Couché. Besoin d'aide pour des activités calmes. □
- 20%: Dort souvent. Jeu entièrement limité à des activités passives.
- 10%: Pas de jeu. Ne sort pas de son lit.
- 0%: Absence de réaction

Annexe 2 : classification et orientation thérapeutiques post-chirurgicales du néphroblastome

	Chimiothérapie	Adriamycine	Radiothérapie
Stade I			
▶ Bas risque	0	0	0
▶ Risque Intermédiaire	4 VCR	Oui	0
▶ Haut risque	4 VCR	sur 27 semaines	0
Stade II			
▶ Bas risque	4 VCR	0	0
▶ Risque Intermédiaire	4 VCR	Oui	0
▶ Haut risque	EDX CARBO VP	Oui	0
Stade III			
▶ Bas risque	4 VCR	Oui	0
▶ Risque Intermédiaire	4 VCR	Oui	Oui
▶ Haut risque	EDX CARBO VP	Oui	Oui

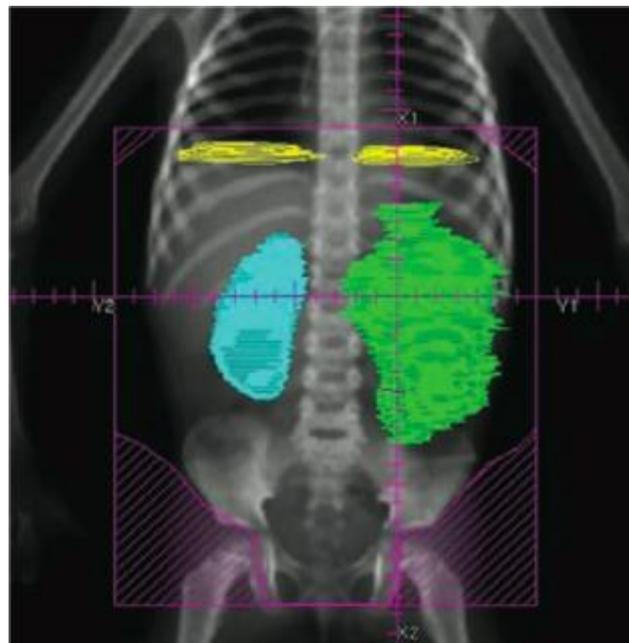
Annexe 3 : les limites des faisceaux d'irradiation



Faisceau pour Irradiation de la loge rénale pour une tumeur de wilms Droite. Le GTV basé sur le scanner pré-opératoire (en vert). Le rein Droit (en bleu), et le diaphragme (en jaune)

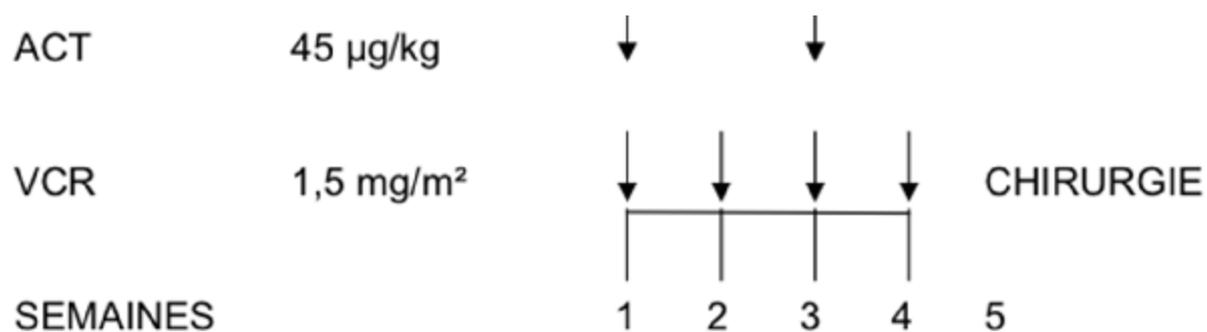


Faisceau d'irradiation pulmonaire totale pour une tumeur de wilms stade IV après une nepphréctomie totale Gch. Le poumon totale (en jaune) et le rain droit (en bleu)



Faisceau pour irradiation abdominale totale pour une tumeur de wilm's droite (vert). Le champ comprend la cavité péritonéale en totalité étendue des coupoles diaphragmatiques au plancher pelvien. Le rein droit (en bleu) le diaphragme (en jaune).

Annexe 4 : Chimiothérapie préopératoire



ACT = actinomycine D = 45 µg/Kg/IV inection bolus (max = 2000 µg)

VCR = vincristine = 1,5mg/m²/IV injection bolus (max = 2mg)

Annexe 5 : : Les recommandations thérapeutiques du protocole SIOP 2001

Stade	BRAS	Détails du traitement
Stade I		
Bas risque	-	Aucun traitement post-opératoire
Risque intermédiaire	AV1	4 semaines (VCR*4, ACT*1)
Haut risque	AVD	27 semaines (VCR*20, ACT*9)
Stade II		
Bas risque	AV2	27 semaines (VCR * 20, ACT *9)
Risque intermédiaire	Essai SIOP 2001	27 semaines (VCR × 20, ACT × 9, R° DOXO×5 ¹ ou×0)
Haut risque	CDCV	34 semaines (VP16 CARBO × 6 et CYCLO DOXO × 6) + irradiation locale ^a
Stade III		
Bas risque	AV2	27 semaines (VCR × 20, ACT × 9)
Risque intermédiaire	Essai SIOP 2001	27 semaines (VCR × 20, ACT × 9, R° DOXO ×5 ¹ ou ×0) + irradiation locale
Haut risque	CDCV	34 semaines (VP16 CARBO × 6 et CYCLO DOXO ² < × 6)
Stade IV		
Bas risque, risque intermédiaire		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Métastases absentes ou réséquées</i> 		
Stade local I ou II	A	27 semaines (VCR × 20, ACT × 9, DOXO ³ × 4)
Stade local III	A	27 semaines (VCR × 20, ACT × 9, DOXO ³ × 4) + irradiation locale
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Métastase non réséquées</i> 		
Stade I ou II	B	34 semaines (VP16 CARBO × 8 et CYCLO DOXO ³ × 4) + irradiation pulmonaire
Stade local III	B	34 semaines (VP16 CARBO × 8 et CYCLO DOXO ³ × 4) + irradiation locale + pulmonaire
Haut risque		
Stade local I	C	34 semaines (VP16 CARBO × 8 et CYCLO DOXO ³ × 4) + irradiation pulmonaire
Stade locale II ou III	C	34 semaines (VP16 CARBO × 8 et CYCLO DOXO ³ × 4) + irradiation locale + pulmonaire
Abréviations : VCR : vincristine ; ACT : actinomycine D ; DOXO : doxorubicine ; VP16 : étoposide ; CARBO : carboplatine ; CYCLO : cyclophosphamide ; R : randomisation. Doses cumulatives de doxorubicine : 250 mg/m ² ; 300 mg/m ² ; 300 mg/m ² (DOXO × 2 en préopératoire) a Sauf blastémateux prédominant.		

**Les contraintes aux organe à risque :
particularités chez l'enfant**

I. Introduction

La diminution des doses de radiothérapie et les améliorations balistiques ont permis de diminuer la toxicité dans certaines pathologies. La toxicité tardive reste toutefois fréquente, sont souvent spécifique de la pédiatrie et est liée à une survie de longue durée. Il s'agit principalement de séquelles cognitives, sensorielles, endocriniennes, de stérilité, de retards de croissance d'origine osseuse ou musculo squelettique et de cancers secondaires radio-induits.

II. Recommandations de doses aux organes à risque en pédiatrie

Les contraintes de dose aux organes à risques sont particulièrement complexes chez l'enfant, avec des organes dont la croissance varie selon l'âge, et des doses recommandées souvent mal définies en raison de la rareté des indications.

Pour protéger au maximum les tissus sains à long terme le fractionnement standard est de 1,8Gy, plus rarement de 2Gy, jamais plus. Chez les enfants très jeunes ou en cas de larges volumes cibles, une dose par fraction de 1,6 Gy, voire de 1,5 Gy, peut être discutée.

Les organes sur lesquels est mise une contrainte particulière en pédiatrie sont décrits ci-dessous, associés les plus fréquents. Dans certains cas toutefois, en cas d'organe critique dit non «majeur» inclus par exemple dans le volume cible ou très proche, ces doses ne pourront pas être respectées pour permettre de couvrir correctement le volume cible irradié. Ce choix devra être réfléchi, argumenté et tracé dans le dossier du patient. Pour d'autres organes critiques dont la toxicité possible en cas de surdosage paraît inacceptable (moelle épinière, tronc cérébral, etc.), les

contraintes devront être respectées.

Comme chez l'adulte, certaines chimiothérapies connues pour être radiosensibilisantes (gemcitabine, busulfan à haute dose, actinomycine-D, adriamycine, irinotécan, etc.) devront être arrêtées durant la radiothérapie, avec des délais d'arrêt variables selon les drogues. En particulier, en cas de chimiothérapie par busulfan à haute dose, la radiothérapie devra être délivrée au plus tôt dix semaines après cette chimiothérapie et les doses d'irradiation à certains organes critiques devront être diminuées (moelle épinière, poumons, tube digestif, notamment).

III. Systeme nerveux central

1. Encéphale

Le cerveau de l'enfant se développe rapidement dans les 3 premières années de vie puis peu après l'âge de 6 ans. La taille du cerveau augmente avec l'âge, pas le nombre de neurones. La maturation cérébrale est habituellement estimée sur le degré de myélinisation, qui est majeure à deux ans mais progresse jusqu'à la puberté.

Les dommages radio induits sont particulièrement redoutés au cas d'irradiation dans les premières années de vie, en raison d'une démyélinisation radio induite, plus ou moins associée à des phénomènes de nécrose.

- Le risque de nécrose cérébrale en territoire irradié est estimé à 1 à 5 % selon les études au-delà d'une dose totale de 50 à 60Gy, avec un risque probablement plus élevé que chez l'adulte.
- Les effets de l'irradiation sur l'intelligence, l'attention, l'apprentissage et l'insertion sociale sont également bien décrits, surtout chez les enfants ayant reçu une irradiation encéphalique totale (irradiation craniospinale ou

encéphalique in toto, irradiation sustentorielles large, etc.) au-delà de 18 à 20 Gy. L'utilisation de l'irradiation bifractionnée est débattue pour son intérêt en termes de préservation de mémoire. L'utilisation de chimiothérapie comme le méthotrexate intraveineux ou intrathécal aggrave ce risque de toxicité. Le risque de déficit est d'autant plus important que l'âge est jeune et que la dose délivrée de radiothérapie est élevée.

- La préservation hippocampique est publiée comme efficace chez l'adulte dans le but de préserver les fonctions neurocognitives. Elle nécessite sans aucun doute d'être évaluée chez l'enfant mais pose toutefois le problème du risque de rechute dans les territoires cérébraux «sous-dosés», dans des cancers qui nécessitent une irradiation encéphalique totale (médulloblastomes, leucémie aiguës, etc.).
- Le risque de Secondes tumeurs : L'étude de la cohorte du CCSS, Childhood Cancer Survivor Study, qui est une cohorte rétrospective d'enfants et adolescents traités dans les 26 institutions participantes aux États-Unis et au Canada rapporte une augmentation du risque de tumeur cérébrale radio-induite, avec une corrélation linéaire avec la dose, mais l'incidence globale reste faible. L'excès de risque relatif par Gy est de 0,33 pour les gliomes et 1,06 pour les méningiomes

2. Moelle épinière

Le spectre de la myélopathie varie d'une symptomatologie transitoire (syndrome de Lhermitte) à la paralysie irréversible, en lien avec un infarctus de la moelle épinière. Ces complications surviennent habituellement 9 à 15 mois après irradiation, voire plusieurs années après. Des données anciennes ont rapporté un risque de myélite de 1% à 42Gy, 5% à 45Gy, 50% à 61Gy. Des doses plus élevées

peuvent être délivrées à la moelle cervicale, avec l'absence de myélite rapportée chez 324 patients traités à une dose maximale à la moelle de 55 Gy ou moins, avec des fractions de 1,8 Gy dans la série de Marcus et al. Une attention toute particulière doit être portée sur la dose médullaire d'irradiation délivrée après chimiothérapie de type busulfan de haute dose. Le dose médullaire maximale doit alors être limitée à 30 Gy en raison du risque accru de myélopathie avec cette association.

IV. Doses aux organes sensoriels: toxicité oculaire et auditive

1. toxicité oculaire

- La rétinopathie (microangiopathie progressive radio-induite) apparaît habituellement dans les 6 mois à 3 ans suivant la radiothérapie, habituellement pour des doses à la rétine supérieures à 45 Gy. Le risque est plus élevé en cas de fraction de plus de 1,8-1,9 Gy. Elle reste rare en dessous de 60 Gy en fait, y compris chez l'enfant.
- La cataracte, souvent centrale, postérieure, est le risque de toxicité oculaire le plus fréquent, y compris pour des doses peu élevées. Le délai de survenue varie de 6 mois à 35 ans après la radiothérapie, justifiant un suivi à très long terme. Le risque est lié à la dose totale, à la dose par fraction et au débit de dose (plus de 9 cGy/min) pour les irradiations corporelles totales notamment, et à l'association aux corticoïdes au long cours. Le risque de cataracte est estimé à 80 % pour une dose unique de 10Gy, et de l'ordre de 20% après une irradiation fractionnée de 12 à 15 Gy dans les cristallins
- Une toxicité grave du chiasma et des nerfs optiques reste rare à condition de limiter la dose totale maximale à 54 Gy, voire 50 Gy quand le volume cible le permet, avec des fractions de 1,8 Gy. Dans des données limitées et anciennes, la toxicité neuropathique a été évaluée à 11 % pour des doses de 60 Gy dans

les nerfs optiques, voire 47 % en cas de dose par fractions supérieures à 1,9 Gy, ce qui souligne l'importance de limiter la dose par fraction [16].

2. Toxicité auditive

- L'irradiation à elle seule a rarement un effet délétère sévère sur l'audition, en dessous de 60Gy délivrés à la cochlée. Des doses de 30 à 35 Gy peuvent toutefois altérer l'audition significativement.
- L'association de l'irradiation au cisplatine, en particulier lorsqu'il est délivré après l'irradiation, peut conduire à des pertes importantes voire totales de l'audition avec des doses de radiothérapie à partir de 30Gy sur l'oreille interne.
- Le risque d'otite chronique externe et moyenne radio-induit existe à partir de 35 Gy mais reste rare, de même que le risque de chondrite voire de chondronécrose, au-delà de 50 à 60 Gy.

V. Doses à l'hypophyse et à la thyroïde: toxicité endocrinienne

1. Irradiation hypophysaire

- Seule l'antéhypophyse est lésée par la radiothérapie. Le seuil établi pour un risque élevé de déficit en hormone croissance est à 18Gy.
- Il est d'autant plus sévère que l'enfant est jeune au moment de la radiothérapie, et d'autant plus précoce que la dose de radiothérapie est élevée.
- Les déficits radio-induits thyrotropes, corticotropes et gonadotropes sont plus rares, et diagnostiqués habituellement pour des doses à l'hypophyse supérieures à 40 Gy.

2. Dysthyroïdies

- L'irradiation de la thyroïde peut engendrer des hypothyroïdies principalement, qui surviennent majoritairement 2 à 5 ans après la radiothérapie, mais peuvent survenir bien plus tard, justifiant une surveillance très prolongée.
- D'après les études de cohorte américaines après maladie de Hodgkin principalement, le risque est estimé à 20% chez les patients ayant reçu moins de 35Gy sur la thyroïde, 30% entre 35et 45Gy et 50% au-delà de cette dose.
- Une irradiation hypophysaire associée à une irradiation thyroïdienne (irradiation craniospinale par exemple) majore le risque d'hypothyroïdie. L'hyperthyroïdie radio-induite existe également mais reste plus rare, estimée à moins de 1% à 15ans dans les cohortes américaines.

VI. Contraintes osseuses : l'enjeu de la croissance

Une irradiation homogène des cartilages de croissance est à recommander.

- Entre 15et 25Gy la croissance peut être altérée, il convient d'être très prudent.
- Au-delà de 25 Gy cet effet d'arrêt de croissance est quasi certain.
- En dessous de 15 Gy la stérilisation des cartilages de croissance n'est pas classique.

L'irradiation symétrique des vertèbres sans gradient de dose, dans toutes les directions est donc importante. Pour les tumeurs situées à une extrémité, l'épiphyse saine opposée doit être respectée, et l'irradiation circonférentielle évitée pour préserver le drainage lymphatique. Les cartilages de croissance épiphysaires et les vertèbres doivent être épargnés si possibles, ou sinon irradiés sans gradient de dose pour éviter une croissance asymétrique.

VII. Recommandations de dose aux viscères (foie, reins, pancréas)

1. Toxicité hépatique

La toxicité radique hépatique est liée :

- au volume de foie irradié,
- à la dose délivrée, aux pathologies hépatiques préexistantes,
- mais aussi aux chimiothérapies préalables ou concomitantes de l'irradiation (surtout actinomycine-D, busulfan, cyclophosphamide, méthotrexate, etc.).

Le volume de foie irradié influence clairement la tolérance du traitement. La dose de 30 Gy délivrée dans l'ensemble du foie est associée à de fréquentes hépatopathies sévères, mais une irradiation partielle du foie à dose plus élevée est possible. Les protocoles pédiatriques actuels recommandent de limiter la dose d'irradiation à 20 Gy dans l'ensemble du foie. En cas de complément de dose nécessaire (boost) dans un volume limité du foie, au moins un quart du volume hépatique doit recevoir moins de 20 Gy.

2. Toxicité rénale

- La néphropathie radique dépend de la dose délivrée et du volume irradié.
- Il est admis qu'une dose moyenne de 15Gy sur l'ensemble du parenchyme rénal est un seuil important de risque de néphrotoxicité à moyen et long terme, avec un fractionnement de 1,8 Gy par fraction.
 - L'association de drogues néphrotoxiques (cisplatine, carboplatine, ifosfamide surtout) doit conduire à être plus prudent.
- Les protocoles actuels pédiatriques recommandent autant que possible de limiter la dose moyenne dans la somme des deux reins à 12 Gy, sachant qu'une

partie de rein pourra bien entendu recevoir une dose plus élevée en raison de la proximité des organes cibles.

3. Toxicité pancréatique

- Le risque principal est celui de diabète au long cours.
- Des études ont rapporté un risque relatif de développer un diabète après radiothérapie abdominale à 2,7. Cette étude a été confirmée par celle de De Vathaire et al. , qui ont montré un taux de diabète de 16 % chez les patients irradiés à plus de 10 Gy dans la queue du pancréas.
- Le risque serait d'autant plus élevé que les enfants sont jeunes (moins de 2 ans particulièrement) au moment de l'irradiation.

/III. Contraintes de dose cardiopulmonaires

1. Toxicité cardiaque.

- La myocardiopathie est un des effets secondaires tardifs les plus redoutés en cas d'irradiation cardiaque, en particulier en cas d'association avec les anthracyclines. Elle survient surtout pour des doses moyennes au cœur de plus de 35 Gy, et à partir de 20 Gy en cas d'association aux anthracyclines.
- Les valvulopathies et les coronaropathies sont également plus fréquentes après irradiation, au-delà de doses estimées à 30 Gy.

2. Toxicité pulmonaire

Là-encore, si le rôle de la radiothérapie dans les séquelles respiratoires au long cours sont démontrées, elles sont souvent difficiles à dissocier de la toxicité induite par la chimiothérapie, qui peut elle-même induire des toxicités pulmonaires au long cours (bléo- mycine, cyclophosphamide, carmustine, busulfan, etc.).

En dehors de chimiothérapie prédisposantes ou de pathologies pulmonaires associées, le risque de fibrose radique pulmonaire symptomatique est modéré en dessous de 15 à 18 Gy d'irradiation bipulmonaire, avec un fractionnement classique (moins de 1,8 Gy par fraction).

En revanche, les mesures de la fonction respiratoire sont très souvent altérées, que ce soit en termes volumétrique (capacité vitale notamment) ou en termes qualitatifs (diffusion).

L'âge jeune augmente le risque de toxicité respiratoire, en partie en raison des risques d'insuffisance restrictive en cas de troubles de croissance de la cage thoracique.

Il est possible d'irradier des volumes pulmonaires partiels à plus forte dose (sarcomes costaux, tumeurs médiastinales, etc.), sans recommandation de dose particulière publiée en pédiatrie actuellement.

Les contraintes appliquées aux adultes sont donc recommandées par défaut.

IX. Contraintes de doses aux ovaires et à l'utérus

L'effet de la radiothérapie sur la fonction ovarienne varie selon l'âge de la patiente lors de l'irradiation, et de la dose reçue aux ovaires principalement.

1. Risques sur la fertilité

Sur des données anciennes mais jamais réellement remises en cause, aucun effet n'a été décrit en dessous de 1,5 Gy, en dehors d'une possible stérilisation chez les femmes de plus de 40 ans.

Au-delà de 8 Gy à l'inverse, il semble que les chances de fertilité soient quasiment nulles; on estime que 50% des femmes sont rendues définitivement ménopausées (et donc stériles) par une irradiation entre 2,5 et 5 Gy et que ce risque serait de l'ordre de 70 % entre 5 et 8 Gy.

Le risque est d'autant plus élevé que les femmes sont âgées, en raison de réserve folliculaires qui s'amenuisent avec le temps [26].

Certaines chimiothérapies induisent elle-même un risque de trouble de fertilité (agents alkylants, busulfan, cyclophosphamide, etc.) et peuvent potentialiser l'effet de la radiothérapie.

Il est donc recommandé de proposer une ovariopexie uni ou bilatérale selon les situations lorsque le volume irradié inclut la ou les région(s) ovarienne(s).

2. Risques utérins

Pour ce qui concerne l'irradiation de l'utérus dans l'enfance ou l'adolescence, la toxicité dépend :

- de l'âge au moment de la radiothérapie,
- de la dose,
- et du fractionnement.

Les risques sont : la prématurité, le petit poids infantile et les complications à l'accouchement (travail moins ou non efficace, ruptures utérines plus fréquente, etc.), en rapport avec une petite taille utérine et une contractilité moindre par fibrose.

Le risque de prématurité majoré existerait à partir d'une dose supérieure à 5 Gy dans l'utérus ; le risque de fibrose réelle de l'utérus est surtout présent au-delà de 20 Gy, justifiant notamment en cas de grossesse un suivi accru et une vigilance majorée lors de l'accouchement.

X. Contraintes de dose aux testicules

Les cellules de Sertoli, responsables de la spermatogenèse, sont hautement radiosensibles, avec des dommages visibles pour des doses de moins de 1 Gy, lorsque les cellules de Leydig qui produisent la testostérone sont plus radiorésistantes.

La fertilité est donc rapidement compromise avec l'élévation des doses de radiothérapie, alors que les fonctions endocrines testiculaires restent habituellement préservées.

L'azoospermie survient pour des doses de 1 à 2 Gy, mais peut alors être réversible en quelques mois. Au-delà de 4-5 Gy, la récupération est plus hypothétique et longue; l'azoospermie est habituellement considérée comme définitive pour des doses supérieures à 12Gy.

La substitution en testostérone est parfois nécessaire à partir d'irradiation au-delà de 12 Gy au long cours, plus fréquemment toutefois au-dessus de 24 Gy.

TABLEAU I : Surveillance paraclinique recommandée lors du suivi à long terme après radiothérapie en pédiatrie en présence d'un examen clinique normal

Organe à risque	Données Dosimétriques	Remarques	Surveillance paraclinique et prise en charge systématique recommandées La fréquence des examens proposée n'est valable qu'en cas de bilan précédent normal
Oreille moyenne	Risque de baisse de l'audition à partir de 30 Gy sur la fosse postérieure ou du lobe temporal	Risque majoré avant la fin de la croissance et surtout si cisplatine concomittant. Survient en général dans les 6-12 mois post-traitement mais peut se voir même 5 ans après la radiothérapie	Audiogramme annuel
Cristallin	Cataracte à partir de 10 Gy	Risque de cataracte majoré avant 50 ans Risque majoré si association de corticoïde ou de busulfan	Suivi ophtalmologique annuel si radiothérapie cérébrale > 30 Gy et dose cristallin > 10 Gy Tous les 3 ans si dose reçue moindre
Axe hypothalamo-hypophysaire	Risque majoré à partir de 15-20 Gy Risque potentiel de dysfonctionnement pour de faibles doses infimes avec un recul plus long	Axe somatotrope le plus sensible Si insuffisance, survient habituellement dans les 4 premières années Rares dysfonctions débutantes après 10-15 ans de recul Risque d'ostéoporose si déficit gonadotrope et/ou somatotrope	Bilan endocrinien antéhypophysaire si > 15 Gy à réaliser dans l'année qui suit le traitement puis fréquence et exhaustivité ou non du bilan endocrinien à adapter en fonction des résultats et de la dose reçue. Pour des doses délivrées < 15 Gy, bilan selon la clinique Ostéodensitométrie et apport vitamino- calcique à discuter si présence d'un déficit antéhypophysaire
Chiasma nerfs optiques	Risque visuel si > 54 Gy		Suivi ophtalmologique annuel
Moelle	Risque de myélite si > 45Gy	Risque majoré si association à du busulfan	
Tronc cérébral	Risque de nécrose si > 54Gy sur l'ensemble du tronc		

Lobe temporal	Dose et âge dépendant	Troubles neurocognitifs Risque majoré avec jeune âge, selon séquelles/chirurgie	Suivi neurologique et neurocognitif annuel Aide scolaire précoce
Cerveau	En cas de radiothérapie cérébrale	Risque de cavernomes, microbleeds ou micro-hémorragies spontanées, anévrismes, méningiomes	IRM vasculaire avec séquences vasculaires spécifiques T2* et TOF tous les 5 ans
Cou	En cas de radiothérapie cervicale	Sténose vasculaire > Anévrisme Malgré fréquence faible, dépistage recommandée en raison de la gravité potentielle si existence	Échographie doppler cervicale après un délai de 8 ans puis tous les 3 ans
Thyroïde	Risque d'hypothyroïdie si dose moyenne > 21 Gy Risque relatif significatif de second cancer dès des doses > 10 Gy. Risque plus important entre 10 et 30 Gy et moindre au-delà	Si moins de la moitié de la thyroïde a reçu 45 Gy, risque à 1 an d'hypothyroïdie : 23 % contre 56 % dans le cas contraire Risque augmente avec l'âge, l'association avec une chimiothérapie ou des examens par MIBG, et avec le délai de suivi	Suivi biologique annuel avec dosage de la TSH dès la 1 ^{ère} année post-traitement Échographie cervicale tous les 3 ans en l'absence de nodule ou goitre palpable, avec cytologie si nodule suspect (selon la classification TI-RADS)
Parotide et autres glandes salivaires	Risque si dose moyenne > 30 Gy Pas de risque si dose max < 20 Gy	L'âge lors du traitement n'est pas un facteur de risque Survenue de la xérostomie entre 2 mois et 5 ans maximum (médiane 1 an)	Prophylaxie fluorée (à vie) si > 30 Gy sur les 2 parotides ou si xérostomie Consultation dentaire annuelle
Bloc dentaire	Trouble significatif dès 10 Gy Risque majoré d'effets secondaires si > 30 Gy	Risque majoré en cas d'association de chimiothérapie et si jeune âge. Prudence lors de toute chirurgie dentaire	Consultation dentaire annuelle orthodontiste

Bourgeon mammaire	Hypoplasie mammaire à partir de 10 Gy Risque de cancer secondaire si dose max > 10 Gy	Si irradiation avant la puberté Risque majoré avec le jeune âge ou si traitement pendant la puberté, si antécédents familiaux, risque augmente avec la dose	IRM mammaire annuelle après un délai de 8 ans dès l'âge de 25-30 ans + examen clinique semestriel (échographie optionnelle) Mammographie à éviter avant 30 ans, recommandée annuellement après : 1 incidence avant 40 ans, 2 incidences après 40 ans
Cœur	Risque cardiaque à partir de 25 Gy (incluant les troubles de la contractilité myocardique, des dysfonctionnements valvulaires, des troubles du rythme)	Risque majoré si chimiothérapie à base d'anthracycline	Si radiothérapie médiastinale avant l'âge de 5 ans : suivi annuel Si radiothérapie médiastinale après l'âge de 5 ans : fréquence du suivi à adapter à la dose d'anthracycline : si < 300 mg/m ² , suivi tous les 2 ans - sinon suivi annuel Si grossesse envisagée ou activité physique intense, la fréquence doit être rapprochée (trimestriellement lors d'une grossesse) Le suivi comporte : Échographie et consultation, Bilan lipidique et glycémique/2 ans Si > 30 Gy et traitement par anthracycline ou si > 40 Gy discuter une épreuve d'effort après un délai de 5-10 ans
Poumon	Risque de toxicité pulmonaire augmenté avec la dose maximale et le volume de poumon ayant reçu 25 Gy	Risque majoré si associé avec certaines chimiothérapies telles que la bléomycine ou le busulfan et si âge lors du traitement > 10 ans	EFR à réaliser après un délai de 2 ans après la radiothérapie (si réalisable en fonction de l'âge de l'enfant). La fréquence ultérieure dépendra des résultats, de l'interrogatoire détaillé et de l'examen clinique
Pancréas	> 10 Gy sur queue pancréas, risque de 16 % de diabète	Risque majoré si radiothérapie avant l'âge de 2 ans	HbA1c annuelle après un délai de 8 ans post radiothérapie
Rein	Risque d'insuffisance rénale majoré si > 20 Gy sur l'ensemble des reins ou > 12 Gy sur rein unique	Risque majoré si rein unique, si âge > 12 ans lors traitement, si irradiation corporelle totale	Bilan électrolytique (sanguin et sur les urines de 24 h) - urée, créatinine - Taux de réabsorption du phosphore/2 ans Mesure de la TA annuelle

Référentiel de prise en charge des tumeurs pédiatriques en radiothérapie

Testicule	Azoospermie définitive si >6Gy sur les 2 testis Déficit testostérone si > 20 Gy.		
Ovaire	Subfertilité si > 4 Gy sur les 2 ovaires Stérilité si > 8 Gy		
Utérus	Anomalie de croissance de l'utérus si > 20 Gy	Risque majoré d'hypoplasie utérine si radiothérapie réalisée avant la puberté	Surveillance obstétricienne type « grossesse à risque » si > 5 Gy reçus par l'utérus en raison d'un risque d'accouchement prématuré et de trouble de la croissance intra-utérine.
Cartilage de croissance	Risque d'arrêt de croissance si > 20-30 Gy		Pas d'examen paraclinique systématique si examen clinique annuel normal. Avis orthopédique dans le cas contraire
Vertèbres	Dose > 20 Gy de façon homogène mais sur une partie de la colonne vertébrale	Risque de cyphose/lordose en cas de radiothérapie thoracique, rachidienne, abdominale Une irradiation > 20 Gy de façon inhomogène sur les vertèbres entraînait des scolioses	Surveillance clinique/6 mois, voire/4 mois en période pubertaire En cas d'anomalie avis spécialisé et radiographie du rachis en entier debout : face + profil – après compensation d'une éventuelle inégalité de membre

La place des nouvelles techniques dans la prise en charge des tumeurs pédiatriques.

I. Introduction :

Quarante à 50 % des enfants traités pour cancer reçoivent une irradiation [1]. L'amélioration majeure du pronostic des tumeurs pédiatriques depuis ces trois dernières décennies implique un devoir de prévention de plus en plus important des séquelles thérapeutiques. Une des préoccupations principales pour le radiothérapeute est donc le risque de complications tardives, incluant les seconds cancers, en particulier dans les tumeurs de bon pronostic. Depuis plusieurs années, les innovations en radiothérapie, en particulier la protonthérapie, l'irradiation en modulation d'intensité ou la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, ont conduit chez l'adulte à améliorer l'efficacité du contrôle local dans des indications choisies, tout en préservant au mieux les organes à risque. Les données en pédiatrie restent beaucoup plus partielles, impliquant systématiquement une discussion au cas par cas.

II. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique de très haute précision, permettant de diminuer les marges d'incertitude et de limiter le volume de tissu sain irradié ; la dose de rayonnement à haute énergie est délivrée dans le volume cible, avec une diminution très brutale de la dose en dehors de ce volume. La condition première est la possibilité d'obtenir un repérage dans les trois dimensions de l'espace du centre de la cible. Elle s'adresse principalement aux lésions de petit volume (en moyenne de grand axe inférieur à 3 cm). Elle nécessite :

- que chaque étape du traitement (imagerie, repérage, dosimétrie, centrage, irradiation) soit faite en utilisant un référentiel unique de coordonnées 3D ;
- des mini-faisceaux avec une pénombre minimale ;

- une reproductibilité inframillimétrique du traitement ;
- des logiciels adaptés à ces mini-faisceaux et aux doses par séance (unique ou hypofractionnée) souvent élevées.

La diminution des marges, prises habituellement autour du volume tumoral pour compenser les incertitudes en particulier de mouvement, diminue la proportion de tissus sains irradiés mais est assujettie à une immobilité la plus stricte possible et/ou à un repositionnement par recalage durant le traitement (tracking). L'immobilisation est en pédiatrie un élément difficile à maîtriser, variable d'un enfant à l'autre, et pour chaque enfant, d'une séance à l'autre voire au cours de chaque séance. L'anesthésie générale (AG) est parfois requise, généralement pour les enfants de moins de trois ans, mais elle alourdit considérablement la prise en charge. Les AG peuvent également être indiquées dans le cadre de séances longues chez des enfants plus âgés.

La tolérance immédiate de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est, chez l'enfant comme chez l'adulte, excellente. L'affranchissement du cadre invasif est indubitablement un bénéfice notable sur la qualité de vie. La proximité du chiasma et de l'hypophyse rend délicate la réalisation d'une radiochirurgie. Fractionner l'irradiation permet d'augmenter la tolérance, d'élargir ainsi les indications. Le normo-fractionnement (25 à 30 séances) est utilisé pour les lésions dont la distance par rapport au chiasma ou au nerf optique est inférieure à 5mm. Lorsque cette distance est supérieure à 5mm, l'hypofractionnement peut être utilisé (une à cinq séances). Par ailleurs, en réduisant les marges autour du volume tumoral, il est possible d'épargner les structures sensibles et ainsi d'augmenter dans certains cas la dose délivrée.

Les indications actuelles sont mal définies en pédiatrie. Les localisations intracrâniennes représentent la majorité des indications. Les séries publiées

concernant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont encore peu nombreuses, majoritairement avec la radio-chirurgie compte-tenu de son ancienneté, et incluent souvent des entités histologiques multiples.

- L'hypofractionnement pour le traitement des Gliomes des Voies optiques est délicat en raison de la proximité des structures optiques. Les séries utilisant la séance unique par Gammaknife® sont rares et correspondent souvent à des patients ayant déjà un déficit visuel.
- la radiothérapie en conditions stéréotaxiques normofractionnée a également été validé pour les astrocytomes pilocytiques et les astrocytomes de grade II,
- Dans l'épendymome, la RT en conditions stéréotaxiques normofractionnée a été utilisée pour réaliser un complément de dose sur le lit opératoire après l'irradiation de la fosse postérieure. Elle permet d'envisager également des ré-irradiations
- Dans les craniopharyngiomes, les recommandations tendent vers une chirurgie dont la limite est celle du risque fonctionnel. La radiothérapie conformationnelle normofractionnée, avec une marge de 5 à 10 mm autour du CTV, a fait la preuve de son efficacité, avec un seuil d'efficacité situé à 54 Gy. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques normofractionnée a permis de réduire les marges (+2-3 mm autour du CTV) et ainsi de diminuer le volume de tissu sain irradié. La radiochirurgie est limitée aux lésions de moins de 2,5 cm de grand axe et situées à plus de 3 mm des structures optiques, ce qui reste rare
- Les indications de radiothérapie en conditions stéréotaxiques extracérébrales de l'enfant sont surtout rachidiennes, avec les localisations médullaires des épendymomes et des rechutes de médulloblastome.

III. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) permet la modulation de la dose délivrée, rendant possible l'irradiation de tumeurs de localisations difficiles, parfois inenvisageable à haute dose avec la radiothérapie conformationnelle classique. La RCMI est utilisée depuis plus de 15 ans chez l'adulte ; elle a démontré son intérêt en termes d'augmentation de la conformation autour du volume cible, d'épargne des OAR et de possibilité d'escalade de doses.

Le principe de la RCMI est de moduler l'intensité des faisceaux d'irradiation en fonction de la position de la cible et des organes à risque. La difficulté est de produire des champs d'intensité variables avec des accélérateurs destinés à produire des champs d'intensité homogène.

- Une des approches est celle du step and shoot, où les champs modulés résultent de la somme de multiples champs de petites tailles.
- Une autre approche est la RCMI dynamique, plus communément utilisée actuellement, impliquant un mouvement dynamique des lames du collimateur durant la délivrance du faisceau.
- Une troisième technique est la RCMI hélicoïdale par tomotherapy HiArt™ qui permet de délivrer une irradiation en modulation d'intensité dans de grands volumes (40-160cm) par déplacement continu de la table de traitement. Un repositionnement précis est possible grâce à un scanographe couplé avant chaque séance et fusionné avec les images de dosimétrie

La principale évaluation de la RCMI en pédiatrie repose sur les localisations intracrâniennes ou de la tête et du cou, en raison des difficultés fréquentes d'exérèse complète à ce niveau, associée à la proximité des organes à risque, pourvoyeurs de séquelles tardives (chiasma, encéphale, tronc cérébral, parotides,

hypophyse, etc.). Brièvement, les indications suivantes peuvent être discutées en pédiatrie.

A. Tumeurs intra-crâniennes

1. Médulloblastome

La RCMI est parfois proposée dans l'irradiation des médulloblastomes en raison de nombreuses difficultés techniques et risques de cette irradiation crani-spinale, en particulier auditifs. Une diminution significative de la toxicité auditive sévère après RCMI a été décrite par de nombreuses équipes. D'autres ont mis en évidence une meilleure couverture du volume cible avec la RCMI, associé à une épargne significative dans les hautes doses des organes à risque (cœur, foie, thyroïde, etc.) mais la dose intégrale était également plus importante avec la RCMI

La tomothérapie allie les intérêts de la RCMI en s'affranchissant du problème des jonctions de faisceaux liés à la taille des champs d'irradiation. Il a été démontré sur des petites séries le bénéfice de la tomothérapie en termes de toxicité hématologique aiguë, ainsi que l'intérêt potentiel de préserver la croissance vertébrale, par épargne de l'irradiation à haute dose des vertèbres via la RCMI

2. Ependymomes :

La RCMI n'apporterait pas de meilleur contrôle local mais permettrait potentiellement de diminuer les séquelles en particulier auditives, neurocognitives ou endocriniennes. Elle pourrait également permettre d'envisager des surimpressions en cas de chirurgie incomplète, facteur majeur de pronostic défavorable. Il faut rester là encore vigilant sur l'augmentation de la dose intégrale, mais également sur l'augmentation potentielle via la RCMI de la dose aux régions supra-tentorielles par exemple, à faible dose certes, mais chez des enfants très jeunes.

B. Les tumeurs de la tête et du cou :

1. Carcinomes indifférenciés du cavum

Chez l'adulte irradié pour une tumeur indifférenciée du cavum (UCNT), la RCMI permet l'amélioration de la couverture du volume cible avec une épargne des organes à risque, avec un gain clinique démontré [24]. La rareté des UCNT du cavum chez l'enfant rend les études difficiles en pédiatrie. Une étude de cinq enfants traités par RCMI et a néanmoins montré que tous les enfants étaient porteurs d'une ou plusieurs séquelles (grade ≤ 3) malgré la RCMI. Des études larges et un suivi systématique des enfants traités sont nécessaires.

2. Sarcomes de la tête et du cou

La faisabilité de la RCMI en pédiatrie dans les rhabdomyosarcomes (RMS) a été démontrée en pédiatrie. Le taux de contrôle local était comparable à ceux obtenus après radiothérapie conformationnelle, avec une toxicité à deux ans modérée. D'autres équipes ont étudié récemment les rechutes après traitement par RCMI chez 19 enfants et conclu à l'absence de rechute marginale ou ganglionnaire. Sur ces données récentes, la RCMI semble donc adaptée à l'irradiation des rhabdomyosarcomes de la tête et du cou, en termes de contrôle local comme en termes de toxicité tardive.

C. Cas des grands volumes

La tomothérapie allie la technique de RCMI avec l'irradiation de grands volumes. Certains auteurs suggèrent que l'utilisation de la tomothérapie chez l'enfant est licite si :

- la couverture du volume cibles est complexe,
- si le risque de toxicité en rapport avec l'irradiation des organes critiques est important,
- si la tomothérapie permet de réduire à priori ce risque toxique,
- et enfin si le risque potentiel des faibles doses est inférieur au bénéfice anti-tumoral escompté [19].

Typiquement, la tomothérapie pourra se discuter dans les irradiations abdominales *in toto*. La RCMI a démontré dans cette situation un intérêt en termes de couverture de volume, mais également d'épargne vertébrale, spinale ou encore médullaire.

Dans le cas des irradiations du système ventriculaire (germinomes), la RCMI hélicoïdale semble apporter une meilleure épargne du tissu cérébral sain supra et infra-tentorial mais les données sont établies sur de petites séries (cinq patients) et l'épargne est modeste.

En conclusion, l'utilisation de la RCMI reste chez l'enfant soumise à discussion collégiale systématique.

- Son utilisation est quasiment validée pour les tumeurs de la tête et du cou, en particulier pour les tumeurs du cavum et rhabdomyosarcomes.
- La surimpression sur la fosse cérébrale postérieure dans le traitement des médulloblastomes peut également être une bonne indication.
- Pour les autres localisations, il s'agit réellement de discussion au cas par cas, après comparaison de plans de traitement RCMI versus conformationnel,

voire protonthérapie si possible.

La toxicité des faibles doses

- La RCMI permet une épargne des organes à risque mais augmente souvent la dose intégrale et les volumes irradiés à faible dose, de par la multiplication des faisceaux. Ainsi, l'utilisation de la RCMI pour le boost de la fosse postérieure dans les médulloblastomes induit une dose reçue par les hippocampes plus élevée par rapport aux techniques classiques, faisant craindre la survenue de troubles neurocognitifs. Cependant, l'évaluation des capacités neurocognitives par des tests adaptés n'a pas montré de différence entre 15 patients traités par RCMI et 10 traités par radiothérapie conformationnelle à quatre ans.
- Une étude a aussi comparé les plans de traitement de cinq tumeurs intra-crâniennes en radiothérapie classique et RCMI en mesurant les doses à la thyroïde, au sein, à l'ovaire et au testicule. La RCMI délivrait une dose moins importante par séance à la thyroïde : 0,84 cGy en RCMI et 1,23 cGy en radiothérapie conformationnelle.
- En revanche, les doses périphériques relevées sur les organes plus à distance étaient plus élevées en RCMI (ratio de dose RCMI/conformationnel 2,5 pour les seins, 6,8 pour les ovaires, 3,7 pour les testicules), mais la dose totale restait faible (en moyenne et par fraction de 1,8 Gy : 0,52 Gy pour les seins, 0,076 Gy pour les ovaires, 0,047 Gy pour les testicules).
- Ainsi, la RCMI semble être une meilleure option pour préserver les organes à risque à proximité du volume cible. Il faudrait probablement multiplier ce type d'études et suivre à long terme ces enfants afin d'établir des correspondances cliniques entre les faibles doses reçues et les séquelles à long terme.

IV. La protonthérapie en pédiatrie :

De toute évidence, l'irradiation en pédiatrie, en particulier chez les très jeunes enfants, pose des problèmes spécifiques, notamment en termes de croissance, et de troubles de développement (endocriniens, neurologiques, viscéraux. . .).

L'intérêt potentiel de la protonthérapie en pédiatrie repose sur une balistique optimisée de manière quasiment systématique par rapport à la balistique obtenue par les photons. Le dépôt de dose est en effet optimal : il augmente doucement avec la profondeur, est très important dans une profondeur précise (« le pic de Bragg »), puis chute quasiment à zéro ensuite. Ce rendement en profondeur diffère radicalement de celui des photons en particulier.

Les protons ont donc l'avantage majeur de délivrer de fortes doses sur le volume cible en minimisant les doses des organes avoisinants. Le concept est de maintenir voire d'améliorer le contrôle local tout en diminuant le risque de séquelles tardives par épargne optimale du tissu sain. Le problème actuel reste la disponibilité des centres de protonthérapie qui est limitée.

Les indications les plus retrouvées dans la littérature sont les suivantes :

A. Tumeurs cérébrales

1. médulloblastomes

- L'intérêt de la protonthérapie dans l'irradiation craniospinale est lié à l'épargne des tissus sains lors de l'irradiation pan-spinale mais certainement plus encore lors de la surimpression délivrée sur la fosse cérébrale postérieure. Lors de l'irradiation pan-spinale, plusieurs études dosimétriques rapportent des épargnes majeures du cœur (totalement épargné en protonthérapie), estomac, côlon, thyroïde, poumons, rein, foie).
- Une des questions en suspens reste la problématique de l'irradiation

homogène des corps vertébraux. Certains propose de délivrer une dose pleine à l'ensemble des corps vertébraux des enfants n'ayant pas terminé leur croissance afin de limiter le risque de scoliose. D'autres équipes plaident en faveur d'une épargne optimale des corps vertébraux autant que possible avec les protons, défendant l'hypothèse que la scoliose est surtout induite par les anomalies des tissus mous para vertébraux.

- Le bénéfice de l'irradiation en protons sur la fosse cérébrale postérieure a également été étudié d'un point de vue dosimétrique et vont toutes dans le même sens : l'épargne des cochlées et de l'hypophyse est particulièrement bonne par comparaison aux autres techniques; d'autres organes à risque comme les hypothalamus, lobes temporaux, glande pituitaire, yeux, chiasma, pharynx sont également mieux protégés, laissant espérer de moindres séquelles au long cours,

2. épendymomes de la fosse cérébrale postérieure :

la problématique est la même que celle de la surimpression de la fosse cérébrale des médulloblastomes.

Les recommandations actuelles d'irradiation postopératoire des épendymomes plaident en faveur d'une dose élevée (59,4 Gy sur le lit opératoire) avec des contraintes aux organes à risque difficiles à respecter en photonothérapie, y compris avec des techniques de RCMI.

La protonthérapie autorise des réductions majeures de dose, principalement aux oreilles internes, hypothalamus, et réduit significativement la dose supra tentorielle, faisant espérer là encore de moindres complications en particulier neurocognitives au long cours

3. astrocytomes de bas grades :

Le principal intérêt est l'épargne du parenchyme cérébral.

B. Tumeurs oculaires :

1. mélanomes de la choroïde :

La protonthérapie offre une prise en charge optimale de ces tumeurs particulièrement rares en pédiatrie. Soulignons que l'expérience chez l'enfant est minime, et qu'aucune série pédiatrique n'est publiée, mais la question de la protonthérapie doit se poser dans cette situation en raison du caractère particulièrement mutilant de l'énucléation, et de l'efficacité démontrée de la protonthérapie chez l'adulte,

2. Gliomes des voies optiques :

L'irradiation des gliomes de bas grade de la voie optique ou du troisième ventricule a montré son efficacité et peut être discutée soit en première intention chez les enfants les plus âgés, soit après chimiothérapie première de longue durée, chez les enfants plus jeunes. L'intérêt dosimétrique de la protonthérapie en termes d'épargne du chiasma, de la glande pituitaire, et des organes controlatéraux a été démontré sur des petits effectifs faisant espérer des séquelles moindres au long cours, en particulier endocriniennes.

3. rétinoblastomes :

Lorsque la radiothérapie est indiquée dans le traitement des rétinoblastomes, la protonthérapie pourrait présenter des avantages attendus importants en terme de préservation des organes de proximité (glande lacrymale, orbite. . .) et de prévention des cancers secondaires, fréquents dans ce contexte ainsi qu'une meilleure couverture du volume cible avec une épargne la plus optimale de l'os.

C. Tumeurs de la base du crâne :

L'intérêt majeur de la protonthérapie dans les tumeurs de la base du crâne chez l'adulte a été bien établi, et semble clairement confirmé en pédiatrie. En effet, la proximité d'organes hautement à risque (tronc cérébral, nerfs crâniens, encéphale, etc.) associé à l'importance de délivrer une dose élevée d'irradiation rend la protonthérapie optimale.

D. Neuroblastomes et Néphroblastome :

Les expériences sont rares pour ces tumeurs habituellement radiosensibles. Hug *et al.* ont toutefois rapporté une expérience intéressante sur un jeune enfant porteur d'une tumeur para spinale rétropéritonéale, irradiée avec une excellente couverture du volume cible (CTV) tout en épargnant de manière très satisfaisante la moelle, mais également le rein controlatéral et surtout homolatéral.

Dans une autre étude de comparaison dosimétrique sur cinq cas de neuroblastomes et quatre cas de néphroblastome, La protonthérapie a permis de diminuer de 40 à 60 % la dose moyenne au foie et aux reins, avec toutefois un risque estimé de seconds cancers plus élevé avec une technique de modulation d'intensité ou des protons.

Ø Ces indications ne sont habituellement pas prioritaires compte-tenu des niveaux de doses assez faibles requis, du risque potentiel majoré de cancers secondaires et du manque de disponibilité des équipements de protons.

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.