



HAL
open science

Toxicité hématologique de la tomothérapie dans la prise en charge des médulloblastomes de l'enfant et de l'adolescent jeune adulte : étude rétrospective multicentrique de 2010 à 2017

Camille Cordero

► To cite this version:

Camille Cordero. Toxicité hématologique de la tomothérapie dans la prise en charge des médulloblastomes de l'enfant et de l'adolescent jeune adulte : étude rétrospective multicentrique de 2010 à 2017. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297474

HAL Id: hal-03297474

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297474>

Submitted on 15 Dec 2022

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

Université de Lorraine
2018

Faculté de Médecine de Nancy

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Camille CORDERO

Le lundi 29 Octobre 2018

**Toxicité hématologique de la Tomothérapie dans la prise en charge
des Médulloblastomes de l'enfant et de l'adolescent jeune adulte :
Étude rétrospective multicentrique de 2010 à 2017**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur P. CHASTAGNER

Président du Jury

M. le Professeur O. KLEIN

Juge

M. le Professeur N. ANDRÉ

Juge

Mme le Docteur L. PADOVANI

Juge et Directrice de Thèse

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE -
Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -
Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE -
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ -
Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE -
Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL
- Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT -
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET -
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY –
Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE –
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER -
Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET –
Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER -

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY –
Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Président de Jury,

**Monsieur le Professeur Pascal CHASTAGNER,
Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pédiatrie**

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre Jury de Thèse et espérons vivement que notre travail répondra à vos attentes.

Vous nous avez écoutée et aidée lorsque nous avons émis le souhait de nous former à l'Onco-Hématologie Pédiatrique, et nous vous en remercions. Nous vous sommes également très reconnaissante de nous avoir soutenue dans notre recherche de post-internat.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre sincère gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Olivier KLEIN,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Neurochirurgie

Nous connaissons votre expertise dans le domaine des tumeurs cérébrales de l'enfant, et nous vous remercions de nous faire l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous espérons qu'il sera digne de votre intérêt.

Trouvez ici l'expression de notre grand respect et de notre reconnaissance.

A notre Juge,

**Monsieur le Professeur Nicolas ANDRE,
Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pédiatrie**

Vous nous avez d'abord accueillie avec enthousiasme et bienveillance dans votre laboratoire lors de notre année recherche, en nous proposant un sujet qui nous a grandement intéressée, et nous vous en sommes très reconnaissante. Vous avez ensuite accepté de juger notre travail, et avez pris part avec patience et efficacité à son élaboration. Nous vous en remercions vivement, et espérons qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

Nous vous exprimons ici notre grande estime et notre sincère gratitude.

A notre Directrice de Thèse et Juge,

**Madame le Docteur Laetitia PADOVANI,
Docteur en Oncologie et Radiothérapie**

Tu m'as témoigné ta confiance lorsque tu m'as proposé ce sujet de Thèse, j'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Je te remercie pour ton aide dans la difficile quête des dossiers sur les différents centres.

Merci également pour tes conseils avisés tout au long de la rédaction de ce travail, notamment sur les questions techniques de radiothérapie, qui sont loin d'être mon quotidien.

Trouve ici l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

Aux personnes qui m'ont apporté leur aide lors de la réalisation de ce travail, et en particulier :

Aux équipes médicales du CHU de Lyon, du CHU de Marseille et de l'Institut Gustave Roussy pour leur aide dans l'accès aux nombreux dossiers.

Monsieur Mohamed BOUCEKINE, statisticien, pour son aide précieuse dans la réalisation de la partie statistique de ce travail. Merci d'avoir répondu à toutes mes questions et réalisé les nombreuses « dernières analyses » demandées !

Monsieur Nicolas BOLZINGER, pour son efficacité et sa rapidité à trouver des solutions à mes problèmes informatiques.

Aux personnes croisées lors de mon internat et en particulier :

Aux équipes médicales et paramédicales de Thionville et Forbach, merci de m'avoir guidée avec sympathie et bonne humeur lors de mes premiers pas et premières gardes en pédiatrie.

Au Docteur Cécile POCHON, merci de m'avoir fait découvrir la greffe et confirmer mon intérêt pour l'oncohématologie pédiatrique. Autant de dynamisme, gentillesse et compétences, c'est un vrai bonheur d'apprendre en ta compagnie ! Merci également pour l'ensemble de tes conseils bienveillants et ton aide dans la rédaction de mon mémoire de DES.

Aux équipes paramédicales du 2^e étage et plus particulièrement au personnel du STM. Merci de m'avoir aiguillée avec sympathie et bienveillance lors de mes débuts dans ce service si particulier. Une pensée pour les patients, petits et grands qui font preuve d'un courage exceptionnel pour mener leur combat.

Au Docteur Ludovic MANSUY, pour ta gentillesse et le partage passionnant de tes connaissances avec beaucoup de générosité et de modestie. Le secteur 1 a de la chance de t'avoir, Docteur Ludo !

Aux Docteurs Audrey CONTET, Fanny FOUYSSAC et Aurélie PHULPIN, parce que c'est un réel plaisir d'apprendre à vos côtés.

Aux pédiatres rencontrés à l'hôpital d'enfants et en particulier aux Docteurs Chrystèle BONNEMAINS, Marjorie BONNETON, Amandine CHAUVEAU, Carole LEGAGNEUR et Aurélie TATOPOULOS, pour votre disponibilité et votre sympathie.

Au Docteur Brigitte CASSAGNE, pédiatre à Trets, pour m'avoir fait confiance et épaulée dans mes premiers pas en tant que pédiatre remplaçant.

A l'équipe médicale et paramédicale du service d'hématologie et oncologie pédiatrique du CHU de Marseille et plus particulièrement à Monsieur le Professeur Gérard MICHEL, pour m'avoir accueillie dans votre service le temps d'un inter-CHU. J'ai beaucoup appris auprès de l'ensemble de l'équipe et je garderai un très bon souvenir de mon passage chez vous.

Au service de réanimation pédiatrique et plus particulièrement au Docteur Noël BOUSSARD, pour son accueil bienveillant et son implication quotidienne à nous transmettre une partie de ses connaissances.

A l'équipe de l'Institut Curie, merci de m'accueillir dans votre service, me permettant ainsi de poursuivre dans cette surspécialité qui me tient à cœur et me passionne.

A mes co-internes,

A Loriane, pour ces semestres en ta compagnie, nos longues journées/soirées et nos décisions collégiales rassurantes.

A Hélène, pour nos débuts ensemble à Thionville et nos longues discussions.

A Maud et Méryl, pour votre sympathie.

A Émilie, François, Hugo, Isis, Mathilde, Simon et Thibaut pour votre soutien et notre entraide durant ses 6 mois difficiles...

A Lucile, pour la personne adorable et attachante que tu es !

A mes co-internes d'inter-CHU : Johanna, Julie, Marie, Marion B., Marion N., Sarah, et co-équipiers de DIUOP : Aphaia et Honoré, merci pour votre bonne humeur quotidienne.

A Lucie-Marie, co-interne puis chef de clinique, pour ton sourire et tes conseils bienveillants rendant ces 6 derniers mois plus agréables. Bonne continuation ensoleillée !

A Claire, François et Jérémy pour avoir contribué à maintenir une bonne ambiance durant ce dernier semestre et pour avoir tenu le coup malgré nos emplois du temps respectifs bien remplis.

A ma famille :

A ma Maman, tu as été la première à me suivre et à faire en sorte que je puisse réaliser mon rêve dans les meilleures conditions. C'est grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui et je ne trouverai jamais suffisamment de mots pour te remercier. Tu as été un pilier pour nous trois, nous avons de la chance d'avoir une maman comme toi.

A mon Papa, mon parcours n'a pas toujours été facile à suivre, et je ne t'ai pas facilité la tâche ces dernières années... Mais tu as toujours eu confiance en moi. Merci d'avoir répondu présent à chaque étape et accompagnée pour mes premiers pas en Lorraine. Je suis heureuse que tu sois mon papa.

A ma grande Sœur, je t'entends déjà dire « Oh là là, c'est l'heure des grands mercis... » mais ne t'inquiète pas, je ne vais pas m'éterniser ! Tu veilles sur moi depuis notre plus jeune âge, toujours à mes côtés avec nos baluchons respectifs, également présente durant ces longues années pour répondre à chacun de mes « caprices » et m'encourager à ta façon. Je n'y serais pas arrivée sans toi... (courage, c'est bientôt terminé !). Je tenais à te dire merci et que moi aussi je suis là pour toi !

A ma petite Sœur, tu as vécu tes premières années au rythme de mes études. Je suis fière de la belle jeune fille que tu es devenue. L'avenir est devant toi et sache que tu pourras toujours compter sur moi.

A mon Papou et ma Mamou, merci pour votre soutien et vos pensées positives qui m'ont, sans aucun doute, permis d'arriver jusque-là. Quel bonheur de vous retrouver à chaque réunion de famille !

A mon Papi et ma Mamie, ces études, trop longues, n'auront pas permis de vous voir près de nous aujourd'hui. Je sais pourtant que vous avez été les premiers à croire en moi. Vous êtes et serez toujours présents dans mon cœur.

A Véro et Guy, à mon tonton Patrick, merci pour votre participation et votre soutien. Merci d'avoir fait la route jusqu'ici aujourd'hui.

A Magali (et Stéphane), Sébastien et Quentin, mes cousins/cousine, pour ces moments de partage entre fous rires et complicité...

A Joëlle, pour ton accueil chaleureux et ta présence dans les bons moments mais aussi dans les périodes plus difficiles sans jamais perdre le sourire.

A Laetitia, pour m'avoir intégrée dans la famille avec tant de gentillesse et bienveillance. Merci d'être venue pour me soutenir.

A mes amis :

A Marie, ma première amie, toujours présente après toutes ces années (plus de 30 ans... mais on arrête de compter, d'accord ?!). Parce que tu n'oublies jamais les dates importantes et pour ton soutien à chaque étape de mon parcours. Je suis fière d'être la marraine de ton fils, mon petit Maxence qui grandit si vite ! Tu sais que je serai là pour la suite !

A Marion, ma copine de 6^e. Nous nous sommes rapidement adoptées et ensuite plus quittées ! Malgré la distance, nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre et c'est le plus important. Merci pour tous ces souvenirs et pour les prochains à venir. Merci à Evan et toi de m'avoir fait découvrir ce rôle de marraine qui me tient tant à cœur.

A mes amis de collègue et lycée : à Claire, pour ta générosité, ton sourire et ta présence en ce jour si important, à Mira pour nos fous rires et nos soirées à papoter, à Cédric pour ta fidélité à notre groupe de filles ;)

A mes copains de fac : Fabrice, Nathalie, Charles, Céline et Romain pour ces quelques années ensemble ; vivement nos prochaines vacances canoë ;) A Sarah et Manon, parce que c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous. A Géraldine, pour ton aide au début de mon externat et parce que je suis contente d'avoir rencontré une si belle personne.

A Sara, ma plus belle rencontre Nancéienne ! Je n'oublierai jamais que tu as été la première à me tendre la main à mon arrivée. Tu m'as accordé ta confiance et tu as pris soin de moi durant les années qui ont suivi en m'aiguillant avec gentillesse et bienveillance dans certains choix difficiles. Merci pour ton soutien sans faille et tes encouragements qui ne sont pas étrangers à ce qui m'attend pour la suite. Je suis arrivée toute seule ici il y a 5 ans et je repars avec une amie exceptionnelle. Rendez-vous à Nantes et à Paris pour nos prochains weekends ;)

A vous mes copines rencontrées au premier étage ! A toi Géraldine, pour ton écoute et tes conseils toujours posés et rassurants. Tu es d'ores et déjà un pédiatre en or et tu resteras ma pâtissière préférée ! A Giselle, pour ta bonne humeur permanente et ta grande gentillesse. Vivement nos prochains rendez-vous, peu importe la ville dans laquelle nous les organiserons !

A Cécile, pour ta franchise et ton honnêteté. On a partagé nos premières expériences en pédiatrie et j'ai découvert le Snowhall grâce à toi ! Tu as toujours un avis réfléchi et intéressant. Tu feras de grandes choses, je n'en doute pas !

A tous les habitants de « la Colloc' » pour votre si gentil accueil et votre soutien durant ces 5 années dans le Grand Est.

A Damien, ma plus belle rencontre de ces deux dernières années. Merci pour ton soutien et tes paroles rassurantes au quotidien. Je suis heureuse de t'avoir à mes côtés et je mesure la chance que j'ai de t'avoir rencontré. Tu es celui qui arrive à me faire sourire en toutes circonstances (même ces derniers mois !). T'es un Doubi au top et j'ai hâte de découvrir la suite avec toi !

Et enfin à Titi, pour sa présence sans faille à chaque étape de ma vie !

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	8
PRESENTATION DU SUJET	24
1. LE CANCER DE L'ENFANT.....	25
1.1 Épidémiologie.....	25
1.2 Traitement et survie.....	25
1.3 Séquelles à long terme.....	26
2. LES MEDULLOBLASTOMES	27
2.1 Prise en charge diagnostique	27
2.1.1 Circonstances du diagnostic.....	27
2.1.2 Imagerie.....	28
2.1.3 Prise en charge chirurgicale.....	28
2.1.4 Anatomopathologie.....	29
2.1.5 Extension post-opératoire.....	29
2.2 Pronostic.....	29
2.3 Traitement.....	31
3. LA RADIOTHERAPIE	33
3.1 Historique des techniques.....	33
3.2 Radiobiologie.....	33
3.3 Les étapes du traitement.....	34
3.4 Indications en pédiatrie	35
3.5 Radiothérapie par modulation d'intensité : Tomothérapie	35
3.6 Toxicité aiguë et tardive.....	36
3.6.1 Toxicité tardive radio-induite.....	36
3.6.1.1 Généralités	36
3.6.1.2 Cancers secondaires.....	37
3.6.2 Toxicité aiguë.....	37
3.6.2.1 Généralités	37
3.6.2.2 Toxicité hématologique aiguë.....	38
4. PRESENTATION DE L'ETUDE.....	39
ARTICLE SCIENTIFIQUE	40
1. INTRODUCTION.....	44
2. PATIENTS AND METHODS	45
2.1 Patients.....	45
2.2 Follow-up during and after radiotherapy.....	45
2.3 Treatment.....	45
2.4 Radiotherapy.....	45
2.5 End points.....	46
2.6 Statistics.....	46
3. RESULTS.....	47
3.1 Cohort description.....	47
3.2 Haematological toxicity	47

3.2.1	Grades 3-4 Toxicities	47
3.2.2	Risk factors of toxicities.....	48
3.3	Impact of haematological toxicity on radiotherapy treatment and long-term outcome...	48
4.	DISCUSSION.....	49
5.	CONCLUSION.....	50
6.	FIGURES AND LEGENDS	51
7.	REFERENCES.....	54
CONCLUSION ET PERSPECTIVES		57
1.	CONCLUSION.....	58
1.1	Toxicités aiguës radio-induites	58
1.1.1	Toxicité aiguë hématologique.....	58
1.1.2	Toxicité aiguë non hématologique.....	60
1.2	Toxicités tardives radio-induites.....	60
1.3	Limites de l'étude.....	61
2.	PERSPECTIVES	61
BIBLIOGRAPHIE		63

Liste des abréviations

AJA : Adolescents et jeunes adultes

CTV : Clinical Target Volume

GTV : Gross Tumor Volume

ICS : Irradiation Crâniospinale

IMRT : Irradiation Conformationnelle en Modulation d'Intensité

ITV : Internal Target Volume

HIC : Hypertension intracrânienne

LCR : Liquide Céphalorachidien

MO : Moelle Osseuse

PTV : Planned Target Volume

RTE : Radiothérapie Externe

SNC : Système Nerveux Central

PRESENTATION DU SUJET

1. Le cancer de l'enfant

1.1 Épidémiologie

En France, on compte chaque année environ 1750 nouveaux cas de cancers chez les enfants âgés de 0 à 14 ans. Cela signifie qu'environ 1 enfant sur 440 sera atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans (1). Dans la catégorie adolescents et jeunes adultes (AJA), l'incidence annuelle est estimée à 219,4 par million pour les 15-19 ans et 293,1 par million pour les 20-24 ans (2).

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) correspondent à 20% des cancers infantiles, ce qui les place en deuxième position après les leucémies (30%) et en font ainsi les tumeurs solides les plus représentées dans la population pédiatrique (3,4).

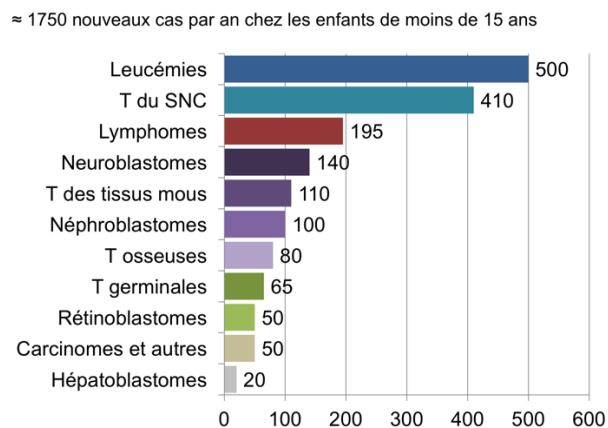


Figure 1 : Répartition des tumeurs de l'enfant
(Lacour et Clavel, *Revue du Praticien* 2014)

1.2 Traitement et survie

La prise en charge des cancers de l'enfant est multidisciplinaire. Elle résulte d'une collaboration étroite entre chirurgiens, oncohématologues, radiothérapeutes, mais également la participation de tous les acteurs impliqués dans les soins de supports (équipe douleur, psychologues, éducateurs, ...). La prise en charge de ces patients est globale et les décisions sont prises de façon collégiale lors de réunions de concertation pluridisciplinaire.

Le développement des thérapies ciblées, la chimiothérapie intensive, l'apport de la biologie moléculaire ainsi que l'adaptation des thérapeutiques au niveau de risque et à la réponse tumorale sont à l'origine de progrès constants dans cette discipline (5).

Ainsi, au cours des 30 dernières années, les avancées majeures réalisées dans la prise en charge des cancers de l'enfant ont permis d'obtenir une survie globale de 92% à 1 an et de 82% à 5 ans tous types de cancer et tous âges confondus (6).

1.3 Séquelles à long terme

Il est cependant important de noter que les efforts déployés pour prendre en charge et guérir un enfant atteint de cancer ne se limitent pas à la survie.

En effet, les progrès en termes de survie évoqués ci-dessus se sont accompagnés d'un nombre croissant de complications et séquelles, sources d'altération parfois importante de la qualité de vie de ces patients.

Ces complications peuvent survenir longtemps après la guérison et concernent plus de 40% des adultes guéris d'un cancer pédiatrique. Elles sont parfois à l'origine d'une morbi/mortalité importante : maladies cardiovasculaires, troubles neurocognitifs, endocriniens (croissance, fonction thyroïdienne), troubles de la fertilité, atteintes sensorielles, seconds cancers ou encore difficultés d'intégration sociale peuvent impacter la qualité de vie (7,8).

Selon Armstrong et al., à l'âge de 50 ans, 53,6% des adultes traités pour un cancer dans l'enfance auront développé au moins un problème de santé invalidant ou susceptible de mettre en jeu leur pronostic vital, contre 19,8% des adultes en population générale (9).

Les survivants de cancer dans l'enfance sont également exposés à un risque de décès prématuré plus important que celui de la population générale, estimé par Reulen et al. comme 7 à 11 fois supérieur (10). Les causes les plus fréquentes de décès dans cette population sont la récurrence de tumeur primitive, la survenue d'un cancer secondaire, et les pathologies pulmonaires et cardiovasculaires (11).

La mise en place d'un protocole thérapeutique en cancérologie doit donc être réfléchi et tenir compte des séquelles éventuelles. Et il est important de proposer un suivi régulier pour ces patients afin de détecter et de prendre en charge au plus tôt toute complication, certaines pouvant faire l'objet de traitement spécifique (12). Le suivi doit être personnalisé, adapté à chaque patient et dépend du type de la tumeur primitive, des traitements anticancéreux administrés mais aussi des facteurs de risque génétiques associés éventuels.

En effet, parmi les facteurs de risque de séquelles identifiés, on retrouve la dose cumulée de chaque chimiothérapie, la susceptibilité individuelle (prédisposition, génomique constitutionnelle et pharmacogénomique) mais également le champ et la dose d'irradiation en cas de radiothérapie (13).

2. Les médulloblastomes

Le médulloblastome (14) – tumeur embryonnaire de la fosse postérieure – est la tumeur cérébrale maligne pédiatrique la plus fréquente. Son incidence est de 2 à 6 cas par million d'enfants, avec un pic entre 4 et 9 ans, soit 5 000 à 8 000 cas par an dans le monde et de l'ordre de 150 nouveaux par an en France (15). Bien qu'il s'agisse d'une tumeur pédiatrique, le médulloblastome est également retrouvé chez les AJA mais reste exceptionnel chez les adultes.

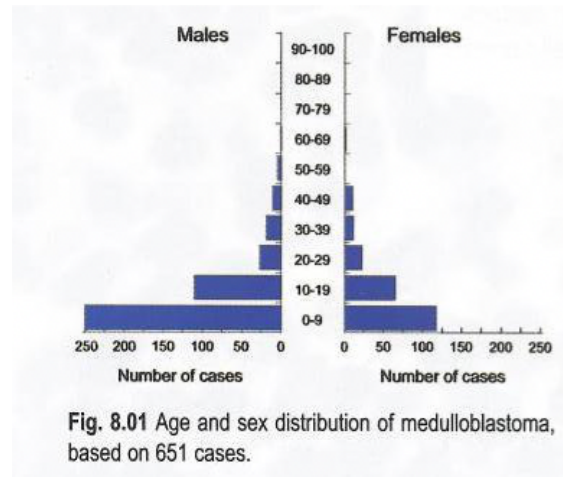


Figure 2 : WHO Classification of tumors of the CNS, 2007

2.1 Prise en charge diagnostique

2.1.1 Circonstances du diagnostic

Les signes cliniques les plus fréquents sont secondaires à l'hypertension intracrânienne (HIC) provoquée par un obstacle à l'écoulement du liquide céphalorachidien (LCR). Il s'agit de céphalées, vomissements souvent en jets et préférentiellement matinaux. On peut retrouver également un strabisme, des troubles de l'humeur avec irritabilité, des troubles du sommeil, une baisse des performances intellectuelles ou encore une attitude en retrait.

L'examen ophtalmologique du fond d'œil peut mettre en évidence un œdème papillaire.

Chez les plus jeunes on peut observer également un bombement de la fontanelle et/ou une macrocéphalie.

Le médulloblastome étant localisé en fosse postérieure et développé préférentiellement au niveau du cervelet, il peut exister un syndrome cérébelleux plus ou moins marqué associant des troubles de l'équilibre/de la coordination avec des chutes fréquentes, une maladresse, parfois un nystagmus (16). Chez le petit enfant, cela peut aussi se manifester par l'absence d'acquisition de la marche.

Dans de rares cas, l'interrogatoire et l'examen clinique peuvent apporter des arguments en faveur d'un syndrome de prédisposition génétique. C'est le cas du syndrome de Gorlin

(naevomatose basocellulaire associée à diverses anomalies du développement en rapport avec la présence de mutations sur un gène codant pour le récepteur patched), de la polypose adénomateuse familiale, etc...

Cependant ces signes cliniques peuvent être discrets voire absents, exposant au risque de retard diagnostique. Avec un délai médian de diagnostic de 3,5 mois, les tumeurs cérébrales correspondent aux tumeurs pour lesquelles le retard diagnostique est le plus important chez l'enfant (17).

2.1.2 Imagerie

Une fois le diagnostic de processus expansif intracérébral suspecté, l'IRM étant l'examen de référence. Elle permet de poser le diagnostic topographique, d'évaluer le retentissement ventriculaire et de réaliser un bilan d'extension locorégionale. Elle sera complétée par une IRM médullaire à la recherche de localisations secondaires.

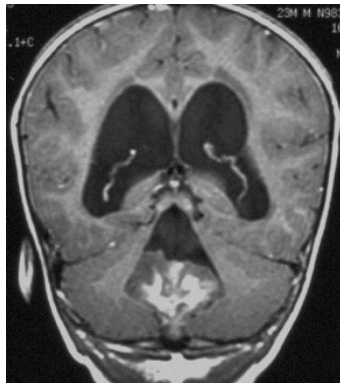


Figure 3 : Dilatation ventriculaire, IRM cérébrale (coupe frontale)

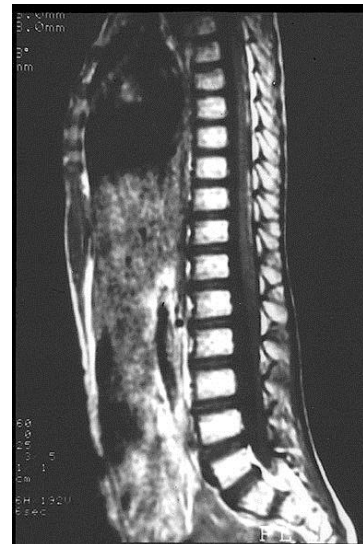


Figure 4 : IRM médullaire (coupe sagittale)

2.1.3 Prise en charge chirurgicale

Devant des signes d'HIC cliniques et radiologiques, il existe une urgence chirurgicale.

La chirurgie consiste, dans un premier temps, à traiter l'HIC par ventriculocisternostomie endoscopique (perforation du plancher du 3^e ventricule) ou, en cas d'impossibilité, par dérivation ventriculopéritonéale du LCR.

Secondairement, sera réalisée l'exérèse tumorale qui devra être la plus complète possible.

2.1.4 Anatomopathologie

La confirmation diagnostique repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse. L'histologie tumorale et la biologie moléculaire permettent de classer la tumeur et d'orienter le pronostic selon la classification WHO 2016 (18).

Embryonal tumours	
Medulloblastomas, genetically defined	
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Medulloblastoma, group 3	
Medulloblastoma, group 4	
Medulloblastomas, histologically defined	
Medulloblastoma, classic	9470/3
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Medulloblastoma, NOS	9470/3

Figure 5 : The WHO Classification 2016 of Tumors of the CNS, Louis et al.

2.1.5 Extension post-opératoire

Une imagerie précoce de la fosse postérieure (sans et avec injection de produit de contraste) doit être réalisée en post-opératoire. L'objectif principal étant d'apprécier la qualité de l'exérèse (complète ou non) car elle a une valeur pronostique (19).

Le LCR doit être analysé par ponction lombaire dans les 7 à 15 jours suivant la chirurgie à la recherche de cellules tumorales.

2.2 Pronostic

Les facteurs pronostiques cliniques, histologiques et moléculaires qui permettent de distinguer le groupe de patients dit « de risque standard » du groupe des patients dits « de haut risque » sont les suivants (20):

- L'âge au diagnostic
- La qualité de l'exérèse chirurgicale
- La présence ou non de métastases au diagnostic (crâniennes, spinales ou dans le LCR)
- Le type histologique anaplasique et/ou à grandes cellules
- L'amplification de l'oncogène NMYC ou CMYC

La quasi-totalité des protocoles actuellement en cours considèrent uniquement ces facteurs de risque.

Les avancées récentes en biologie et génétique moléculaires ont permis d'identifier 4 sous-groupes de médulloblastomes présentant des profils moléculaires distincts. Il s'agit des groupes Wnt, SHH, Groupe 3 et Groupe 4. Ces profils moléculaires, corrélés aux paramètres

démographiques et cliniques des patients (bio-pathologie), ont permis d'établir de nouveaux facteurs pronostiques (21,22).

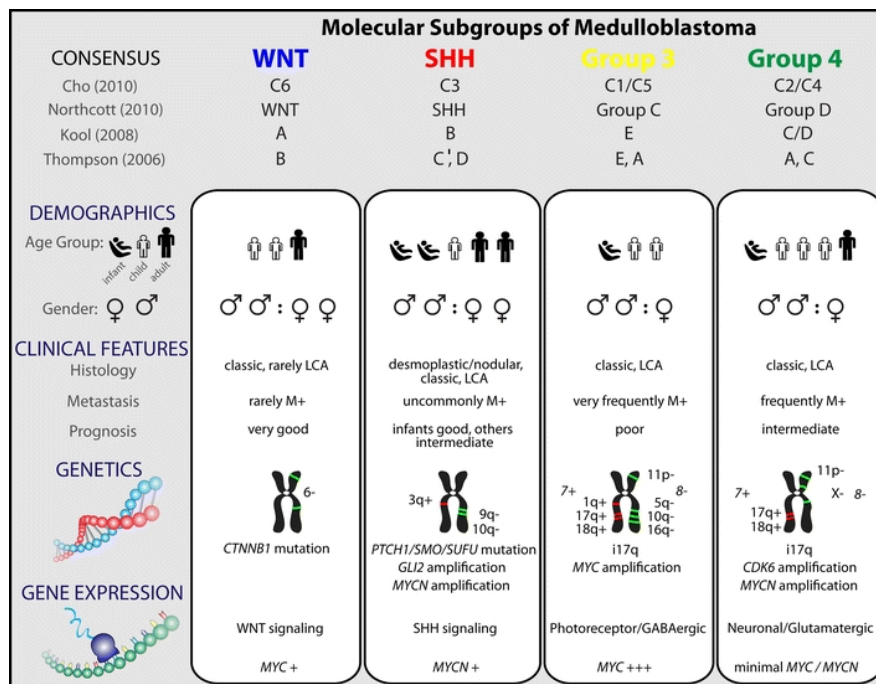


Figure 6 : Taylor et al., Acta Neuropathologica 2012

Ainsi le groupe Wnt est associé au meilleur pronostic, les groupes SHH wild type TP53 et 4 présentent un pronostic intermédiaire et enfin le groupe 3 est le groupe au pronostic le plus défavorable (car très souvent associé à la présence de métastase, d'une amplification de MYC et d'un jeune âge au diagnostic) (23).

Cependant, s'ajoutent à cela, certaines caractéristiques bio-pathologiques pouvant modifier le pronostic. Ainsi, le statut germlinal TP53 muté et/ou SUFU muté au sein du groupe SHH lui confère un pronostic extrêmement sévère (24–26).

Ramaswamy et al. proposent une classification pronostique tenant compte de ces nouveaux éléments. Il classe les patients en 4 sous-groupes : bas risque (LR), risque standard (SR), haut risque (HR) et très haut risque (VHR) (21).

Le sous-groupe de bas risque (Survie > 90%) correspond aux patients du groupe Wnt non métastatiques de moins de 16 ans et aux patients du groupe 4 dont la tumeur a une perte du chromosome 11 et/ou un gain du chromosome 17.

Le sous-groupe de risque standard (Survie 75-90%) correspond aux patients du groupe SHH (hors TP53 muté, MYCN non amplifié) et des groupes 3 et 4 non métastatiques, MYCN non amplifié, sans perte du chromosome 11.

Le sous-groupe de haut risque (Survie 50-75%) correspond aux patients du groupe SHH MYCN amplifié et/ou métastatiques mais non TP53 muté et du groupe 4 métastatiques.

Le sous-groupe de très haut risque (Survie < 50%) correspond aux patients du groupe SHH TP53 muté et du groupe 3 métastatiques.

	WNT	SHH	Group3	Group4	Other
LR	<16y			All of the following: - Non-metastatic - Chr. 11 loss	
SR		- TP53 wt (somatic or germline) - No MYCN amplification - Non-metastatic	All of the following: - No MYC amplification - Non-metastatic	All of the following: - Non-metastatic - No Chr. 11 loss	
HR		One or both: - Metastatic - MYCN amplification		Metastatic	
VHR		TP53 mutation (metastatic or non-metastatic)	Metastatic		
Unknown	Metastatic		Non-metastatic with MYC amplification Significance of anaplasia Isochromosome 17q	Significance of anaplasia	Melanotic medulloblastoma Medulloblastoma Boundary between Group 3/4 Definition of MYC & MYCN amplification

Figure 7 : Stratification pronostique selon *Ramaswamy et al.*

L'apport de la biologie et de la génétique moléculaire, par l'identification de sous-groupes pronostiques de médulloblastomes, explique l'hétérogénéité clinique et thérapeutique observée. Cette avancée permettra d'adapter les protocoles ultérieurs aux différents profils moléculaires afin d'améliorer le contrôle tumoral.

Actuellement seuls deux essais cliniques en cours sont construits sur la stratification biologique : l'essai européen s'intéressant aux patients de risque standard et de très bas risque : le PNET 5, introduisant une désescalade de dose de radiothérapie selon le caractère Wnt, et l'essai SMJB12 mené par le St Jude Hospital proposant un traitement adapté directement à l'identité moléculaire SHH et Wnt.

Le futur protocole européen concernant les enfants de moins de 3-5 ans considèrera à son tour une stratification selon le statut SHH.

2.3 Traitement

Alors qu'il s'agissait d'une maladie pratiquement incurable au début du 20^e siècle, la prise en charge actuelle du médulloblastome – associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie – permet une survie de 70% à 5 ans et de 58% à 15 ans (4).

Les stratégies thérapeutiques actuelles font l'objet de différents essais internationaux, l'enjeu étant d'adapter au mieux les thérapeutiques ultérieures en tenant compte de la bio-pathologie afin de maintenir un bon pronostic tout en diminuant la toxicité.

Pour les enfants avant 5 ans, nous avons ainsi pu assister à une désescalade thérapeutique en évitant le recours à la radiothérapie en cas de médulloblastome desmoplasique, qu'il soit métastatique ou non (27). Dans le groupe de risque standard, la chimiothérapie haute dose pour les moins de 3 ans est mise en place afin de remplacer la radiothérapie (28). Lorsque la radiothérapie est nécessaire, l'association d'une chimiothérapie d'entretien et +/- concomitante permet de diminuer la dose totale reçue.

Pour le groupe de haut risque : une chimiothérapie néoadjuvante associée à une chimiothérapie haute dose, permet de recourir à la radiothérapie uniquement en deuxième ligne, en cas de mauvaise réponse thérapeutique.

Pour les enfants de plus de 5 ans répondant aux critères de risque standard, dans le groupe Wnt de moins de 16 ans, l'impact d'une désescalade de dose en irradiation crâniospinale (de 23,4 Gy à 18 Gy) en association avec une chimiothérapie d'entretien et +/- concomitante est une des questions posées par le protocole européen en cours PNET5 (29,30).

En dehors du protocole, les patients appartenant au groupe dit de risque standard sont traités soit selon le schéma standard incluant une radiothérapie crâniospinale à 23,4 Gy suivie d'un boost sur le lit tumoral à 54 Gy suivi d'une chimiothérapie, soit selon le schéma français de type hyperfractionné (1 Gy x 2/jour) non accéléré ; ces enfants ne reçoivent plus de chimiothérapie adjuvante (19,31).

Pour le groupe de haut risque, en France, le traitement associe une chimiothérapie néoadjuvante, une chimiothérapie haute dose (2 cures), une irradiation crâniospinale (ICS) (36 Gy) et une chimiothérapie d'entretien (protocole fermé PNET HR+5).

Cependant, comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, l'amélioration de la survie se fait au détriment et au prix de nombreux effets secondaires affectant la qualité de vie de ces enfants à long terme (32). On rapporte notamment des cas de mutisme cérébelleux après chirurgie de la fosse postérieure (33), ainsi que des anomalies du développement intellectuel (34,35) et des perturbations endocriniennes (36) après radiothérapie crâniospinale.

Quel que soit le traitement reçu, le suivi de ces patients devra être pluridisciplinaire (neurologique, cognitif, auditif/visuel, endocrinologique, etc...) et la prise en charge des complications précoce et coordonnée.

3. La radiothérapie

3.1 Historique des techniques

La radiothérapie est née avec la découverte des rayons X par W.K. Röntgen en 1895 et celle du radium par Marie Curie en 1898. L'utilisation des tubes à rayons X ne fournissait qu'une faible énergie, limitant leur application à des structures superficielles. Depuis la première machine de type télécobalt disponible en 1950 pour le traitement des cancers, la technologie n'a cessé de progresser. Aujourd'hui, sont disponibles sur la plupart des plateaux techniques des départements habilités à prendre en charge le cancer de l'enfant : des accélérateurs linéaires permettant de délivrer un traitement conformationnel en 3 dimensions, en modulation d'intensité (IMRT), statique ou dynamique, et des appareils dédiés au traitement hypofractionné en conditions stéréotaxiques (37). De plus, ces dernières années ont vu l'apparition de la radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT), permettant en plus un contrôle positionnel de la tumeur avant la séance, voire pendant la séance de traitement selon le type de technologie considéré. L'IGRT permet non seulement le « tracking » de la tumeur mais aussi la diminution des effets secondaires à courts et longs termes en permettant la réduction du volume de tissu sain inclus dans le champ d'irradiation (38).

Les particules utilisées pour ce type de traitement sont :

- Les photons : les photons gamma, produits lors de la désintégration des atomes radioactifs naturels ou artificiels, sont utilisés en curiethérapie. Les photons X, produits lors des interactions électrons-matière par l'intermédiaire d'accélérateurs linéaires, constituent l'immense majorité des traitements actuels en radiothérapie externe (RTE).
- Les électrons, également produits par des accélérateurs linéaires sont actifs de façon superficielle car très vite arrêtés dans la matière.

La protonthérapie est une technique actuellement disponible dans 3 centres français (Caen, Paris et Nice). Il s'agit d'une irradiation délivrant des protons produits par un cyclotron. L'irradiation qui se fait dans ce cas à l'aide d'un faisceau de protons accélérés, est une forme de radiothérapie hautement spécialisée. Un des principaux avantages de cette technique, lié à la propriété intrinsèque du proton lorsqu'il pénètre la matière, est la diminution de la dose intégrale reçue lors de la réalisation d'un traitement par radiothérapie. Cette propriété est importante pour des tumeurs situées à proximité d'organes radiosensibles (moelle épinière, tronc cérébral, chiasma optique, etc...). Le principal bénéfice attendu à long terme, en diminuant la dose intégrale, est la diminution des cancers radio-induits. Cependant, le caractère récent de cette technique ne nous permet pas à l'heure actuelle, sur la base des données de la littérature, d'en mesurer le retentissement clinique et les éventuelles conséquences à long terme (39).

3.2 Radiobiologie

Les rayonnements ionisants entraînent principalement des lésions de l'ADN double et simple brin, des altérations de bases, en éjectant des électrons, et une radiolyse de l'eau créant des

radicaux libres. La mort cellulaire induite par le rayonnement ionisant peut être immédiate mais, aux doses tolérées en clinique, est le plus souvent différée, secondaire à la perte des capacités prolifératives de la cellule. On parle alors de mort reproductive, la mort survenant non pas sur la cellule irradiée mais sur sa descendance (perte des capacités clonogéniques). Le mécanisme le plus fréquemment observé est la mort mitotique : dans l'immédiat, la cellule irradiée survit et tente de se diviser, mais les anomalies de son ADN sont telles qu'elle n'a pas la capacité d'achever correctement la mitose suivante.

Parmi les facteurs influençant l'efficacité de la radiothérapie, on retrouve l'effet dose (exprimée en Gray), son fractionnement (dose par séance) et son étalement (durée totale du traitement). En règle générale, le fractionnement et l'étalement de la RTE en pédiatrie sont de 1,8 Gy/jour, 5 jours/semaine. Pour une même dose totale, on parle d'irradiation normofractionnée (1,8 à 2 Gy/séance), hypofractionnée (> 2 Gy/séance) ou hyperfractionnée (< 1,8 Gy/séance).

Le fractionnement de la dose permet un effet différentiel entre tissus sains et tissu tumoral, les tissus sains mettant en jeu des mécanismes de réparation entre les fractions de radiothérapie. Il a ainsi un effet protecteur sur les tissus sains et accroît l'efficacité de la radiothérapie sur le tissu tumoral. (*Cancérologie de l'enfant, Y. Pérel et D. Plantaz*)

3.3 Les étapes du traitement

Plusieurs étapes sont nécessaires au bon déroulement de la radiothérapie. Elles comprennent une consultation initiale auprès du radiothérapeute (mise au point sur l'objectif de la RTE, ses modalités et effets secondaires), la préparation d'une contention afin d'assurer la plus grande précision du traitement, la réalisation d'un scanner dit « dosimétrique » et de marques cutanées pour un meilleur repositionnement.

L'étape de dosimétrie est une étape importante. Elle consiste à délimiter les volumes cibles, les organes critiques et les marges.

Seront définis sur le scanner et/ou les imageries fusionnées sur le scanner :

- Le volume cible : **GTV** (Gross Tumor Volume) correspondant au volume tumoral en place
- Le volume de l'extension microscopique : **CTV** (Clinical Target Volume) tenant compte de l'anatomie et du type histologique tumoral
- Le volume correspondant au mouvement du volume cible : **ITV** (Internal Target Volume) tenant compte du mouvement supposé des organes internes (comme la respiration).
- Le volume d'incertitude de repositionnement du patient : **PTV** (Planned Target Volume) comprenant les éventuelles erreurs de repositionnement et l'incertitude de précision de l'appareil.

C'est finalement le PTV qui est la cible de l'irradiation.

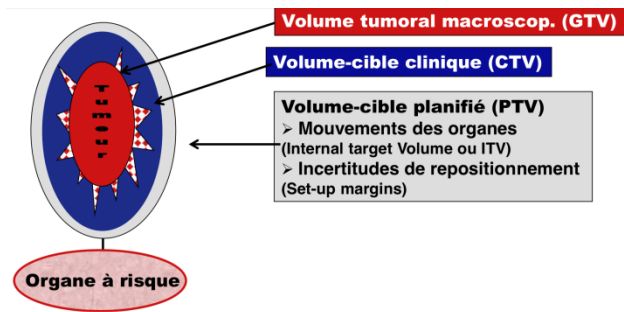


Figure 8 : Le contourage
(Pr Laprie, DIUOP 2018)

Le radiothérapeute, en collaboration avec les dosimétristes et les physiciens, met en place les faisceaux d'irradiation avec des formes, des angulations et des énergies variées (ballistique) pour couvrir de manière la plus juste possible le PTV en épargnant au maximum les tissus sains. Enfin, un contrôle de qualité est réalisé (31).

3.4 Indications en pédiatrie

Un tiers des enfants atteints d'un cancer reçoivent de la radiothérapie dans leur prise en charge initiale, ce qui représente 800 à 900 irradiations pédiatriques par an en France.

Les principales indications en radiothérapie pédiatrique sont : les tumeurs cérébrales dont les médulloblastomes notamment, les neuroblastomes, les sarcomes et les néphroblastomes (40).

3.5 Radiothérapie par modulation d'intensité : Tomothérapie

La technique d'IMRT permet de moduler la dose d'irradiation au volume tumoral en limitant l'exposition des organes sains (41). Elle est donc intéressante pour les tumeurs d'aspect et de localisation complexes ou proches d'organes à risque.

La tomothérapie, technique d'IMRT dynamique, en délivrant un rayonnement de manière hélicoïdale, offre la possibilité d'une irradiation continue et symétrique d'un grand volume cible. L'irradiation crâniospinale est une indication préférentielle de traitement par cette technique. En effet, l'irradiation hélicoïdale permet de s'affranchir du problème de jonctions de faisceaux grâce à son action rotatoire et au déplacement continu de sa table de traitement. De plus, étant couplée à un système d'imagerie par scanner (fusionné avec les images de dosimétrie), un repositionnement précis est possible avant chaque séance (42,43).



Figure 9 : appareil de Tomothérapie

Cependant, du fait de la multiplication des faisceaux, cette technique augmente souvent la dose totale et les volumes irradiés à faible dose. L'imagerie embarquée expose également à une dose d'irradiation quotidienne supplémentaire. Se pose alors la question de la toxicité de cette technique.

3.6 Toxicité aiguë et tardive

Face aux progrès récents en termes de survie dans le domaine de la cancérologie pédiatrique, il paraît indispensable de considérer la toxicité induite par les thérapeutiques utilisées, telles que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Nous nous intéresserons à décrire ici, les toxicités radio-induites.

3.6.1 Toxicité tardive radio-induite

3.6.1.1 Généralités

Elle est classiquement irréversible, survient à distance du traitement et n'est pas forcément dose dépendante. La toxicité tardive de la radiothérapie est due à la destruction de la microvascularisation des organes à l'origine d'une fibrose voire d'une nécrose de la région concernée.

Elle est d'autant plus sévère, que l'irradiation est réalisée tôt au cours de la vie, particulièrement en ce qui concerne les séquelles neurocognitives, les troubles de croissance et le risque de cancer secondaire (44).

Parmi les toxicités tardives les plus fréquentes, on distingue les séquelles (34–36,44–47) :

- Cutanée : pigmentation modifiée, fibrose, alopecie parfois définitive, etc.
- Cardiaque : insuffisance cardiaque, péricardite, ischémie coronarienne, etc.
- Digestive : sténose post-radique de l'œsophage, grêle/rectocolite radique, etc.
- Urologique : vessie radique, sténose urétrale, etc.
- ORL : xérostomie, ostéoradionécrose mandibulaire, séquelles trophiques, etc.
- Pulmonaire : fibrose radique, etc.

- Neurologique : encéphalopathie radique, radionécrose cérébrale, myélopathie radique, plexite radique, etc.
- Endocrinienne : panhypopituitarisme, hypothyroïdie, stérilités, trouble de la croissance, etc.

3.6.1.2 Cancers secondaires

Les cancers radio-induits surviennent tardivement (plusieurs années à dizaines d'années après le traitement), en territoire irradié, et sont dus principalement aux lésions de l'ADN sublétales non ou mal réparées.

L'incidence cumulée de cancer post-irradiation est de 12 à 26% après 25-30 ans de suivi et 13 à 20% après 40-45 ans de suivi. Le jeune âge et les hautes doses d'irradiation constituent des facteurs de risque bien décrits dans la littérature (48).

La majorité des cancers secondaires survient classiquement dans le champ d'irradiation où a été délivrée une dose élevée (49). Néanmoins, certains auteurs rapportent un risque de cancer secondaire multiplié par 2 avec la technique d'IMRT (50,51) mais il ne s'agit cependant que d'une estimation. L'impact des faibles doses en termes de toxicité à long terme et plus particulièrement de second cancer, est actuellement très débattu.

Les données disponibles les plus informatives sont recueillies à partir des registres concernant les survivants d'Hiroshima et Nagasaki. En effet, il existe chez cette population une incidence plus élevée de carcinomes que dans la population générale, faisant suggérer le rôle de l'exposition à une dose intégrale à faibles doses (52).

Il a été décrit dans la littérature des associations statistiquement significatives entre l'exposition aux faibles doses et la survenue de leucémie à long terme indiquant que le système hématopoïétique et plus précisément les cellules souches hématopoïétiques sont sensibles aux faibles doses (53,54).

3.6.2 Toxicité aiguë

3.6.2.1 Généralités

La toxicité aiguë est plus importante dans les tissus à renouvellement rapide. Elle est secondaire à la réaction inflammatoire puis à la mort mitotique des cellules saines irradiées, et est le plus souvent réversible et dépendante d'un seuil de dose.

Quels que soient les critères d'évaluation utilisés (RTOG/EORTC, CTC version 2.0, etc...), la toxicité aiguë est commune aux différentes techniques de radiothérapie (44).

Sont principalement rapportées des atteintes :

- Gastro-intestinale : nausées/vomissements, constipation/diarrhée, anorexie et perte pondérale
- Génito-urinaire : affectant la vessie et les organes génitaux
- Hépatique : hépatite radique
- Pulmonaire : pneumopathie radique

- Cutanée : alopecie, radiodermite
- Muqueuse : radiomucite, œsophagite, colite
- Neurologique : céphalées
- Hématologique : leucopénie, thrombopénie, anémie

Dans le cas particulier de l'ICS, les vomissements et céphalées apparaissent en premier (dans les 72h). Surviennent ensuite les complications digestives (à partir de 3 semaines) puis cutanées (après 6 semaines). La toxicité est commune aux différentes techniques de radiothérapie mais semble moins importante sur le plan cutané et digestif avec la technique d'IMRT (55). Ceci est lié à la réduction de dose délivrée sur le système digestif en raison de la technique de modulation d'intensité.

Selo et al. établissent un lien entre l'effet dose/volume d'irradiation et la toxicité aiguë de la radiothérapie. Le niveau minimal de dose responsable d'une toxicité est variable selon le tissu concerné (56). Ainsi, pour certains organes de faibles doses sont suffisantes pour entraîner une toxicité aiguë : c'est notamment le cas des tissus à renouvellement rapide (l'épithélium digestif par exemple).

3.6.2.2 Toxicité hématologique aiguë

La toxicité aiguë hématopoïétique est, elle, non seulement dose-dépendante mais aussi particulièrement liée au volume de moelle osseuse (MO) irradié.

Qu'il s'agisse d'une ICS, thoracique ou encore abdominale, la toxicité hématologique de la radiothérapie concerne toutes les techniques (57). La MO est en effet très sensible à la radiothérapie.

Le jeune âge lors de l'irradiation et l'administration de chimiothérapie précédant la radiothérapie sont des facteurs prédictifs indépendants de toxicité hématologique (58,59). En effet, d'après Jefferies et al., le risque relatif de leucopénie chez les enfants est de 7,9 par rapport aux adultes. Il est de 6,1 en cas de chimiothérapie antérieure. La chimiothérapie serait à l'origine de dommages sur les cellules souches hématopoïétiques rendant la MO ensuite plus vulnérable à l'irradiation (60).

Pour Parmentier et al., la diminution de l'activité hématopoïétique dans les zones irradiées est compensée par une stimulation de cette activité dans les zones non irradiées comme dans les os longs par exemple (61). Chang et al. proposent une explication en ce qui concerne l'ICS. Le squelette axial (pelvis et vertèbres) de l'enfant constitue une proportion plus importante de son squelette total par rapport à l'adulte. Le volume total de MO contenu dans le squelette axial, très élevé chez le nouveau-né, diminue avec la croissance des os long, des côtes et du pelvis. L'adulte présente donc un volume plus faible de MO dans son squelette axial mais plus important au niveau des os longs en comparaison à l'enfant. Lors d'une ICS, le volume total de MO irradié est donc proportionnellement plus important chez l'enfant que chez l'adulte. Ceci explique une toxicité hématologique aiguë plus importante chez le jeune enfant (≤ 6 ans) (59). De plus, lors d'une ICS chez l'enfant n'ayant pas terminé sa croissance, les corps vertébraux

sont intégrés en totalité dans le champ d'irradiation (afin d'éviter les asymétries de croissance) d'où une toxicité hématologique plus importante (62).

Bien que la toxicité aiguë soit dans la majorité des cas réversible, la surveillance de la toxicité hématologique dans le cadre de l'ICS est indispensable. Elle peut, en effet, en fonction de sa sévérité, nécessiter une interruption temporaire de traitement, laquelle est susceptible d'affecter le contrôle tumoral et la survie globale (58).

4. Présentation de l'étude

Comme nous l'avons vu, bien que les stratégies thérapeutiques actuelles visent à limiter le recours à la radiothérapie dans la prise en charge des médulloblastomes de l'enfant, les indications restent nombreuses, et le pronostic demeure corrélé à la possibilité d'effectuer le traitement selon des délais précis (délai entre la chirurgie d'exérèse et le début de la radiothérapie notamment). Or nous avons également évoqué le fait que l'irradiation cérébrale ou crâniospinale, outre entraîner des séquelles potentiellement sévères à long terme, pouvait également être à l'origine d'une toxicité hématologique aiguë dont la sévérité était susceptible d'entraver la bonne conduite du traitement, et donc indirectement grever le pronostic. Il semble donc intéressant de prendre en considération cette toxicité.

Au sein du groupe français de radiothérapie pédiatrique (GFRP), il a été observé, de manière subjective, une tolérance hématologique anormalement médiocre pendant une radiothérapie crâniospinale en tomothérapie comparée à celle observée en technique 3D conformationnelle dans la prise en charge des médulloblastomes. Or, à notre connaissance, aucune étude publiée à ce jour n'a pu mettre en évidence de manière objective une telle différence.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'incidence de la toxicité hématologique pendant et dans le suivi d'une ICS en tomothérapie chez les enfants et AJA traités pour un médulloblastome puis de comparer cette incidence à celle observée avec la technique conformationnelle 3D.

Nous avons pour cela réalisé une étude rétrospective au sein de 3 centres français d'oncologie pédiatrique : l'Institut Gustave Roussy, le CHU de Lyon et le CHU de Marseille. Ont été recueillies les données des enfants et AJA, âgés de moins de 31 ans, ayant reçu une ICS par tomothérapie ou technique 3D dans le cadre de la prise en charge d'un médulloblastome entre 2010 à 2017.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Comparison haematological toxicity in medulloblastoma treated with Helical Tomotherapy vs 3D Conformal Radiotherapy Technique

Camille Cordero 1, Nicolas André 1,2, Mohamed Boucekine 3, Line Claude 4, Stéphanie Bolle 5, Valentine Martin 5, François Doz 6,7, Claire Alapetite 8, Christelle Dufour 9, Christian Carrie 4, Xavier Muracciole 11, Laetitia Padovani 11

1 Haematology and Pediatric oncology, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, France;

2 INSERM, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut Paoli Calmettes, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille, France;

3 Statistic Department, Faculté Aix-Marseille II, Marseille, France;

4 Department of Radiation Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France;

5 Department of Radiation Oncology, Institut Gustave Roussy, Paris, France.

6 Department of Pediatric, Adolescents and Young Adults Oncology, Institut Curie, Paris, France;

7 Paris Descartes University, Paris, France.

8 Department of Radiation Oncology, Institut Curie, Paris, France.

9 Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Institut Gustave Roussy, Paris, France;

11 Department of Radiation Oncology, CHU La Timone, Marseille, France

Key words: Intensity-Modulated Radiation Therapy, Helical Tomotherapy, Pediatric oncology, Medulloblastoma, Haematological toxicity

Short title: Haematological toxicity in craniospinal irradiation with Helical Tomotherapy

Abstract

Background: Medulloblastoma (MB) accounts for around 20% of brain tumors in children and adolescents aged less than 18 years. Event free survival and overall survival have recently increased thanks to new multimodal treatment strategies. Nevertheless, the challenge of modern strategies is not only to improve cancer cure rate, but also to decrease adverse sequelae of treatment.

Objectives: this study compares the incidence of acute haematological toxicities in children and adolescents young adults (AYAs) treated by craniospinal irradiation (CSI) for MB with Helical Tomotherapy (HT) technique or with the three-dimensional conformal radiotherapy technique (3DCRT).

Patients and Methods: we retrospectively analysed a cohort of patients below 31-year-old (yo) treated by CSI with HT or 3DCRT technique at three French centres between years 2010 and 2017. Acute haematological toxicities grade was investigated weekly, evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and recorded. Patients treated with 3DCRT technique received more often neoadjuvant and adjuvant chemotherapy ($p < 0,01$) and they were more frequently included in high risk protocols with high dose chemotherapy (80 vs 36%; $p < 0,01$) because of their more frequent metastatic status ($p < 0,01$).

Results: Incidence of grades 3-4 thrombocytopenia, anemia and leukopenia was 40%, 23% and 76% respectively during HT treatment. Technique of CSI was not a significant risk factor of high grade haematological toxicity. However, using univariate analysis, metastatic status (OR=2,7 [1,1-6,3], $p=0,02$; OR=4,8 [1,6-14,6], $p<0,01$; OR=2,8 [1,1-7,3], $p=0,04$; respectively), young age (OR=6,7 [1,5-31,1], $p=0,02$ for anemia and OR=4,2 [1,6-3,6]), $p<0,01$ for leukopenia), neoadjuvant (OR=11 [3,9-31,3]; OR=22,4 [2,9-176] and OR=11,9 [3,9-36,4]; $p<0,01$) and high-dose chemotherapy (OR=9,2 [3,3-26]; OR=20 [2,5-157] and OR=7,7 [2,7-21,4] respectively; $p<0,01$) were identified as statistically significant risk factor of grades 3-4 thrombocytopenia, anemia and leukopenia respectively. High-dose and neoadjuvant chemotherapy were the only factors independently associated with grades 3-4 thrombocytopenia (OR=19,8 [3,6-110], $p=0,01$) and leukopenia (OR=34,9 [2,3-522], $p=0,01$) respectively, during HT treatment after multivariate analysis. The number of transfusions was not different in both groups (49 vs 45%; $p=0,85$).

Conclusion: No increased haematological toxicity was observed with HT treatment when compared to 3DCRT in this study. Further research is necessary with more homogeneous cohort to assess difference of toxicity between both RT technique.

Abbreviations

AYA: Adolescent Young Adult

CSI: Craniospinal Irradiation

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV: Clinical Target Volume

HT: Helical Tomotherapy

IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy

MB: Medulloblastoma

MVCT: Megavoltage Computed Tomography

OAR: Organs At Risk

PTV: Planning Target Volume

RT: Radiation Therapy

3DCRT: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy

1. Introduction

Medulloblastoma (MB) accounts for around 20% of brain tumors in children and adolescents aged less than 18 years (1,2). Approximately, a third of children will present with metastatic disease at diagnosis (3). Patients aged below 3 years with either metastatic MB, or the anaplastic subtype or MB with MYC amplification are considered high risk patients (4). In this subgroup, the 5-years event-free survival (EFS) rate was < 50% until recently. Indeed, EFS has recently improved to reach 75% with the different multimodal treatment strategies now available such as high-dose chemotherapy (5), hyper-fractionated accelerated radiation therapy (RT) (6,7), the use of radio-sensitizers, and concurrent radio-chemotherapy (8,9). Anyhow, these results are hampered by both acute toxicities of therapy and significant late treatment effects such as cognitive impairment, ototoxicity, endocrinologic dysfunctions, or secondary malignant neoplasm (10–16). Therefore, the challenge of modern strategies is not only to improve cancer cure rate, but also to decrease adverse sequelae of treatment.

Craniospinal irradiation (CSI) is an important part of curative treatment for MB because of risk of dissemination along the neuraxis (17). The use of modern radiotherapy techniques may, potentially, decrease the incidence and severity of radiation toxicity. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) is capable to create highly conformal dose distributions allowing to escalate dose in target volume and to spare adjacent organs at risk (OAR) (18). Another new technique is proton therapy which stops dose delivery at the distal target margin, thereby sparing the normal structures beyond the tumor outline (19). Helical Tomotherapy (HT) is a novel highly precise IMRT technique with image-guidance using megavoltage computed tomography (MVCT). HT uses a rotational beam delivery in a helical fashion together with a binary collimator and offers the possibility of irradiating large target volumes continuously and homogeneously, without gaps and junctions which is of high interest for CSI. Furthermore with MVCT direct image verification of patient position is available (20). Thus, HT is currently used in many French centres to perform CSI.

Although HT can be an elegant way to reduce the dose to OAR without decreasing the target coverage, this benefit could be achieved at the cost of increasing the volume of normal tissues exposed to lower doses (21). Several studies have reported occurrence of acute toxicities such as gastro-intestinal, skin, haematological acute toxicities with modern radiotherapy technique, particularly with HT. But seemingly toxicities were not more frequent than with other techniques (20,22,23). Nevertheless, precise long-term consequences of this special treatment technique can only be estimated because of still short follow up.

This retrospective multicentric study compares the incidence of acute haematological toxicities with HT technique and with the three-dimensional conformal radiotherapy technique (3DCRT) for children and adolescent young adult (AYA) treated by CSI for MB.

2. Patients and Methods

2.1 Patients

We retrospectively analysed a cohort of children, adolescents and young adults (AYAs) treated for MB in three French centres - the University Hospital of Lyon, the University Hospital of Marseille and the Gustave Roussy Institute - between years 2010 and 2017. All patients who received CSI for MB before 31-year-old (yo) were included, and then classified. All included patients had to received monofractionated treatment. Patients were treated according to high (MB HR-5, PNET5-HR) or standard-risk (PNET5-SR, RSMA, HIT SKK, PNET4) protocols (7–9,24,25).

2.2 Follow-up during and after radiotherapy

During radiotherapy, routine blood tests and clinical examination were reviewed weekly. Blood transfusion were noted. Regular follow-up appointments took place every 4-6 weeks during the first 6 months, every 3 months for about 2 years and then annually. They included the same monitoring parameters. Cerebrospinal magnetic resonance imaging was performed every 3 months during the first year, every 6 months for about 2 years and then annually.

2.3 Treatment

Chemotherapy regimens were administered according to specific protocols (7–9,24,25). A few patients received concurrent chemotherapy (Vincristine or Etoposid) weekly, other patients received adjuvant chemotherapy and/or neoadjuvant chemotherapy (Carboplatin, Etoposid), sometimes in high-dose (Busulfan, Thiotepa, Melphalan, Cisplatin). No patient received previous radiotherapy. Concerning concomitant treatment that can be associated with haematological toxicities, we identified gabapentin, valproic acid, risperidone and levetiracetam in included patients.

2.4 Radiotherapy

All patients were immobilized in a head-first supine position using customized thermoplastic masks with shoulder fixation. Plain and enhanced CT images were taken either from above the head to the entire pelvis for treatment planning or two scans (for head and neck and for thorax and abdominopelvic). Planning was performed on a tomotherapy planning work station or on 3D treatment planning system. The clinical target volume (CTV) included the whole brain, cerebrospinal fluid, spinal canal down to S3, and the neuronal roots according the French group guidelines. The CTV to planning target volume (PTV) margin was variable according different centres measures.

2.5 End points

Frequency of acute haematological toxicity grade was the primary judgment criteria in this study. This parameter was evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (26). Grades 3-4 thrombocytopenia, anemia or leukopenia during and after CSI (one month and over 3 months after) with HT technique compared to 3DCRT were also defined by platelets rate < 50 G/l, haemoglobin < 8 g/dl and leukocytes < 2 G/l.

Secondary criterias were:

- Incidence of platelets and/or red blood cells transfusions in case of grades 3-4 thrombocytopenia or anemia.
- Haematological recovery defined by leukocytes > 1,5 G/l, neutrophils > 0,8 G/l, platelets > 100 G/l and haemoglobin > 8 g/dl without requirement of blood transfusion support. The use of growth factors (G-CSF) during and after RT treatment was taken into account.
- The number of days during which radiotherapy had to be stopped because of haematological toxicity was analysed. The criteria for stopping irradiation varied according to the centre.
- Total duration of RT treatment.
- Long term outcome such risk of relapse, death or ulterior schooling were studied.

Of note, maintenance therapy had to start within three months after RT treatment but was allowed only in case of haematological reconstitution without requirement of blood transfusion support.

Haematopoietic peripheral stem cells graft was insufficient when < $3 \cdot 10^6$ CD34 per kilogram.

2.6 Statistics

Quantitative data were presented as median (range value) and frequencies (percent) for qualitative data. Student t-test or Mann-Whitney (for non-normal data) was used to compare quantitative baseline characteristic according to the irradiation technique. Differences in frequencies between the cohorts' characteristics were determined using the Chi-square test or Fisher's exact tests in cases of small expected numbers. Differences were considered significant when p value was < 0.05. Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed for haematological outcomes considering a univariate risk factor with p value < 0.05, on the outcomes for inclusion in multivariate analysis. A multilayer perceptron with an architecture was used to assess to predict the grades 3-4 haematological toxicity and assess the importance of explanatories variables. Statistical analysis was performed using SPSS20.

3. Results

3.1 Cohort description

Between years 2010 and 2017, 171 children and AYAs, with a median age at diagnosis of 10 years (range 2-30), underwent CSI for MB in three French centres. Twenty-seven patients with lack of data and 47 patients who received bi-fractioned treatment were excluded. Therefore 97 patients were included for the final analysis, 50 patients treated with 3D conformational technique (3DCRT) and 47 treated with HT technique. Patients characteristics are given in **Table 1**.

The median follow-up for alive patients was 34 months (range 5-148). Groups were statistically different for age, metastatic status, protocols and chemotherapy administration. Eighty-four percents of the patients who received 3DCRT technique were younger than 16 years, compared to 43% of patients who received HT technique ($p < 0,01$). Patients treated with 3DCRT received more often neoadjuvant and adjuvant chemotherapy ($p < 0,01$) and they were more frequently included in high risk protocols with high-dose chemotherapy (80 vs 36%; $p < 0,01$) because of their more frequent metastatic status ($p < 0,01$).

3.2 Haematological toxicity

3.2.1 Grades 3-4 Toxicities

Haematological toxicity during HT treatment included occurrence of leukopenia in all patients with 42% of grades 3 and 26% of grade 4. Thrombocytopenia was observed in 86% of the patients with 30% of grade 3 and 9,3% of grade 4. Anemia occurred in 60% of the patients with 23% of grade 3 without any grade 4.

Forty percents of patients who were treated with HT technique and 51% of the other group had grades 3-4 thrombocytopenia during RT treatment but the difference was not statistically significant ($p = 0,38$). Similarly, 67% of patients who were treated with HT treatment and 75% of the other group displayed grades 3-4 leukopenia ($p = 0,57$). Twenty-three percents of patients presented grades 3-4 anemia in both groups during RT treatment. No statistically significant difference was observed regarding haematological toxicity after one and more three months after completion of radiotherapy.

The number of transfusions was not different in both groups (49 vs 45%; $p = 0,85$). Uncomplete haematological reconstitution was more frequent in 3DCRT group three months after completion of radiotherapy or later (48 vs 27% and 33 vs 12% respectively), but differences were not statistically significant ($p = 0,27$ and $p = 0,08$, respectively) (**Table2**).

3.2.2 Risk factors of toxicities

Univariate analysis

Details of the results of univariate analysis are shown in **table 3**. It shows that the technique of CSI is not a risk factor for neither grades 3-4 thrombocytopenia or anemia or leukopenia. Similarly, insufficient haematopoietic peripheral stem cells graft, concomitant chemotherapy or other treatments and irradiation doses were also not associated with a higher risk of toxicity. However, univariate analysis identified metastatic status (OR = 2,7 [1,1-6,3], $p = 0,02$ for thrombocytopenia; OR = 4,8 [1,6-14,6], $p < 0,01$ for anemia; OR = 2,8 [1,1-7,3], $p = 0,04$ for leukopenia), young age (OR = 6,7 [1,5-31,1], $p = 0,02$ for anemia and OR = 4,2 [1,6-3,6]), $p < 0,01$ for leukopenia), neoadjuvant (OR = 11 [3,9-31,3]; OR = 22,4 [2,9-176] and OR = 11,9 [3,9-36,4]; $p < 0,01$) and high-dose chemotherapy (OR = 9,2 [3,3-26]; OR = 20 [2,5-157] and OR = 7,7 [2,7-21,4] respectively; $p < 0,01$) as statistically significant risk factor of grades 3-4 thrombocytopenia, anemia and leukopenia.

Multivariate analysis

Details of the results of multivariate analysis are shown in **table 4**.

High-dose chemotherapy was the only factor independently associated with grades 3-4 thrombocytopenia during RT (OR = 19,8 [3,6-110], $p = 0,01$). Concerning grades 3-4 leukopenia, the only factor independently associated with toxicity during RT was neoadjuvant chemotherapy (OR = 34,9 [2,3-522], $p = 0,01$). No factor was independently associated with grades 3-4 anemia during RT.

Young age and metastatic status were not independent factors associated with grades 3-4 haematological toxicity.

Multilayer perceptron model

Figure 1 shows importance of explanatory variables to predict grade 3-4 haematological toxicity. As univariate analysis, neoadjuvant and high-dose chemotherapy were important factors with regard to the occurrence high grade of haematological toxicity (almost 100% of normalized importance). However, in this analysis, technique of CS appears as no negligible factor to predict grades 3-4 thrombocytopenia during HT treatment (about 25% of normalized importance score with 71,4 and 80% of cases correctly classified).

3.3 Impact of haematological toxicity on radiotherapy treatment and long-term outcome

Only patients in HT group were given G-CSF during and after RT (8,5%) and this difference was statistically significant in univariate analysis ($p = 0,05$ and $p = 0,04$, respectively). Concerning maintenance therapy and during of RT, there was no statistically significant difference in both groups. However, RT were more frequently stopped because of haematological toxicity in HT group (17 vs 2%, $p = 0,01$). (**Table 5**)

No difference was identified in terms of relapse rate ($p = 0,47$) and mortality ($p = 0,2$) in both groups. Schooling was not influenced by RT technique ($p = 0,21$).

4. Discussion

In our study, incidence of haematological toxicities with HT CSI was 60% of anemia (23% and 0% of grades 3-4 respectively), 86% of thrombocytopenia (30% and 9,3% of grades 3-4 respectively) and 100% of leukocytopenia (42% and 26% of grades 3-4 respectively). These results are in agreement with Schiopu et al. who described early toxicity in 45 patients treated with HT CSI for primary brain tumors (20), except for grade 3 thrombocytopenia which was more frequent in our cohort (30% vs 15,6%). Qu et al. reported similar results (27). Although Sugie et al. observed similar leukopenia rate (92%) in their various brain tumors cohort (28), they reported a lower incidence of anemia and thrombocytopenia (42% for both). Several hypothesis can be proposed to explain these differences in toxicity such as chemotherapy treatment, or the use of G-CSF.

Concerning haematological support. Schiopu et al. report on using both less growth factors and transfusion of blood products (13,3%). However, our results were consistent with those from Sugie et al. who reported 42% of platelet transfusion and 33% of erythrocyte transfusion but used more granulocyte colony-stimulating factor (67%). Nevertheless, these parameters are centre-dependant.

We initially hypothesized that the technique of radiotherapy could be the source of increased hematological toxicity as an increased volume of normal tissues is exposed to lower doses when using HT CSI (28,29). Parmentier et al. cited mechanisms of physiologic compensation for loss of hematopoietic activity in irradiated areas of the marrow relying on the stimulation of hematopoietic activity in nonirradiated areas and the extension of such activity to long bones, which are normally inactive (30). However, when using HT, ribs and proximal portions of the femur are in the radiation field as opposed to 3DCRT. Thus, mechanisms of physiologic compensation could indeed be affected with HT. Moreover, the fact that larger volumes of normal tissues are irradiated at relatively lower doses in HT is particularly interesting after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cells rescue because of anarchic repartition of bone marrow after autograft. Therefore, some hematopoietic precursors could stay in blood circulation during RT treatment and could be irradiated with lower doses in richly vascularised organs such as the spleen or lungs (31). Anyhow, we did not observe any statistically significant difference in grades 3-4 haematological toxicity during and after RT treatment with HT CSI compared to 3DCRT group (**Table 2**).

Another reason to explain the differences in toxicities may rely on the use of different chemotherapy regimen. Using multivariate analysis, high-dose chemotherapy was identified as a factor independently associated with grades 3-4 thrombocytopenia during RT. While, we expected more toxicity with HT group, high-risk patients who received high-dose

chemotherapy were more frequent in 3DCRT group (80% vs 36% on HT group, $p < 0,01$) very likely at least partly explaining the lack of difference between the both techniques and that the incidence of grades 3-4 haematological toxicity was higher in 3DCRT group compared to what had been reported in the literature (32).

Our data also confirm that young age before RT is a risk factors for increased hematologic toxicity (32,33). Thus, Jefferies et al. reported haematological toxicity of CSI for 210 patients treated in England and showed that the relative risk (RR) of leukopenia was 7,9 (95% CI 3,4 – 18,6%) in children compared to adults. The role of age is a particularly important factor in CSI haematological toxicity. Indeed, for patients aged less than 16 yo, the whole vertebral body is included in the irradiation field potentially explaining the increased risk of haematological toxicity (34). According to Jefferies et al., patients who received prior chemotherapy had an RR of haematological toxicity of 6,1 (95% IC 2,9 – 12,8%) likely because chemotherapy-induced damage to marrow progenitor cells was making the marrow more sensitive to subsequent aggressions (32).

Another important issue is that CSI-associated acute toxicities can lead to treatment interruptions that may in turn impact on the efficacy of radiotherapy. Jeffries et al. reported that 24,5% of patients had treatment interruption with conventional technique, Chang et al. reported 5% of treatment interruption with electron and photon CSI (32,33). Our study reports that 17% of patients had treatment interruption because of haematological toxicity. Interruption lasted more than 3 days in 4% of the patients. This result is statically significant on disfavour of HT treatment, but this criterion is centre dependant too. Some studies described that overall RT treatment duration is a prognostic factor for progression-free survival in patients with MB (35).

Limitations of our analysis include the retrospective nature of analysis and biais related to the relationships between disease type, age of patients and modalities of treatment. Indeed, high-risk patients who received high-dose chemotherapy and younger patients were more frequent in the 3DCRT group. Nevertheless, results of multilayer perceptron model suggest, that technique of CSI could be a no negligible factor to predict grades 3-4 thrombocytopenia during HT treatment. Further research with more homogeneous cohort seems so necessary to assess difference of toxicity between both RT techniques.

5. Conclusion

Our study did not allow to show that HT lead to more haematological toxicities when compared to 3DCRT.

This is very likely due to biais such as accompanying chemotherapy and allocation of treatment according to underlying disease. This study is still on going and the population will be increased to be able to make these results more robust.

Nevertheless, the impact of age, prior and high dose chemotherapy was associated with an increased risk haematological toxicity during RT treatment.

6. Figures and Legends

Table 1. Patients characteristics

	n	HT n = 47 (%)	3DCRT n = 50 (%)	p value
Gender				1,00
Female	34	16 (34)	18 (36)	
Male	63	31 (66)	32 (64)	
Age < 16 yo	62	20 (43)	42 (84)	< 0,01
Histological type				0,18
Classic	69	32 (68)	37 (74)	
Desmoplastic	17	7 (15)	10 (20)	
Anaplastic	9	7 (15)	2 (4,0)	
Other	2	1 (2,1)	1 (2,0)	
Molecular subgroup				0,17
Wnt	5	3 (6,4)	2 (4,0)	
SHH	11	8 (17)	3 (6,0)	
3 or 4	80	35 (75)	45 (90)	
4	1	1 (2,1)	0 (0,0)	
MYCN amplification	12	5 (11)	7 (14)	0,88
Metastatic status	46	15 (32)	31 (62)	< 0,01
Protocols				< 0,01
MB HR-5	6	2 (4,3)	4 (8,0)	
PNET HR+5	44	15 (31,9)	29 (58,0)	
PNET5-SR	7	5 (10,6)	2 (4,0)	
RSMA	14	14 (29,8)	0 (0,0)	
HIT SKK	3	0 (0,0)	3 (6,0)	
PNET HR-5	4	0 (0,0)	4 (8,0)	
PNET 4	1	0 (0,0)	1 (2,0)	
Off protocol	18	11 (23,4)	7 (14,0)	
Chemotherapy				
Before RT (> 2 cures)	55	17 (36)	38 (76)	< 0,01
Concomitant	7	3 (6,4)	4 (8,0)	1,00
After RT (without maintenance)	22	18 (39)	4 (8,0)	< 0,01
High dose	57	17 (36)	40 (80)	< 0,01
Other concomitant treatment	17	9 (19)	8 (16)	0,89
Grades 3-4 thrombocytopenia before	2	0 (0,0)	2 (4,0)	0,50
Grades 3-4 anemia before	0	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

HT: Helical Tomotherapy, 3DCRT: Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, RT: Radiation Therapy

Table 2. Haematological toxicity in both groups during and after RT

	All n = 97	HT n = 47 (%)	3DCRT n = 50 (%)	p value
Grades 3-4 thrombocytopenia (%)				
During RT	42	40	51	0,38
One months after RT	11	8,6	21	0,27
More three months after RT	5	9,4	5,6	0,66
Grade 3-4 anemia (%)				
During RT	22	23	23	1,00
One month after RT	1	0,0	2,6	1,00
More three months after RT	1	3,3	0,0	0,45
Grades 3-4 leukopenia (%)				
During RT	67	67	75	0,57
One months after RT	8	8,8	13	0,72
More three months after RT	8	10	14	0,72
Transfusions (%)	46	49	45	0,85
Uncomplete haematological recovery (%)				
At three months	18	27	48	0,27
After three months	17	12	33	0,08

HT: Helical Tomotherapy, 3DCRT: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy, RT: Radiation Therapy

Table 3. Univariate analysis of factors associated with grades 3-4 haematological toxicity during radiotherapy treatment

	Grades 3-4 thrombocytopenia		Grades 3-4 anemia		Grades 3-4 Leukopenia	
	OR [95%CI]	p value	OR [95%CI]	p value	OR [95%CI]	p value
Helical tomotherapy	1,6 [0,7-3,7]	0,27	1 [0,4-2,6]	0,97	1,4 [0,6-3,6]	0,43
Age < 16 yo	2,1 [0,9-5,3]	0,10	6,7 [1,5-31,1]	0,02	4,2 [1,6-10,9]	< 0,01
Metastatic status	2,7 [1,1-6,3]	0,02	4,8 [1,6-14,6]	< 0,01	2,8 [1,1-7,3]	0,04
Chemotherapy						
Before RT (> 2 cures)	11 [3,9-31,3]	< 0,01	22,4 [2,9-176]	< 0,01	11,9 [3,9-36,4]	< 0,01
Concomitant	0,5 [0,1-2,5]	0,36	2,8 [0,6-13,4]	0,21	1 [0,2-5,5]	1,00
High dose	9,2 [3,3-26]	< 0,01	20 [2,5-157]	< 0,01	7,7 [2,7-21,4]	< 0,01
Insufficient graft	0,9 [0,2-4,5]	0,94	1,6 [0,3-9]	0,60	1,1 [0,2-5,9]	0,94
Other concomitant treatment	2,3 [0,8-7]	0,14	1,7 [0,5-5,5]	0,40	3,3 [0,7-15,7]	0,10
CSI dose (vs 18 Gy)						
23,4 Gy	0,4 [0,1-3,1]	0,36	0,3 [0,1-2,3]	0,23	0,6 [0,1-3,7]	0,56
36 Gy	1,8 [0,3-11,5]	0,54	0,5 [0,1-3,4]	0,50	0,7 [0,1-3,3]	0,67
Other	1,5 [0,2-14,4]	0,73	0,2 [0,1-3,4]	0,27	0,9 [0,1-3,5]	0,77
Cumulative dose (vs 54 Gy)						
Other	1,1 [0,4-2,9]	0,80	0,9 [0,3-2,8]	0,86	0,7 [0,2-1,9]	0,45

RT: Radiation Therapy, CSI: Craniospinal Irradiation, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval

Table 4. Multivariate analysis among risk factors of grades 3-4 haematological toxicity during RT treatment

	Grades 3-4 thrombocytopenia		Grades 3-4 anemia		Grades 3-4 Leukopenia	
	OR [95%CI]	p value	OR [95%CI]	p value	OR [95%CI]	p value
Age < 16 yo	0,4 [0,1-1,8]	0,22	2,2 [0,4-12,3]	0,36	1,9 [0,6-6,9]	0,30
Metastatic status	0,8 [0,3-2,6]	0,72	1,8 [0,5-6,1]	0,37	0,6 [0,1-2,7]	0,49
Chemotherapy						
Before RT (> 2 cures)	NA	NA	6,7 [0,3-155]	0,24	34,9 [2,3-522]	0,01
High dose	19,8 [3,6-110]	0,01	2,1 [0,1-52]	0,65	0,3 [0,1-5,5]	0,43

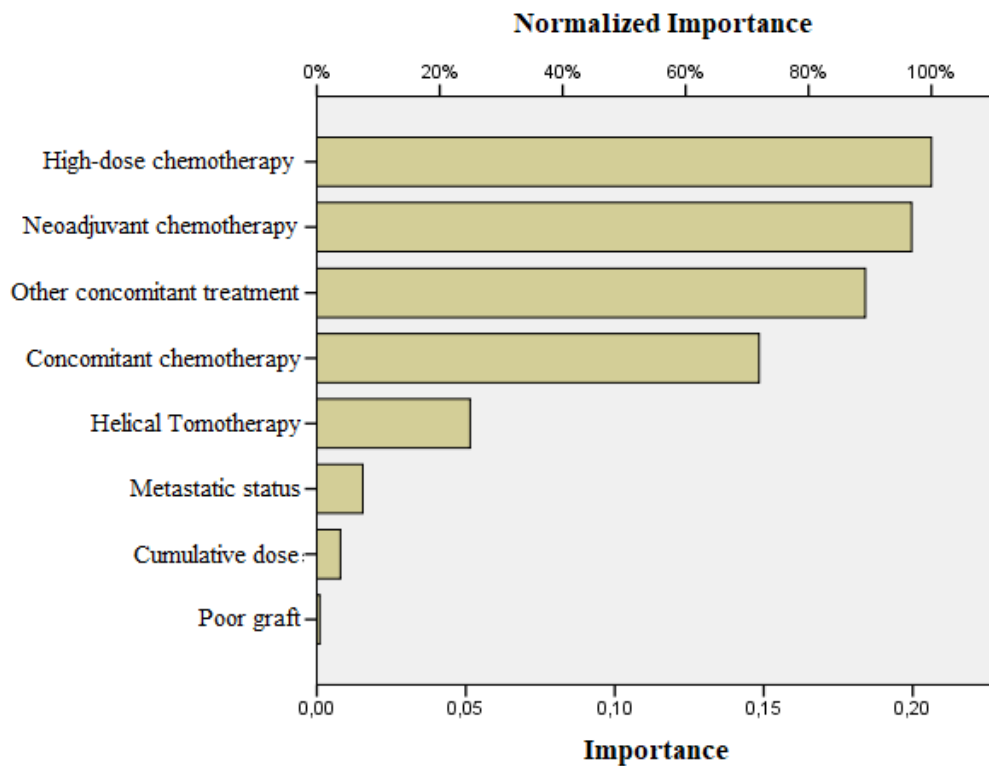
RT: Radiation Therapy, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval

Table 5. Impact of toxicities during and after RT treatment

	All n = 97	HT n = 47 (%)	3DCRT n = 50 (%)	p value
Growth factor (%)				
During RT	4	8,5	0,0	0,05
After RT	4	8,5	0,0	0,04
Maintenance therapy (%)				
Canceled	14	13	16	0,87
Reduced	15	11	22	0,22
RT > 40 Days	92	96	88	0,27
Stopped RT because of haematological toxicity	9	17	2	0,01

HT: Helical Tomotherapy, 3DCRT: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy, RT: Radiation Therapy

Figure 1. Multilayer perceptron model to assess grades 3-4 thrombocytopenia during HT treatment and the importance of explanatories variables.



7. References

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. mai 2010;19(3):173- 81.
2. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):821- 31.
3. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg*. juill 2003;39(2):60- 7.
4. von Bueren AO, Kortmann R-D, von Hoff K, Friedrich C, Mynarek M, Müller K, et al. Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. déc 2016;34(34):4151- 60.
5. Lafay-Cousin L, Smith A, Chi SN, Wells E, Madden J, Margol A, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1527- 34.
6. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, Bernier V, Padovani L, Habrand JL, et al. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: long-term results of MSFOP 98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2009;27(11):1879- 83.
7. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2012;30(26):3187- 93.
8. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, Chastagner P, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2005;23(21):4726- 34.
9. Jakacki RI, Burger PC, Kocak M, Boyett JM, Goldwein J, Mehta M, et al. Outcome and prognostic factors for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with carboplatin during radiotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2015;62(5):776- 83.
10. Berger C, El Fayech C, Pacquement H, Demoor-Goldschmidt C, Ducassou S, Ansoborlo S, et al. Objectifs et organisation de la surveillance à long terme après un cancer dans l'enfance. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juill 2015;102(7):579- 85.
11. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 12 oct 2006;355(15):1572- 82.

12. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2014;32(12):1218-27.
13. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P, et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2005;23(24):5511-9.
14. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 avr 2001;19(8):2302-8.
15. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 1 févr 2003;97(3):663-73.
16. Dörr W, Herrmann T. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment-related parameters. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. juill 2002;178(7):357-62.
17. Hughes EN, Shillito J, Sallan SE, Loeffler JS, Cassady JR, Tarbell NJ. Medulloblastoma at the joint center for radiation therapy between 1968 and 1984. The influence of radiation dose on the patterns of failure and survival. *Cancer*. 15 mai 1988;61(10):1992-8.
18. Sharma DS, Gupta T, Jalali R, Master Z, Phurailatpam RD, Sarin R. High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy and helical TomoTherapy. *Br J Radiol*. déc 2009;82(984):1000-9.
19. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2005;63(2):362-72.
20. Schiopu SRI, Habl G, Häfner M, Katayama S, Herfarth K, Debus J, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy for central nervous system tumors. *J Radiat Res (Tokyo)*. mars 2017;58(2):238-46.
21. Peñagaricano JA, Papanikolaou N, Yan Y, Youssef E, Ratanatharathorn V. Feasibility of cranio-spinal axis radiation with the Hi-Art tomotherapy system. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2005;76(1):72-8.
22. Cox MC, Kusters JM, Gidding CE, Schieving JH, van Lindert EJ, Kaanders JH, et al. Acute toxicity profile of craniospinal irradiation with intensity-modulated radiation therapy in children with medulloblastoma: A prospective analysis. *Radiat Oncol Lond Engl*. 24 nov 2015;10:241.
23. Sterzing F, Stoiber EM, Nill S, Bauer H, Huber P, Debus J, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and Adolescents - a single institution's experience and a review of the literature. *Radiat Oncol Lond Engl*. 23 sept 2009;4:37.

24. Dufour C, Kieffer V, Varlet P, Raquin MA, Dhermain F, Puget S, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma or supratentorial primitive neuro-ectodermic tumors. *Pediatr Blood Cancer*. août 2014;61(8):1398-402.
25. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2010;28(33):4961-8.
26. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
27. Qu B, Du L, Huang Y, Yu W, Cai B, Xu S, et al. Clinical analysis of intracranial germinoma's craniospinal irradiation using helical tomotherapy. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. juin 2014;26(3):247-54.
28. Sugie C, Shibamoto Y, Ayakawa S, Mimura M, Komai K, Ishii M, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy: evaluation of acute toxicity and dose distribution. *Technol Cancer Res Treat*. avr 2011;10(2):187-95.
29. Lopez Guerra JL, Marrone I, Jaen J, Bruna M, Sole C, Sanchez-Reyes A, et al. Outcome and toxicity using helical tomotherapy for craniospinal irradiation in pediatric medulloblastoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. janv 2014;16(1):96-101.
30. Parmentier C, Morardet N, Tubiana M. Late effects on human bone marrow after extended field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. sept 1983;9(9):1303-11.
31. Riet F-G, Bolle S, Brard C, Beaudre A, Jouin-Bortolotti A, Coche-Dequeant B, et al. RO-12CRANIOSPINAL IRRADIATION IN CHILDREN WITH HIGH-RISK MEDULLOBLASTOMA: HAEMATOLOGICAL TOXICITY AND RISK FACTORS. *Neuro-Oncol*. 1 juin 2016;18(suppl_3):iii161-iii161.
32. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, Traish D, Brada M. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 1998;48(1):23-7.
33. Chang EL, Allen P, Wu C, Ater J, Kuttesch J, Maor MH. Acute toxicity and treatment interruption related to electron and photon craniospinal irradiation in pediatric patients treated at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2002;52(4):1008-16.
34. Mesbah L, Matute R, Usyckin S, Marrone I, Puebla F, Mínguez C, et al. Helical tomotherapy in the treatment of pediatric malignancies: a preliminary report of feasibility and acute toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl*. 26 août 2011;6:102.
35. Paulino AC, Wen B-C, Mayr NA, Tannous R, Loew TW, Goldman FD, et al. Protracted radiotherapy treatment duration in medulloblastoma. *Am J Clin Oncol*. févr 2003;26(1):55-9.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Conclusion

1.1 Toxicités aiguës radio-induites

1.1.1 Toxicité aiguë hématologique

Dans notre étude portant sur la toxicité hématologique de l'ICS par Tomothérapie Hélicoïdale (TH), nous avons observé la survenue d'une leucopénie chez tous les patients inclus avec 42% de grade 3 et 26% de grade 4. Une thrombopénie a été observée chez 86% des patients avec 30% de grade 3 et 9,3% de grade 4. Une anémie est survenue chez 60% des patients avec 23% de grade 3 sans grade 4 identifié. Schioppa et al., dans leur analyse de la toxicité aiguë chez 45 patients traités par TH pour une tumeur cérébrale primitive, décrivent des résultats similaires avec cependant un taux de thrombopénie de grade 3 plus faible que dans notre étude (15,6% contre 30%) (42). Qu et al. ont rapporté des résultats similaires (63). Sugie et al. ont étudié la toxicité de l'ICS par TH dans leur cohorte de 12 patients présentant une tumeur cérébrale (64). Ils observent une incidence similaire à la nôtre en termes de leucopénie (92%), mais plus faible concernant l'anémie et la thrombopénie (42%). L'hypothèse principale pouvant expliquer cette différence de toxicité concerne les modalités d'administration de la chimiothérapie, néoadjuvante ou non et à plus ou moins haute dose selon les études.

Concernant le soutien hématologique, Schioppa et al. rapportent une utilisation moins importante de facteurs de croissance et de transfusions sanguines (42). Cependant nos résultats sont en accord avec ceux décrits par Sugie et al. avec 42% de transfusions plaquettaires et 33% de concentrés de globules rouges malgré une utilisation plus importante de facteurs de croissance (67%) (64).

La MO est un organe très sensible à la radiothérapie. Il est donc compréhensible de retrouver une forte incidence de toxicité hématologique lors d'une ICS. Pour Parmentier et al., la perte d'activité hématopoïétique dans les zones de MO irradiées est compensée de façon physiologique par la stimulation de l'activité hématopoïétique dans les zones non irradiées et notamment au niveau des os longs, habituellement inactifs (61). Cependant, lors d'une irradiation par TH, les côtes et le fémur proximal se trouvent dans le champ d'irradiation ce qui n'est pas le cas avec la technique 3D. Ceci aurait donc pu expliquer une toxicité hématologique supérieure de la TH par perturbation des mécanismes de compensation.

De plus, lors d'une irradiation par TH, un plus grand volume de tissu normal est exposé à de faibles doses. Ceci est particulièrement intéressant après une chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques. En effet, la répartition de la MO pouvant être anarchique après autogreffe, certains précurseurs hématopoïétiques pourraient rester dans la circulation sanguine et être irradiés à des doses plus faibles dans des organes richement vascularisés tels que la rate ou les poumons lors du traitement par TH (65).

Cependant, nous n'avons observé dans notre étude, aucune différence statistiquement significative entre les deux techniques en termes de toxicité hématologique de grades 3-4 (tableau 2).

Notre cohorte de 97 patients dont 50 traités par technique 3D et 47 par TH était hétérogène en termes de modalité d'administration de la chimiothérapie. Certains patients avaient reçu de la chimiothérapie avant l'ICS (n = 89) parfois à hautes doses (n = 54) alors que d'autres n'avaient reçu qu'une chimiothérapie adjuvante (n = 7). Nous nous attendions à observer une toxicité hématologique plus élevée dans le groupe TH, cependant les patients à haut risque ayant reçu de la chimiothérapie à haute dose étaient plus représentés dans le groupe 3D (80% vs 36% dans le groupe TH, $p < 0,01$). Or, notre analyse multivariée montre que la chimiothérapie à haute dose apparaît comme un facteur indépendamment associé à une thrombopénie de grades 3-4 au cours de l'ICS par TH. De plus selon Jefferies et al., les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ont un risque relatif de toxicité hématologique de 6,1 (95% IC 2,9 - 12,8%), probablement expliqué par les lésions induites après chimiothérapie sur les cellules progénitrices de la moelle rendant celle-ci plus sensible aux agressions ultérieures (60). Enfin notre étude révèle une incidence plus élevée de toxicité hématologique de grades 3-4 avec la technique 3D que celle rapportée par la littérature (60).

Nos données confirment que le jeune âge avant la RTE est un facteur de risque de toxicité hématologique. Jefferies et al., ont étudié la toxicité hématologique de l'ICS chez 210 patients traités en Angleterre pour une tumeur du SNC et ont rapporté un RR de leucopénie de 7,9 (IC 95% 3,4 - 18,6%) chez les enfants par rapport aux adultes (60). Le rôle de l'âge est un facteur particulièrement important dans la toxicité hématologique de l'ICS. En effet, chez les patients de moins de 16 ans, afin d'éviter une asymétrie de croissance, l'ensemble des corps vertébraux sont inclus dans le champ d'irradiation, ce qui pourrait être en faveur d'un risque accru de toxicité hématologique chez les jeunes patients (66). Dans notre cohorte les deux groupes sont également hétérogènes en termes d'âge, le groupe 3D incluant plus de jeunes enfants que le groupe HT (84% vs 43% ; $p < 0,01$).

Ces constatations semblent confirmer l'existence d'un biais dû à l'hétérogénéité de notre population pouvant être à l'origine d'une absence de différence significative en termes de toxicité hématologique entre les deux groupes étudiés.

Il est important de noter qu'une toxicité aiguë en cours d'ICS peut entraîner des interruptions de traitement et impacter l'efficacité de la radiothérapie. En effet, selon certaines études, la durée globale du traitement par RTE est un facteur pronostique de survie sans progression chez les patients atteints de médulloblastome (67). Jefferies et al. ont rapporté une interruption de traitement pour 24,5% des patients traités par technique conventionnelle, Chang et al. ont rapporté 5% d'interruptions (59,60). Notre étude indique que 17% des patients ont subi une interruption de traitement en raison d'une toxicité hématologique. L'interruption a duré plus de 3 jours chez 4% des patients. Ce résultat est statistiquement significatif en défaveur de la TH ($p = 0,01$). Cependant les indications d'interruption de traitement en fonction de la toxicité

hématologique sont variables d'un centre à l'autre. Il est donc difficile d'interpréter ce paramètre.

Concernant la survie globale, Lopez Guerra et al. rapportent qu'un grade plus élevé de thrombopénie aiguë était associé de manière significative à un raccourcissement de la survie globale dans leur étude de toxicité chez 19 patients traités par TH pour un médulloblastome (68). Bien que les résultats n'apparaissent pas statistiquement significatifs, notre étude a révélé une forte incidence de thrombopénie de grades 3-4 (40%) au cours de l'ICS en TH. En effet Jefferies et al. ont décrit 33% de toxicité hématologique de grades 3-4 avec la technique 3D (tous patients inclus, avec ou sans chimiothérapie antérieure) (60).

1.1.2 Toxicité aiguë non hématologique

Plusieurs études ont également analysé la toxicité aiguë non hématologique de l'ICS par TH. Les toxicités les plus fréquemment décrites sont digestives (nausées, vomissements, anorexie, diarrhée), muqueuses (œsophagite, mucite), cutanées, une asthénie et une alopecie (42,62,64,68) sans excéder un grade > 3 . Mesbach et al. s'accordent sur cette constatation dans leur étude portant sur un groupe hétérogène d'enfants traités par TH pour des tumeurs difficiles d'accès avec des doses élevées d'irradiation (médiane : 51 Gy) et une forte proportion de chimiothérapie associée (72%) (62). Dans leur étude, Sugie et al. décrivent des cas de pneumopathie radique mais uniquement de grade ≤ 2 (64).

Malgré quelques variations de fréquence entre les différentes études, les auteurs s'accordent sur le fait que la toxicité aiguë non hématologique est semblable à celle observée avec la technique conformationnelle 3D (56). La toxicité aiguë non hématologique ne semble donc pas dépendante de la technique d'irradiation (55).

1.2 Toxicités tardives radio-induites

Comme nous l'avons vu précédemment, les nouvelles techniques d'irradiation ont pour objectif de diminuer la toxicité de la radiothérapie afin d'améliorer le devenir à long terme des patients traités pour un cancer dans l'enfance. Les techniques d'IMRT, telles que la TH, sont plus ciblées et apportent l'avantage d'une diminution des fortes doses administrées aux OAR au prix d'une augmentation du volume de tissu sain irradié à faible dose (entre 3 et 10 Gy). Selon Sugie et al., le volume d'OAR recevant entre 10 et 20 Gy était plus faible avec la TH mais le volume recevant des doses entre 5 et 10 Gy était plus important avec une augmentation des doses moyennes aux poumons, reins et foie (64). Plusieurs études suspectent le rôle des faibles doses dans la survenue d'un cancer secondaire (52–54). Certains auteurs estiment que le risque de tumeur radio-induite serait multiplié par 2 avec la technique d'IMRT (50,51). Cependant nous savons que la probabilité d'un second cancer augmente avec les doses de rayonnement et que la majorité de ces tumeurs secondaires se développent au sein du volume cible (64,66). Cette problématique devra être élucidée lors d'une étude ultérieure avec un recul suffisant.

A côté du risque de cancer radio-induit, plusieurs études se sont intéressées aux autres atteintes tardives. En effet Schioppa et al. décrivent une atteinte intellectuelle chez 33% des patients, aucune atteinte auditive et aucune toxicité tardive de grades 3-4 (42). Lopez Guerra et al., n'ont également observé aucune toxicité à long terme de grade ≥ 2 (68). Huang et al. décrivent, quant à eux, une diminution de l'ototoxicité chez les patients présentant un médulloblastome lorsque l'irradiation est délivrée par technique IMRT en comparaison à la technique 3D. En effet, 13% des patients présentent une perte auditive de grades 3-4 en IMRT contre 64% en technique 3D (69).

Dans l'ensemble, la tolérance à long terme des nouvelles techniques semble bonne. Cependant en termes de toxicités tardives, les études actuelles s'accordent sur le fait qu'elles ne disposent pas d'un recul suffisant pour pouvoir conclure.

1.3 Limites de l'étude

Les limites de notre analyse incluent la nature rétrospective de l'étude et les biais liés à l'hétérogénéité de notre population en termes d'âge et de modalités de traitement. En effet, dans le groupe 3D, les patients étaient plus jeunes et plus fréquemment inclus dans le groupe de haut risque comprenant de la chimiothérapie à haute dose. Néanmoins, les résultats obtenus avec la méthode « Multilayer Perceptron Network » suggèrent que la technique d'ICS pourrait être un facteur non négligeable de prédiction d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 pendant le traitement par TH (Figure 1). Il est donc indispensable de poursuivre les analyses avec une cohorte plus homogène pour évaluer la différence de toxicité entre les deux techniques de RTE. Nous avons d'ores et déjà prévu d'inclure plus de patients en étendant notre recueil vers un centre supplémentaire : l'Institut Curie.

2. Perspectives

Il existe un autre paramètre à prendre en compte en ce qui concerne les nouvelles techniques de radiothérapie. La Tomothérapie comprend en effet un guidage par imagerie (MVCT) afin de vérifier la position du patient avant chaque session de traitement. Les doses d'irradiation délivrées par cette imagerie sont, jusqu'à présent, négligées et non enregistrées (70). Il serait donc intéressant de pouvoir évaluer la dose délivrée par ce contrôle d'imagerie et son implication dans le niveau de toxicité observé.

Sur le plan dosimétrique, les nouvelles techniques, telles que la TH, semblent plus favorables que la technique 3D. Ceci est basé sur la réduction des fortes doses aux structures critiques comme le cœur, les poumons, le foie, les reins et l'intestin grêle (71). Dans la littérature, la comparaison des différentes techniques en termes de dosimétrie, n'est pas toujours simple. Certains auteurs s'accordent sur les doses reçues au niveau pulmonaire, thyroïdien et des glandes parotides lors d'une ICS par TH (42,64). Cependant Schioppa et al. retrouvent des doses moindres pour les reins et plus élevées pour l'œsophage (42). Sharma et al., dans leur étude rétrospective, rapportent une dose plus faible délivrée à la thyroïde et l'œsophage en

comparaison à Schioppa et al. mais similaire pour les poumons et les reins (41). Penagaricano et al. décrivent, quant à eux, une dose plus élevée pour les poumons, la thyroïde et les reins par rapport à Schioppa et al (72). Ces différences peuvent être dues à la variation d'épaisseur de faisceau ou aux facteurs de modulation utilisés pour optimiser les plans (73).

Dans notre étude, les doses d'irradiation délivrées en crâniospinale et les doses cumulées ne semblent pas influencer le degré de toxicité hématologique. Cependant, le but de notre étude étant d'évaluer la toxicité hématologique d'une technique par rapport à l'autre, nous n'avons pas réalisé de réelle analyse dosimétrique. Il serait probablement intéressant d'en réaliser une par la suite.

Comme nous l'avons vu, les nouvelles techniques de radiothérapie visent à diminuer les effets secondaires et les séquelles à long terme de l'ICS dans la prise en charge des médulloblastomes. Cependant le recul actuel de ces techniques étant insuffisant, il convient de rester prudents face aux éventuels effets secondaires tardifs. Parallèlement à l'élaboration de ces techniques, l'identification récente des caractéristiques moléculaires des différents sous-groupes de médulloblastomes (voies Wnt et SHH notamment) permet peu à peu de progresser vers les thérapies ciblées, afin d'élargir l'arsenal thérapeutique (74–76). Ainsi, nous pouvons imaginer qu'un jour, l'apport de ces thérapies ciblées, pourrait nous permettre de réduire le recours à l'ICS dans le traitement des médulloblastomes, diminuant ainsi la toxicité associée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacour B, Clavel J. [Epidemiological aspects of childhood cancer]. *Rev Prat.* nov 2014;64(9):1264-9.
2. Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol.* mai 2013;30(4):291-306.
3. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* mai 2010;19(3):173-81.
4. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* avr 2014;64(2):83-103.
5. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LAG, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2010;28(15):2625-34.
6. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmée S, Désandes E, et al. Childhood cancer survival in France, 2000-2008. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* sept 2014;23(5):449-57.
7. Berger C, El Fayech C, Pacquement H, Demoor-Goldschmidt C, Ducassou S, Ansoborlo S, et al. [Objectives and organization for the long-term follow-up after childhood cancer]. *Bull Cancer (Paris).* août 2015;102(7-8):579-85.
8. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 12 oct 2006;355(15):1572-82.
9. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2014;32(12):1218-27.
10. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA.* 14 juill 2010;304(2):172-9.
11. Mertens AC, Yong J, Dietz AC, Kreiter E, Yasui Y, Bleyer A, et al. Conditional survival in pediatric malignancies: analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer.* 1 avr 2015;121(7):1108-17.

12. Berbis J, Michel G, Baruchel A, Bertrand Y, Chastagner P, Demeocq F, et al. Cohort Profile: The French Childhood Cancer Survivor Study For Leukaemia (LEA Cohort). *Int J Epidemiol*. 1 févr 2015;44(1):49-57.
13. Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Morton LM, et al. Risk, Risk Factors, and Surveillance of Subsequent Malignant Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: A Review. *J Clin Oncol*. 20 juill 2018;36(21):2145-52.
14. Taillandier L, Blonski M, Carrie C, Bernier V, Bonnetain F, Bourdeaut F, et al. [Medulloblastomas: review]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2011;167(5):431-48.
15. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-Oncol*. 6 nov 2017;19(suppl_5):v1-88.
16. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. août 2007;8(8):685-95.
17. Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M, Ragab AH. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 1960. juill 1986;140(7):684-6.
18. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 juin 2016;131(6):803-20.
19. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2012;30(26):3187-93.
20. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1999;17(3):832-45.
21. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):821-31.
22. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2012;123(4):465-72.
23. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2012;123(4):473-84.

24. Guerrini-Rousseau L, Dufour C, Varlet P, Masliah-Planchon J, Bourdeaut F, Guillaud-Bataille M, et al. Germline SUFU mutation carriers and medulloblastoma: clinical characteristics, cancer risk, and prognosis. *Neuro-Oncol.* 5 juill 2018;20(8):1122-32.
25. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 12 2017;31(6):737-754.e6.
26. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* juin 2018;19(6):785-98.
27. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 nov 2010;28(33):4961-8.
28. Lafay-Cousin L, Smith A, Chi SN, Wells E, Madden J, Margol A, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(9):1527-34.
29. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, Chastagner P, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2005;23(21):4726-34.
30. Jakacki RI, Burger PC, Kocak M, Boyett JM, Goldwein J, Mehta M, et al. Outcome and prognostic factors for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with carboplatin during radiotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* mai 2015;62(5):776-83.
31. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, Bernier V, Padovani L, Habrand JL, et al. Online Quality Control, Hyperfractionated Radiotherapy Alone and Reduced Boost Volume for Standard Risk Medulloblastoma: Long-Term Results of MSFOP 98. *J Clin Oncol.* 10 avr 2009;27(11):1879-83.
32. Veneroni L, Boschetti L, Barretta F, Clerici CA, Simonetti F, Schiavello E, et al. Quality of life in long-term survivors treated for metastatic medulloblastoma with a hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) strategy. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* nov 2017;33(11):1969-76.
33. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Sposto R, Packer RJ, Gajjar A, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg.* déc 2006;105(6 Suppl):444-51.
34. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 avr 2001;19(8):2302-8.

35. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P, et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2005;23(24):5511-9.
36. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 1 févr 2003;97(3):663-73.
37. Claude L, Todisco L, Leseur J, Laprie A, Alapetite C, Bernier V. [New radiation techniques in paediatric cancers]. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2011;98(5):571-80.
38. Gérard J-P, Thariat J, Giraud P, Cosset J-M. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juill 2010;97(7):743-51.
39. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2005;63(2):362-72.
40. Laprie A, Padovani L, Bernier V, Supiot S, Huchet A, Ducassou A, et al. [Radiotherapy for paediatric cancers]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S216-226.
41. Sharma DS, Gupta T, Jalali R, Master Z, Phurailatpam RD, Sarin R. High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy and helical TomoTherapy. *Br J Radiol*. déc 2009;82(984):1000-9.
42. Schiopu SRI, Habl G, Häfner M, Katayama S, Herfarth K, Debus J, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy for central nervous system tumors. *J Radiat Res (Tokyo)*. mars 2017;58(2):238-46.
43. Peñagaricano JA, Papanikolaou N, Yan Y, Youssef E, Ratanatharathorn V. Feasibility of cranio-spinal axis radiation with the Hi-Art tomotherapy system. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2005;76(1):72-8.
44. Chopra RR, Bogart JA. Radiation therapy-related toxicity (including pneumonitis and fibrosis). *Emerg Med Clin North Am*. mai 2009;27(2):293-310.
45. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *The Neurologist*. nov 2004;10(6):293-310.
46. Jakacki RI, Goldwein JW, Larsen RL, Barber G, Silber JH. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juin 1993;11(6):1033-8.
47. Huang TT, Chen Y, Dietz AC, Yasui Y, Donaldson SS, Stokes DC, et al. Pulmonary outcomes in survivors of childhood central nervous system malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2014;61(2):319-25.
48. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer*. févr 2002;2(2):124-32.

49. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol.* 7 juill 2008;53(13):R193-241.
50. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2005;62(4):1195-203.
51. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2003;56(1):83-8.
52. Kleinerman RA, Smith SA, Holowaty E, Hall P, Pukkala E, Vaalavirta L, et al. Radiation dose and subsequent risk for stomach cancer in long-term survivors of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2013;86(5):922-9.
53. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 21 mai 2013;346:f2360.
54. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol.* juill 2015;2(7):e276-281.
55. Cox MC, Kusters JM, Gidding CE, Schieving JH, van Lindert EJ, Kaanders JH, et al. Acute toxicity profile of craniospinal irradiation with intensity-modulated radiation therapy in children with medulloblastoma: A prospective analysis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 24 nov 2015;10:241.
56. Selo N, Bölling T, Ernst I, Pape H, Martini C, Rube C, et al. Acute toxicity profile of radiotherapy in 690 children and adolescents: RiSK data. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2010;97(1):119-26.
57. Taylor RE. Cancer in children: radiotherapeutic approaches. *Br Med Bull.* oct 1996;52(4):873-86.
58. Wong KK, Ragab O, Tran HN, Pham A, All S, Waxer J, et al. Acute toxicity of craniospinal irradiation with volumetric-modulated arc therapy in children with solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* juill 2018;65(7):e27050.
59. Chang EL, Allen P, Wu C, Ater J, Kuttesch J, Maor MH. Acute toxicity and treatment interruption related to electron and photon craniospinal irradiation in pediatric patients treated at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2002;52(4):1008-16.
60. Jefferies S, Rajan B, Ashley S, Traish D, Brada M. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 1998;48(1):23-7.
61. Parmentier C, Morardet N, Tubiana M. Late effects on human bone marrow after extended field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* sept 1983;9(9):1303-11.

62. Mesbah L, Matute R, Usyckin S, Marrone I, Puebla F, Mínguez C, et al. Helical tomotherapy in the treatment of pediatric malignancies: a preliminary report of feasibility and acute toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl*. 26 août 2011;6:102.
63. Qu B, Du L, Huang Y, Yu W, Cai B, Xu S, et al. Clinical analysis of intracranial germinoma's craniospinal irradiation using helical tomotherapy. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. juin 2014;26(3):247-54.
64. Sugie C, Shibamoto Y, Ayakawa S, Mimura M, Komai K, Ishii M, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy: evaluation of acute toxicity and dose distribution. *Technol Cancer Res Treat*. avr 2011;10(2):187-95.
65. Riet F-G, Bolle S, Brard C, Beaudre A, Jouin-Bortolotti A, Coche-Dequeant B, et al. RO-12CRANIOSPINAL IRRADIATION IN CHILDREN WITH HIGH-RISK MEDULLOBLASTOMA: HAEMATOLOGICAL TOXICITY AND RISK FACTORS. *Neuro-Oncol*. 1 juin 2016;18(suppl_3):iii161-iii161.
66. Parker W, Filion E, Roberge D, Freeman CR. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: target volume considerations, dose constraints, and competing risks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2007;69(1):251-7.
67. Paulino AC, Wen B-C, Mayr NA, Tannous R, Loew TW, Goldman FD, et al. Protracted radiotherapy treatment duration in medulloblastoma. *Am J Clin Oncol*. févr 2003;26(1):55-9.
68. Lopez Guerra JL, Marrone I, Jaen J, Bruna M, Sole C, Sanchez-Reyes A, et al. Outcome and toxicity using helical tomotherapy for craniospinal irradiation in pediatric medulloblastoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. janv 2014;16(1):96-101.
69. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2002;52(3):599-605.
70. Hess CB, Thompson HM, Benedict SH, Seibert JA, Wong K, Vaughan AT, et al. Exposure Risks Among Children Undergoing Radiation Therapy: Considerations in the Era of Image Guided Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2016;94(5):978-92.
71. Parker W, Brodeur M, Roberge D, Freeman C. Standard and nonstandard craniospinal radiotherapy using helical TomoTherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2010;77(3):926-31.
72. Peñagaricano JA, Shi C, Ratanatharathorn V. Evaluation of integral dose in cranio-spinal axis (CSA) irradiation with conventional and helical delivery. *Technol Cancer Res Treat*. déc 2005;4(6):683-9.
73. Zhang X, Penagaricano J, Han EY, Morrill S, Hardee M, Liang X, et al. Dosimetric Comparison of Craniospinal Irradiation Using Different Tomotherapy Techniques. *Technol Cancer Res Treat*. août 2015;14(4):440-6.
74. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov*. juill 2014;13(7):513-32.

75. Gajjar A, Stewart CF, Ellison DW, Kaste S, Kun LE, Packer RJ, et al. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 nov 2013;19(22):6305-12.
76. Morfouace M, Shelat A, Jacus M, Freeman BB, Turner D, Robinson S, et al. Pemetrexed and gemcitabine as combination therapy for the treatment of Group3 medulloblastoma. *Cancer Cell.* 14 avr 2014;25(4):516-29.

RESUME DE LA THESE :

Introduction : Le médulloblastome (MB) est la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente chez l'enfant. L'enjeu des thérapeutiques actuelles ne repose plus uniquement sur l'amélioration des taux de survie mais également sur la réduction des séquelles dues au traitement. L'objectif de l'étude est de comparer l'incidence de la toxicité hématologique pendant et dans le suivi d'une irradiation crâniospinale (ICS) en Tomothérapie par rapport à la technique conformationnelle 3D chez les enfants et adolescents jeunes adultes traités pour un MB.

Méthode : Étude rétrospective multicentrique incluant des patients avant 31 ans traités par ICS pour la prise en charge d'un MB entre 2010 et 2017 dans 3 centres français. Les grades de toxicité hématologique ont été évalués selon les critères CTCAE pendant et dans les suites de l'ICS. Le nombre de transfusions sanguines a été recueilli. Les deux groupes étaient hétérogènes en termes de protocole de traitement et de modalités d'administration de la chimiothérapie ($p < 0,01$).

Résultats : 97 patients ont été inclus (50 dans le groupe 3D et 47 dans le groupe Tomothérapie). L'incidence de thrombopénie, anémie et leucopénie de grades 3-4, était de 40%, 23% et 76% respectivement durant l'ICS par Tomothérapie. La technique d'irradiation n'était pas un facteur de risque significativement associé à une toxicité hématologique plus élevée. Cependant en analyse univariée, le statut métastatique (OR=2,7 [1,1-6,3], $p=0,02$; OR=4,8 [1,6-14,6], $p<0,01$; OR=2,8 [1,1-7,3], $p=0,04$; respectivement), le jeune âge (OR=6,7 [1,5-31,1], $p=0,02$ pour l'anémie et OR=4,2 [1,6-3,6]), $p<0,01$ pour la leucopénie), la chimiothérapie néoadjuvante (OR=11 [3,9-31,3]; OR=22,4 [2,9-176] et OR=11,9 [3,9-36,4]; $p<0,01$) et administrée à haute dose (OR=9,2 [3,3-26]; OR=20 [2,5-157] et OR=7,7 [2,7-21,4] respectivement; $p<0,01$) ont été identifiés comme facteurs de risque significatifs de thrombopénie, anémie et leucopénie de grades 3-4. Les chimiothérapies haute dose et néoadjuvante étaient les seuls facteurs indépendamment associés à une thrombopénie (OR=19,8 [3,6-110], $p=0,01$) et une leucopénie (OR=34,9 [2,3-522], $p=0,01$) de grades 3-4 pendant l'ICS par Tomothérapie en analyse multivariée. La fréquence de transfusions sanguines n'était pas différente entre les deux groupes (49 vs 45% ; $p=0,85$).

Conclusion : L'incidence de toxicité hématologique pendant et après ICS n'apparaît pas significativement plus élevée en Tomothérapie qu'en technique 3D. Un complément d'analyse incluant une cohorte plus homogène semble nécessaire afin d'identifier une différence de toxicité entre les deux techniques.

TITRE EN ANGLAIS : Comparison haematological toxicity in medulloblastoma treated with Helical Tomotherapy vs 3D Conformal Radiotherapy Technique

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018

MOTS CLES : Intensity-Modulated Radiation Therapy, Helical Tomotherapy, Pediatric oncology, Medulloblastoma, Haematological toxicity

INTITULES ET ADRESSE :**UNIVERSITE DE LORRAINE****Faculté de médecine de Nancy**

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Cedex
