



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2020

Thèse N° : 359

**LA RADIOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE:
APPLICATION AUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES ADOPTÉS
AU SERVICE D'HÉMATOLOGIE ET ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE
RABAT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / 11 / 2020

PAR :

Monsieur Othmane ECHARFAOUI

Né le 04 Octobre 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Protocoles Thérapeutiques - Cancers - Enfant - Radiothérapie

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed KHATTAB

Professeur en Pédiatrie

Madame Amina KILI

Professeur en Pédiatrie

Madame Laila HESSISSEN

Professeur en Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur en Pédiatrie

Madame Hanane EL KACEMI

Professeur en Radiothérapie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS.MEDECIENS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne -*Doyen de la FMPR*
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie .Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes
Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOUIAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPQ*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie -*Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELIAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI
Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL
Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

*Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. I.AHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar.-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr ,Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al
Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUEACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. IAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

*Enseignants Militaires

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.
Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALIADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RAISS Mohamed

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. HACH Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardia-Vasculaire

Ophtalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif

Pr. DOUDOUH Abderrahim *

Pr. HAJJI Leila

Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Rhumatologie

Ophtalmologie

Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

Cardiologie *(mise en disponibilité)*

Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. [Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar](#)

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo- Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardia vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

*Enseignants Militaires

Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa **
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT AJAbdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie, Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

*Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUEWAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BEIAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed*

Pr. BENSCHIR Mustapha *

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali *

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha *

Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI

Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAUDI Rachid *

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

*Enseignants Militaires

Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEA.IDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OUIAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELIAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. DOBLALI Taoufik
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. IAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI Nezha
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSI Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Noureddine*
 Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

*Enseignants Militaires

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne

*Enseignants Militaires

Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSSCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires

DEDICACES

*En tout premier lieu, je remercie ALLAH
le tout puissant, Le très Haut, le très Grand, le Clément,
L'Omniscient, l'Omnipotent, d'avoir permis à ce travail
d'aboutir à son terme et de m'avoir donné la force pour
combattre et surmonter les difficultés.*

Je dédie cette thèse à :...

A ma chère mère : KILI Malika

*Pour ton soutien absolu, ta confiance inébranlable et ton amour
inconditionnel*

*Le dévouement et le sacrifice dont tu as fait preuve depuis ma petite enfance
restent sans pareil*

Tu as toujours été source de lumière et sérénité dans ma vie

*J'espère ne jamais te décevoir ni trahir ta confiance et d'être toujours à la
hauteur de tes attentes*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de l'amour et la gratitude
que je porte envers toi*

Que Dieu le tout puissant te garde et t'accorde santé, bonheur et longue vie

Je te serais éternellement reconnaissant pour ton inépuisable bienveillance

A mon cher père : ECHARFAOUI Hassan

*Pour ton support constant, ton aide indispensable et tes sacrifices
innombrables*

Tu as veillé sur mon éducation depuis mon plus jeune âge

Tu m'as guidé sur la bonne voie et accompagné à travers les moments difficiles

Merci pour les toutes les valeurs morales et éthiques que tu m'as inculquées

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'ampleur de l'amour et le respect que j'ai
pour toi*

Que Dieu le tout puissant te garde et t'accorde santé, bonheur et longue vie

Tes enseignements et ta sagesse m'accompagneront pour toujours

A mon cher frère Mohammed

*Aucune expression ne saurait traduire mon amour et ma profonde gratitude de
t'avoir comme frère*

Merci pour tous les merveilleux moments vécus ensemble

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

*A la mémoire de mes grands-parents Hussein, Khadija, Ali et l'unique Rokaya
à la bienveillance éternelle, q'Allah le Tout Puissant vous accorde son infinie
miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

À ma chère tante et professeur Amina et son mari le professeur Jaouad :

*Seconds parents et modèles à suivre, vous avez toujours été là pour moi. Vous
m'avez épaulé à travers ce parcours parfois si pénible par vos conseils et
encouragements, je vous en suis infiniment reconnaissant et vous dédie ce
travail en témoignage de mon profond amour.*

À mon cher oncle Mohammed :

Ami et complice, je ne saurais t'exprimer l'ampleur de ma gratitude pour ta bonté et b n volence, ton sens de l'humour a toujours su me mettre le sourire aux lèvres dans les moments les plus difficiles, je te dédie ce travail et te souhaite à toi et   ta petite famille une vie pleine de bonheur et de réussite

  mes cher oncles Mustapha, Lahcen, Abdeslam

  mes chères tantes : Fatima, Khadija, Zahra, Aicha, Fatima, Saida, Amina

*  mes cousins et cousines : Omar, Marwane, Karim, Amine, Zakaria, Anas,
Soukaina et Kaoutar .*

  toute la famille ECHARFAOUI et KILI :

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un, je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements tout au long de ces années, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection, ma gratitude et mon respect le plus profond
avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé*

À mes très proches amis : Oussama, Bachir, Mehdi, Marwane, Meryem,

Dounia, Chaimae , Nadia :

*En témoignage de notre sincère et profonde amitié et des moments inoubliables
que nous avons partagés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de succès.*

*À toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce
travail. À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis Involontairement de citer.*

*Que cette thèse soit le témoignage de mes profonds sentiments de respect,
d'estime et d'affection et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.*

REMERCIEMENTS

À notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur MOHAMED KHATTAB

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfants—RABAT

C'est un très grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider le jury de notre thèse et nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Veillez trouver cher maître dans ce modeste travail l'expression de notre profond respect et notre sincère estime.

À Notre maître et Rapporteur de thèse

Madame le Professeur AMINA KILI

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfant – – RABAT

Je tiens à vous remercier de nous avoir proposés ce sujet pertinent et de nous avoir encadrés et orientés tout au long de la réalisation de ce travail. Malgré vos obligations professionnelles vous étiez toujours disponible et vous nous avez toujours accueillis avec sympathie, compassion et cordialité. Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration. Nous vous en sommes grandement reconnaissants. Que votre compétence, votre rigueur de travail ainsi que vos qualités humaines remarquables soient pour nous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime.

A Notre maître et Juge de thèse

Madame le Professeur HESSISSSEN LAÏLA

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfant – – RABAT

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profond respect. Je vous prie de trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

A Notre maître et Juge de thèse

Madame le Professeur EL KABABRI MARIA

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfant – RABAT

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

À Notre maître et Juge de thèse

Madame le Professeur EL KACEMI HANANE

Professeur de Radiothérapie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

*Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères
remerciements.*

LISTE DES ABREVIATIONS

6-MP	: 6-mercaptopurine
Adria	: Adriamycine
AFP	: Alpha foeto protéine
ARAC	: Aracytine
ASCT	: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues
ATRT	: Tumeur tératoïde rhabdoïde atypique
AV	: Acuité visuelle
B-HCG	: Gonadotrophine chorionique humaine
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
C2	: 2 ^{ème} vertèbre cervicale
CNS	: Système nerveux central
CPM	: Cyclophosphamide
CR	: Rémission complète
CTV	: Volume clinique cible
Dauno	: Daunorubicine
DNET	: Tumeur Dysembryoplasique Neuro-épithéliales
DXM	: Dexaméthasone
FCP	: Fosse cérébrale postérieure
GFAOP	: Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique
GTV	: Volume tumoral macroscopique
Gy	: Gray
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IT	: Intra-thécale
LAL	: leucémie aiguë lymphoblastique
L-ASPA	: L- Asparaginase
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LDH	: Lactate déshydrogénase
MO	: Moelle épinière

MR/ MDR	: Maladie résiduelle / Maladie résiduelle minimale
MTX HD	: Méthotrexate à haute dose
MTXm	: Méthothrexate à faible dose
NM	: Neuro-méningée
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
PHI +	: Chromosome Philadelphie
PL	: Ponction lombaire
PR	: Réponse partielle
PRED	: Prédnisone
RC	: Rémission complète
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RT	: Radiothérapie
SD	: Maladie stable
SIOP	: Société internationale d'oncologie pédiatrique
SNC	: Système nerveux central
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positrons
VCR	: Vincristine

SOMMAIRE

Introduction	1
Objectifs du travail	1
I-Objectif général	1
II-Objectifs spécifiques.....	2
Matériel et méthodes	2
I-Type de l'étude	2
II-Matériel étudié	2
1. Critères d'inclusion.....	2
2. Critères d'exclusion:	3
3. Liste des protocoles étudiés	4
III-Méthodes et Collecte des données	5
Résultats	8
I-Protocole Marall -06	9
1. Recommandations générales.....	10
2. Schéma général du protocole MARALL- 06	11
3. Définitions / Classifications.....	11
a. Définition de L'atteinte neuro- méningée	11
b. Définition des groupes de risque thérapeutiques	12
c. Définition de la Cortico-sensibilité :	13
II-Protocole COPRALL - 2007	14
1. Recommandations générales	15
2. Schéma général du protocole COPRALL-07 et définition des groupes thérapeutiques	15
a. LE GROUPE S1	15
b. Le GROUPE S2	18
c. Les GROUPE S3-S4	21
III-Protocole AML- MA- 2011	25
1. Recommandations générales	26
2. Schéma général du protocole AML-MA-11	27

IV-Protocole MDH - MA – 12	28
1. Recommandations générales.....	29
2. Schéma général du protocole MDH- 12-MA	29
3. Définitions / Classifications.....	30
a. Définition des groupes pronostiques	30
b. Les stades sont selon la classification de Ann-Arbor modifiée (1989)	31
V-Protocole GFA- LB05- 2009.....	32
1. Recommandations générales du protocole GFA-LB05- 2009.....	33
2. Schéma général du protocole	34
3. Définitions / Classifications.....	34
a. Définitions des groupes thérapeutiques.....	34
b. Définition des stades de Murphy	35
c. Définition de l'atteinte neuro-méningée	35
VI-Protocole Euro LB-02	36
1. Recommandations générales.....	37
2. Schéma général du protocole Euro- LB -02	38
3. Définitions/ Classifications.....	39
a. Définition de l'atteinte neuro-méningée	39
VII-Protocole ALCL 99/ V12- 2006	41
1. Recommandations générales	42
2. Schéma général du protocole ALCL- 99/ V12- 2006	42
3. Schéma général du protocole LMB 89	43
4. Définitions/ Classifications	44
a. Définition des groupes de risque dans le protocole ALCL 99	44
b. Définition de l'atteinte neuro- méningée	44
VIII-Protocole Médullo - SMHOP - 2012	45
1. Recommandations générales	46
2. Modalités de la radiothérapie chez les enfants dont l'âge est > 3ans	46
c. Etalement – Fractionnement.....	47

3. Pour l'enfant de moins de 3 ans : Pas de Radiothérapie	47
4. Schéma général du protocole:	48
5. Définitions et Classifications :	49
a. Critères de stratification des patients âgés de plus de 3 ans en groupes de risques : "haut risque" ou "risque standard"	49
b. Classification de Chang pour les médulloblastomes	50
c. Classification Histopathologique des Médulloblastomes (OMS 2007)	51
IX-Protocole SIOP-LGG - 2004/ Version 06 : Protocole de Traitement des Gliomes de Bas Grade	52
1. Recommandations générales	53
2. Critères d'Inclusion	54
3. Critères de non-inclusion	55
4. Indications de traitement	55
5. Stratégie général du traitement	56
6. Schéma général de chimiothérapie	57
7. Modalités de la radiothérapie	57
8. Définitions / Classifications	57
a. Définition des critères de réponse radiologique	57
b. Evaluation de la qualité de la résection	58
c. Définition et Classification de la dissémination lepto-méningée	59
X- Protocole SIOP CNS GCT II Version 2012 : Protocole de Traitement des Tumeurs Germinales Primitives Cérébrales	61
1. Recommandations générales	62
2. Schéma général du protocole SIOP CNS GCT II	62
3. Définitions /Classifications	66
a. Classification histologiques des tumeurs germinales cérébrales	66
b. Caractéristiques cliniques et biologiques de tumeurs germinales corrélées à l'histologie et à la thérapeutique	67
c. Démarche de diagnostic des TGM cérébrales	67

d. Normes et interprétation des marqueurs biologiques	67
e. Stratification des groupes de risque	68
f. Arbre décisionnel des formes disséminées	69
g. Évaluation de la réponse tumorale:	69
XI- Protocole GFA-Nephro 2005 : Protocole de Traitement des néphroblastomes.....	71
1. Recommandations générales.....	72
2. Schéma général du protocole	72
a. Chimiothérapie Préopératoire.....	73
b. Traitement post-opératoire : Bas Risque et risque intermédiaires	73
c. Traitement post-opératoire : Haut Risque	75
d. Recommandations de traitement post-opératoire de l'essai SIOP WT – 2001 dans les stades I, II et III	76
3. Modalités de la radiothérapie dans le néphroblastome	78
a. But de la radiothérapie.....	78
b. Indications de la Radiothérapie	79
c. La Radiothérapie Abdominale	80
d. Pour les métastases (stades IV)	81
e. Pour les Néphroblastomes bilatéraux	82
f. Dans les Histologies à haut risque	82
g. Dans les Récidives et les métastases secondaires	83
h. Le volume Clinique cible (CTV)	83
i. Doses de radiothérapie	83
j. Fractionnement	84
k. Récapitulatif des recommandations de radiothérapie selon les résultats de l'essai SIOP WT- 2001.....	85
4. Définitions / Classifications	86
a. Définition des stades de la SIOP	86
b. Classification SIOP de l'histologie des tumeurs du rein en cas de chirurgie première / Groupes de Risque	88

XII-Protocole RTB07- SMHOP : Protocole de Traitement des Rétinoblastomes	89
1. Recommandations générales du protocole RTB07- SMHOP	90
2. Schéma général du protocole	91
3. Indications thérapeutiques	91
a. Enucléation	91
b. Chimio réduction ou chimiothérapie première.....	92
c. Chimiothérapie postopératoire	92
d. Thermo chimiothérapie	92
e. Cryo-application	92
f. Thermo thérapie seule	93
g. Radiothérapie externe:.....	93
4. Schéma des cures de chimiothérapie	93
5. Modalités de la Thermo-chimiothérapie	94
6. Modalités de la Radiothérapie	95
7. Définitions/ Classifications	96
a. Classification Reese-Ellsworth.....	96
b. Classification IRC d'après Murphree: International Classification for intraocular retinoblastoma	97
c. Facteurs Histo-pronostiques	98
d. Bilan d'extension à distance	98
XIII-Protocole HR-NBL-MA 2010	99
1. Recommandations générales	100
2. Modalités de la radiothérapie.....	100
a. Doses de radiothérapie	100
b. Fractionnement	100
c. Définitions des volumes cibles sur la tumeur primitive	101
d. Volume cible pour les sites métastatiques.....	101
e. Cas de la cavité péritonéale	101
f. Schéma général du protocole	102

g. Plan de traitement.....	103
3. Définitions / Classifications	103
a. Définition des Neuroblastomes à Haut risque	103
b. Classification pathologique internationale des Neuroblastomes (INPC).....	104
c. Classification ou Stades INSS (international neuroblastoma staging system)	105
d. Indications Thérapeutiques sur les stades INSS et la Biologie	106
e. Liste des facteurs objectifs déterminés par l'imagerie au moment du diagnostic représentant un risque chirurgical : IDRF (image-defined risk factors)	107
f. International Neuroblastoma Risk Group Staging System: INRGSS (2009).	108
XIV-Protocole RMS -2005.....	109
1. Définition des Groupes de risque et indications thérapeutiques	110
2. Schéma général du protocole RMS 2005 selon les groupes de risque	111
3. Recommandations relatives à la radiothérapie dans le protocole RMS -2005	114
a. Volumes cibles	114
b. Doses de radiothérapie sur la tumeur primitive en fonction de la chirurgie initiale, de l'histologie, de la réponse à la chimiothérapie et de la chirurgie secondaire.	116
c. Doses de radiothérapie aux ganglions en fonction de la chirurgie initiale et de la réponse à la chimiothérapie.	117
d. Moment de la radiothérapie	117
e. Fractionnement	117
f. Chimiothérapie pendant la radiothérapie	117
g. Modification de la radiothérapie en fonction de l'âge	118
h. Recommandations en fonction des sites.....	118
4. Définitions/ Classifications :.....	121
a. Classification TNM de la SIOP pour les tumeurs des parties molles (Stade clinique, pré-chirurgical).....	121
b. Définition des groupes IRS (post –chirurgicaux ou post biopsie) : Classification IRS de la SIOP des tumeurs des parties molles.....	123
XV-Protocole BEC-UCNT	125

Protocole de Traitement du Carcinome Indifférencié du Nasopharynx	125
1. Recommandations générales	126
2. Schéma général du protocole	127
3. Stratégie de surveillance après le traitement.....	128
4. Définitions/ Classifications	130
a. Classification TNM (Tumor – Nodes - Metastases) des carcinomes du nasopharynx : Version UICC - 2009 (7 ^{ème} édition)	130
b. Stades en fonction de la Classification TNM	131
c. Classification OMS des carcinomes du cavum	131
XVI-Protocole Euro-E.W.I.N.G 99 / V8-2003.....	132
Protocole de traitement des Tumeurs d'Ewing.....	132
1. Recommandations générales	133
2. Schéma général du protocole Euro- EWING 99- V8- 2003	133
3. Indications de la radiothérapie	136
4. Définition/ Classifications	143
a. Définition des métastases pulmonaires	143
b. Définition du grading histo-pathologique	143
c. Définition de la réponse tumorale	144
XVII-Protocole Os 2005.....	145
1. Recommandations générales.....	146
2. Schéma général du protocole	147
3. Définitions/ Classifications	148
a. Définition des grades de Huvos et de la réponse histologique	148
b. Définition des métastases pulmonaires selon le protocole os 2005	148
XVIII-Protocole TGM 95	149
Protocole de traitement des Tumeurs Germinales Malignes extra- Cérébrales de l'Enfant :	149
1. Recommandations générales.....	150
2. Schéma général du protocole	151

a. Les tumeurs germinales malignes non séminomateuses : Pas d'indication à la radiothérapie dans les TGMnS	151
b. Les Dysgerminomes	154
c. Les Gonadoblastomes.....	154
d. Les Tumeurs des cordons sexuels	154
3. Définitions / Classifications.....	155
a. Stades cliniques –SFOP	155
b. Classification post-opératoire TNM- SFOP	156
c. Définition des non rémissions	156
d. Valeurs de référence du taux d'alpha foeto- protéines	157
e. Classification anatomo-pathologique OMS des TGM extra- cérébrales.....	157
XIX- Protocole SIOPEL3 -Version 2006.....	158
1. Recommandations générales	159
2. -Schéma général de traitement.....	159
a. Hépatoblastome de risque standard	160
b. Hépatoblastome de haut risque	160
c. Recommandations de traitement pour les hépatocarcinomes	160
d. Cas de l'exérèse incomplète (résidu)	161
3. Définitions/ Classifications.....	161
a. Classification PRETEXT (Pre Treatment Tumor Extension)	161
b. Extension loco- régionale et métastatique	162
c. Définition des groupes de risque	162
d. Taux normaux d'AF chez le nouveau-né et le nourrisson	162
XX- Protocole LCH III - Version 03.....	163
1. Schéma général du protocole	164
2. Définitions/ Classifications.....	166
a. Stratification des patients	166
b. Définition des atteintes d'organes	166
c. Evaluation de la réponse au traitement / Définition du statut de la maladie	167

Discussion et Commentaires.....	168
1. Analyse des Protocoles étudiés.....	169
a. Répartition par groupes de cancers.....	169
b. Répartition par type de protocole	171
2. Limites et Difficultés de l'étude	174
a. Les détails sur la radiothérapie	174
b. les Versions des protocoles	174
3. Recommandations et indications de radiothérapie dans les différents protocoles	175
4. Opportunités d'amélioration	178
Conclusion	180
Résumé	181
Abstract.....	182
ملخص.....	183
Références bibliographiques	184

Introduction :

300 000 nouveaux cancers touchant des enfants âgés entre 0 et 19 ans surviennent chaque année dans le monde (1). Le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat recrute en moyenne 300 nouveaux cas de cancer par an.

La radiothérapie étant un traitement conservateur non mutilant permettant le contrôle dans de nombreux cancers. Dans des situations palliatives, la radiothérapie joue un rôle majeur dans l'amélioration de la qualité de vie des patients en apportant un effet antalgique. Par ailleurs, les effets indésirables et la toxicité du traitement par la radiothérapie à court, moyen et long terme sont nombreux et non négligeables d'où son utilisation très prudente chez l'enfant d'autant plus que l'âge est jeune. L'indication de la radiothérapie chez l'enfant doit par conséquent passer par une optimisation du rapport bénéfices-risques.

Notre travail s'intéresse à toutes les recommandations thérapeutiques relatives à la radiothérapie dans le traitement des cancers de l'enfant par les protocoles thérapeutiques adoptés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat.

Objectifs du travail :

L'objectif de ce travail **n'est pas de discuter** les recommandations de radiothérapie dans les différents protocoles et les différents cancers. L'objectif de ce travail est :

I-Objectif général :

- Ressortir les recommandations relatives à la radiothérapie de tous les protocoles thérapeutiques adoptés au SHOP de Rabat
- En **Etablir un guide** destiné aux praticiens oncologues aux radiothérapeutes, et à tous les praticiens (chirurgiens, radiologues...) intervenant dans le traitement du cancer de l'enfant traité au SHOP. Ce guide offrira à la RCP et aux différents intervenants un outil de travail, un aide-mémoire et un support d'information.

II-Objectifs spécifiques :

- **Optimiser, Harmoniser et Unifier les pratiques cliniques** concernant les procédures de radiothérapie dans le cancer de l'enfant traité au SHOP

.- **Permettre** à l'utilisateur (l'oncologue, le radiothérapeute, le chirurgien...) **une maîtrise des recommandations** des protocoles thérapeutiques relatifs à la radiothérapie.

- **Associer le radiothérapeute** depuis le début du traitement à la stratégie thérapeutique pour une meilleure planification et une programmation conforme aux recommandations

- Associer et unifier les efforts vers **des protocoles communs et partagés** conformes aux recommandations nationales et internationales.

Matériel et méthodes:

I-Type de l'étude

Ce travail est une étude descriptive transversale des protocoles et des recommandations de radiothérapie inclus dans tous les protocoles thérapeutiques adoptés au SHOP- Rabat pour le traitement des cancers de l'enfant.

On s'est intéressé : aux recommandations générales des protocoles, au schéma général du protocole et aux détails de la radiothérapie (s'il y'a indication) dans chaque protocole. Les définitions et les classifications utiles ont aussi été rapportées.

II-Matériel étudié :

Notre matériel d'étude est : Les protocoles thérapeutiques en cours dans le traitement des cancers de l'enfant au SHOP de l'hôpital d'enfants de Rabat.

1. Critères d'inclusion

- Les protocoles thérapeutiques consensuels à l'échelle nationale ou internationale,

adoptés dans le traitement des cancers de l'enfant au shop de Rabat

2. Critères d'exclusion:

- Les protocoles réduits à des recommandations de traitement ou à des cures
- Les protocoles en cours de finalisation ou de validation
- Les indications de la radiothérapie au cas par cas (situations palliatives ou autres indications non protocolaires)
- Les recommandations thérapeutiques relatives à des cancers rares chez l'enfant :
 - ✓ Les leucémies myéloïdes chroniques et leucémies myélo- monocytaires juvéniles
 - ✓ Les tumeurs mésenchymateuses malignes non rhabdomyosarcome (fibrosarcomes infantiles, liposarcomes)
 - ✓ Certaines tumeurs cérébrales (ATRT....)
 - ✓ Pneumoblastomes
 - ✓ Tumeurs carcinoides
 - ✓ Phéochromocytomes et corticosurrénales
 - ✓ Fibromatoses desmoides
 - ✓ Les tumeurs neuro-endocrines
 - ✓ ...
- Les protocoles de chimiothérapie 2^{ème} ligne non consensuels et/ou non protocolaires
- Les protocoles palliatifs et/ou métronomiques
- Les protocoles utilisés comme alternative dans des situations particulières (Terrain du patient, situations de manque ou rupture de médicaments...)
- Les protocoles de traitement non adoptés au SHOP de Rabat

3. Liste des protocoles étudiés :

Les protocoles thérapeutiques étudiés sont au nombre de 20 protocoles et suivent dans le tableau ci-dessous

Cancers		Protocoles thérapeutiques
1	leucémies aiguës lymphoblastiques de novo	Protocole MARALL - 2006
2	Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	Protocole COPRALL 2007
3	Leucémies aiguës myéloblastiques	Protocole AML- MA 2011
4	Lymphomes de Hodgkin	Protocole MDH- MA- 2012
5	Lymphomes de Burkitt	Protocole GFA- LB05 -2009
6	Lymphomes lymphoblastiques	Protocole Euro - LB 02
7	Lymphomes anaplasiques	Protocole ALCL 99- V12- 2006
8	Médulloblastomes	Protocole Médullo-SMHOP - 2012
9	Gliomes de bas grade	Protocole SIOP LGG- V6- 2004
10	Les tumeurs germinales cérébrales	SIOP CNS GCT II - 2012
11	Néphroblastomes	Protocole GFA- NEPHRO- 2005
12	Rétinoblastomes	Protocole RB- SMHOP- 2007
13	Neuroblastomes de haut risque	Protocole HR- NBL- MA- 2010
14	Rhabdomyosarcomes	Protocole RMS- 2005
15	Carcinome indifférencié du nasopharynx	Protocole UCNT- BEC
16	Sarcomes d'Ewing	Protocole Euro- Ewing 99- V8- 2003
17	Ostéosarcomes	Protocole Os 2005
18	Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales	Protocole TGM 95
19	Hépatoblastomes	Protocole SIOPEL 3-2006
20	Histiocytoses	Protocole LCH III- 2003

III-Méthodes et Collecte des données :

Etude descriptive qui fait ressortir de tous les protocoles thérapeutiques utilisés au SHOP de Rabat les protocoles ou recommandations de radiothérapie ou les mentions relatives à la radiothérapie (cas des indications palliatives ou cas de non indication). Ce travail étudie de façon horizontale tous les aspects de la radiothérapie (indication, dose, volumes, timing, précautions...) relatifs aux différents cancers pris en charge et aux différents protocoles.

Ont été simultanément recueillies d'autres informations - qui permettront de situer la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique et de préciser ses indications- telles que:

- Les recommandations générales du protocole
- Les recommandations relatives à la radiothérapie
- Le schéma général du traitement incluant Chimiothérapie +/- Chirurgie +/- Radiothérapie
- Les définitions et classifications relatives aux stades, groupes thérapeutiques, groupes pronostiques, groupes de risques, classifications histologiques, définitions des réponses au traitement, définition des métastases pulmonaires....

L'étude des données s'est faite selon une fiche d'exploitation pré-établie où étaient renseignées les informations suivantes :

- 1- Type de cancer
- 2- Intitulé du protocole thérapeutique et sa version :
- 3- Recommandations générales du protocole
- 4- Schéma général du protocole
- 5- Définitions : Stades, groupes thérapeutiques, groupes pronostiques ou groupes de risques, classification histologique...
- 6- Type de radiothérapie :

Prophylactique

Curative

Palliative

Aucune

7- Si Indication de la radiothérapie

7.1 Type d'indication :

- ✓ Systématique (toujours indiquée)
- ✓ En fonction de la localisation de la tumeur
- ✓ En fonction du site métastatique
- ✓ En fonction du type histologique
- ✓ En fonction du groupe de risque*
- ✓ En fonction de la réponse tumorale en volume à la chimiothérapie (résidu)
- ✓ En fonction de la réponse histologique à la chimiothérapie
- ✓ En fonction de l'âge
- ✓ Indications particulières au cas par cas : (à préciser)

7.2 Moment (timing) de la radiothérapie

- ✓ Initiale
- ✓ Après chimiothérapie :
 - A quelle phase de traitement :
 - Après quel nombre de cures : (préciser quelles cures)
- ✓ Exclusive

7.3 type de radiothérapie

Externe

Curithérapie

autres

7.4 Sièges de l'irradiation:

7.5 Dose recommandée

- sur la tumeur

- Boost :

- sur le site métastatique

(si indication)

7.6 Volumes cibles

7.7 Fractionnement

7.8 Précautions particulières

* Le groupe de risque peut être défini par plusieurs facteurs (type histologiques, localisation, réponse tumorale....)

Résultats

I-Protocole Marall -06 :

Protocole de Traitement des Leucémies Aigues Lymphoblastiques de novo de type B et de type T Risque standard et Risque élevé (LAL de Très haut risque exclue)

I- Protocole Marall -2006 : Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de novo de type B et de type T

1. Recommandations générales

- La radiothérapie n'est indiquée que dans les LAL avec une atteinte neuro-méningée initiale à visée curative. **L'irradiation curative est à 24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2. Elle sera faite entre J40 et J55 de l'interphase.**

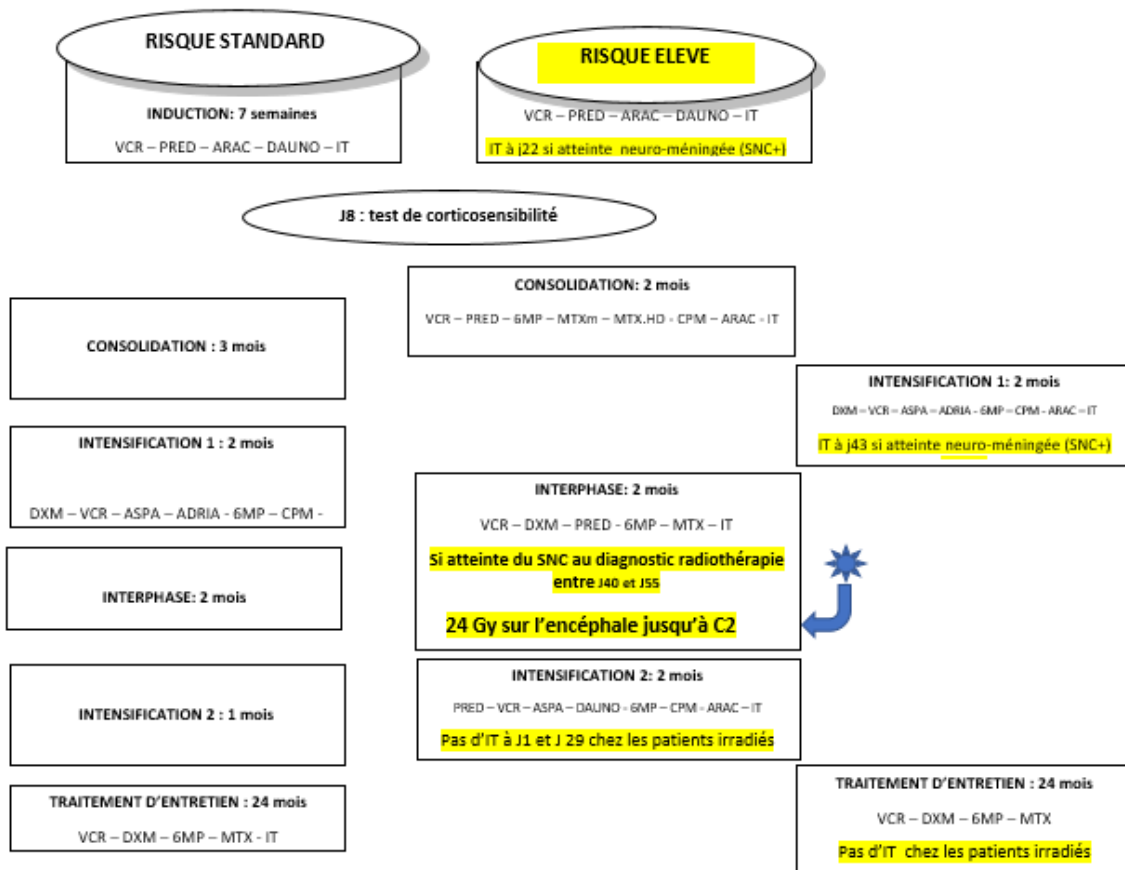
- Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie prophylactique sur le système nerveux central

- **Le traitement des formes SNC (+) au diagnostic comprend :**

1. **14 IT triples** soit 2 IT supplémentaires: une IT à J21 de l'induction et une IT à J43 de l'intensification N°1,
2. **4 cures de Methotrexate à haute dose à 5 g/m²** avec injections intrathécales (à j29 et j43 de consolidation, à j1 et j 29 de l'interphase
3. **Une irradiation à 24 Gy de l'encéphale jusqu'à C2** entre j40 et J 55 de l'interphase

- La prophylaxie neuro-méningée des formes SNC négatif est assurée 4 cures de Methotrexate haute dose à 5 g /m² avec injections intrathécales (à j29 et j43 de consolidation, à j1 et j 29 de l'interphase et une 5^{ème} dose de MTX HD à 5g/m² à j43 de l'interphase en absence d'indication d'une irradiation crânio-cérébrale.

2. Schéma général du protocole MARALL- 06 :



3. Définitions / Classifications:

a. Définition de L'atteinte neuro- méningée :

L'atteinte neuro- méningée est définie par des signes cliniques et/ou biologiques :

→ **Atteinte clinique** : Toute atteinte clinique neurologique, quel que soit son type: atteinte d'une paire crânienne : paralysie faciale, paralysie oculomotrice (strabisme, diplopie, ...), ...etc, épидурite, paraparésie ou paraplégie (non la conséquence d'une atteinte osseuse), atteinte du sciatique ou autre signe de localisation. Le LCR peut être soit normal soit pathologique dans ces cas.

→ **Envahissement du liquide céphalorachidien (LCR)** : Défini par l'existence d'au moins 5 éléments/mm³ et la présence de blastes (LCR-3). La recherche de blastes doit être faite au cytopspin. Néanmoins la présence de blastes au cytopspin alors que le nombre d'éléments par mm³ est inférieur ou égal à 5 ne fera pas retenir le diagnostic d'atteinte méningée (LCR-2).

LCR-1 : Normal

LCR-2 : Moins de 5 éléments/mm³ mais présence de blastes au cytopspin

LCR-3 : Au moins 5 éléments/mm³ avec présence de blastes au cytopspin

b. Définition des groupes de risque thérapeutiques :

Risque Standard (RS)	Risque Elevé (RE)
Age < 10ans et > 1 an GB < 50 000/mm ³ Pas d'atteinte neuro-méningée Lignée B Cortico sensibilité à J8 d'induction Pas de t (9;22), pas de t (4;11) Pas d'hypoploïdie ≤ 44 chromosomes Rémission complète en fin d'induction	Age ≥ 10ans GB ≥ 50 000/mm ³ Atteinte neuro-méningée Lignée T Cortico résistance à J8 d'induction Chimiorésistance à la MO j21 (blastés ≥ 25%) Absence de rémission en fin induction d'un RS Pas de t(9;22) ,pas de t(4;11) Pas d'hypoploïdie ≤ 44 chromosomes Rémission complète en fin de consolidation (si pas RC en fin d'induction)
Tous les critères doivent être réunis	Un des 6 premiers critères est suffisant Les 4 derniers critères doivent être réunis

Le MARALL 2006 comporte 2 groupes thérapeutiques: Risque Standard et Risque Elevé.

Le 3^{ème} groupe de LAL à Risque Très Elevé (t(9;22) , t(4;11) , hypoploïdie $\leq$ 44 chromosomes , LAL T corticorésistantes , Absence de rémission complète en fin de consolidation) est hors protocole et est analysé et traité selon la discrétion de chaque centre : traitement selon le groupe de risque élevé ou un traitement plus intensif avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques ou un traitement palliatif.

c. Définition de la Cortico-sensibilité :

-La cortico-sensibilité est définie par un taux de blastes périphériques $< 1000/\text{mm}^3$ à l'hémogramme de j8 d'induction (préphase).

-La corticorésistance est définie par un taux de blastes périphériques $\geq 1000/\text{mm}^3$ à l'hémogramme de j8 d'induction (préphase).

II-Protocole COPRALL - 2007 :

Protocole de traitement des 1^{ères} rechutes des LAL de l'enfant

II- Protocole COPRALL - 2007 : Protocole de traitement des 1^{ères} rechutes de LAL de l'enfant

1. Recommandations générales :

1- La **radiothérapie locale** est indiquée non seulement pour les rechutes comportant une **atteinte neuro- méningée**, mais également pour les **rechutes médullaires isolées et les rechutes testiculaires**.

2- Dans le protocole COPRALL-2007, les groupes thérapeutiques et pronostiques sont répartis en 4 groupes S1, S2, S3 et S4.

3- La radiothérapie est toujours indiquée dans les groupes S1 et S2.

4- Dans les groupes S3 et S4, il n'y a pas d'indication à la radiothérapie. Dans ces 2 groupes l'allogreffe est indiquée.

2. Schéma général du protocole COPRALL-07 et définition des groupes thérapeutiques :

a. LE GROUPE S1 :

1-1 Définition :

Le GROUPE S1 Comporte toutes les rechutes extra-médullaires isolées (SNC compris) survenant 6 mois ou plus après l'arrêt du traitement de 1^{ère} ligne quel que soit l'immunophénotype: T ou non T.

1-2 Schéma général de traitement dans le groupe S1 :

Le traitement comporte de la chimiothérapie et un traitement local (toujours une radiothérapie sur le SNC). Le Traitement local par radiothérapie est à réaliser après la fin des blocs de chimiothérapie (à S19). il n'y a pas d'indication à une allogreffe médullaire.

- Le patient recevra dans l'ordre les 2 blocs F1, F2 puis 6 blocs (R2-R1- R2-R1- R2- R1), radiothérapie sur le SNC et un traitement d'entretien pendant 12 mois.
- Les blocs F1, F2 et les 2 premiers blocs R2, R1 sont à débiter respectivement à J1

(Sem1), J15 (Sem3), J29 (Sem5), J43 (Sem7).

- Les 4 derniers blocs R2 –R1 sont donnés à intervalle de 21 jours soit à S10, S13, S16, S19
- Si la rechute comporte une atteinte au niveau du système nerveux central : Une ponction lombaire diagnostique avec injection triple sera pratiquée dès le diagnostic de rechute confirmé. L'injection IT du Bloc F1 sera répétée au J7 et au J11 si à J7 le LCR est encore positif. De même, l'injection IT du J2 de chaque R2 sera renouvelée au J6.

1- 3 Modalités de la radiothérapie dans le groupe S1 :

- **La radiothérapie sur le SNC est toujours indiquée dans le groupe S1. Elle sera faite à S19 (après le dernier bloc R1) et avant le traitement d'entretien qui sera débuté à S21.**

- **En cas de rechute comportant une atteinte méningée (rechute combinée ou méningée seule) :**

La radiothérapie sera administrée sur le crâne et jusqu'à C3 jusqu'à une dose de 18 Gy.

Si une radiothérapie a déjà été effectuée à une dose dépassant 18 Gy (15 Gy chez les enfants de moins de deux ans), la dose sera réduite à 15 Gy.

Si l'irradiation initiale date de moins de deux ans, et la dose précédente dépasse 15 Gy (12 Gy chez les enfants de moins de deux ans), la dose sera réduite à 15 Gy.

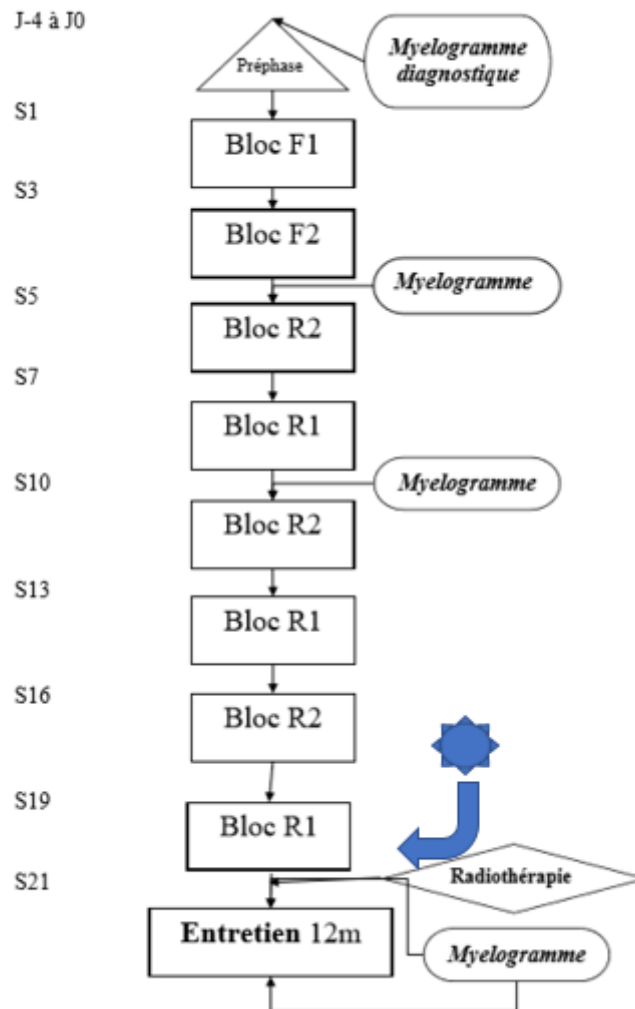
- **En cas de rechute testiculaire :**

L'orchidectomie est le traitement local de première intention s'il existe une atteinte clinique. Elle sera pratiquée avant la chimiothérapie et une biopsie du testicule controlatéral sera réalisée.

Si cette biopsie est négative, une radiothérapie prophylactique de 15 Gy qui préserve la fonction endocrinienne est indiquée.

Si cette biopsie est positive ou qu'elle n'ait pas été faite (cas de doute), il faut irradier à 18 Gy.

En cas d'envahissement clinique d'un testicule qui ne peut pas être enlevé (atteinte bilatérale, refus orchidectomie...), il faut irradier ce testicule à 24 Gy et prévenir le patient des effets secondaires à attendre.



b. Le GROUPE S2:

1- Définition :

Le GROUPE S2 Comporte :

- Toutes les rechutes médullaires de LAL non T survenant 6 mois ou plus après l'arrêt de traitement de première ligne.
- Toutes les rechutes combinées de LAL non T survenant 18 mois ou plus après le diagnostic initial.
- Les rechutes extra-médullaires isolées précoces survenant durant le traitement ou moins de 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

2- Schéma général de traitement dans le groupe S2 :

Le traitement comporte de la chimiothérapie et un traitement local (toujours une radiothérapie sur le SNC si le patient n'est pas allogreffé). Il y'a dans ce groupe indication à une allogreffe médullaire si la maladie résiduelle après le bloc F2 est **MR $\geq 10^{-3}$** .

- Le patient recevra dans l'ordre les blocs F1, F2, R2 puis R1 (4 cycles R2-R1)
- Les 4 premières cures sont à débiter respectivement à J1, J15, J29, J43 (2 semaines d'intervalle). Les cures suivantes sont prescrites à 3 semaines d'intervalle.
- Les contrôles de myélogramme avec étude de la maladie résiduelle seront réalisés avant chaque bloc de chimiothérapie. Le résultat de l'étude de la MR analysée après la fin du bloc F2 et avant de débiter le bloc R2 sera déterminant pour la suite du traitement.
- **Recommandations de stratification en fonction de la MR dans le groupe S2 :**

Les indications de la greffe de moelle dans le groupe S2 dépendront du résultat de la mesure de la MR après le bloc F2.

→ Si la rémission est obtenue cytologiquement et la MR $<10^{-3}$, il n'y a pas de recommandation de transplantation médullaire à partir d'un donneur non apparenté. Une greffe avec un donneur HLA identique de sexe masculin de la fratrie peut être pratiquée mais n'est

pas recommandée. Le traitement sera poursuivi par des blocs de chimiothérapie R1 et R2 (4 cycles) suivis par un traitement local (radiothérapie du SNC), puis un traitement d'entretien pendant 24 mois.

3- Modalités de la radiothérapie dans le groupe S2 :

- **La radiothérapie sur le SNC est toujours indiquée dans le groupe S2 quand le patient n'est pas allogreffé. Elle sera faite après le dernier bloc R1 et avant le traitement d'entretien.**

- **En cas de rechute médullaire isolée :**

La radiothérapie sera administrée sur le crâne et jusqu' à C3 à une dose de 12 Gy.

Si une radiothérapie a déjà été effectuée à une dose dépassant 24 Gy (ou 18 Gy chez les enfants de moins de deux ans), une intensification intrathécale sera préférée plutôt que la radiothérapie.

Si l'irradiation initiale date de moins de deux ans, on préférera l'intensification par intrathécales à partir d'une dose de 18Gy (15 Gy chez les enfants de moins de deux ans).

- **En cas de rechute comportant une atteinte méningée (rechute combinée ou méningée seule) :**

La radiothérapie sera administrée sur le crâne et jusqu' à C3 jusqu' à une dose de 18 Gy.

Si une radiothérapie a déjà été effectuée à une dose dépassant 18 Gy (15 Gy chez les enfants de moins de deux ans), la dose sera réduite à 15 Gy.

Si l'irradiation initiale date de moins de deux ans, et la dose précédente dépasse 15 Gy (12 Gy chez les enfants de moins de deux ans), la dose sera réduite à 15 Gy.

- **En cas de rechute testiculaire :**

L'orchidectomie est le traitement local de première intention s'il existe une atteinte clinique. Elle sera pratiquée avant la chimiothérapie et une biopsie du testicule controlatéral sera réalisée.

En cas d'envahissement clinique d'un testicule qui ne peut pas être enlevé (atteinte bilatérale, refus orchidectomie...), il faut irradier ce testicule à 24 Gy et prévenir le patient des effets secondaires à attendre.



c. Les GROUPE S3-S4 :

1- Définition :

Le GROUPE S3-S4 comporte :

- Toutes les 1^{ères} rechutes médullaires isolées de LAL non T survenant moins de 18 mois après le diagnostic initial (S4) ou plus de 18 mois après le diagnostic initial et moins de 6 mois après l'arrêt de traitement (S3).
- Toutes les 1^{ères} rechutes médullaires combinées de LAL non T survenant moins de 18 mois après le diagnostic initial. (S4)
- Toutes les rechutes médullaires ou combinées de LAL T ou de lymphome T quelle que soit la durée de RC1 (S4)
- Toutes les rechutes de LAL Phi+ ou avec réarrangement de MLL (S4)

2- Schéma général de traitement dans les groupes S3 –S4:

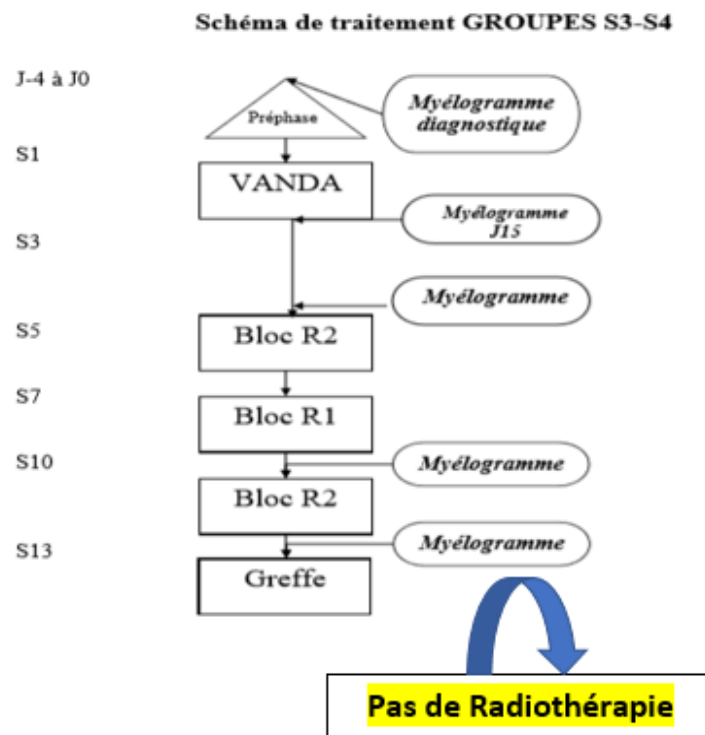
Le Groupes S3/ S4 est un groupe de mauvais pronostic pour lequel la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques est intégrée dans le schéma de traitement. Il n'y a pas de traitement d'entretien après l'allogreffe. Dans ces groupes, il n'y a pas indication à une radiothérapie.

Dans les groupes S3 et S4, il n'y a pas indication à une radiothérapie.
--

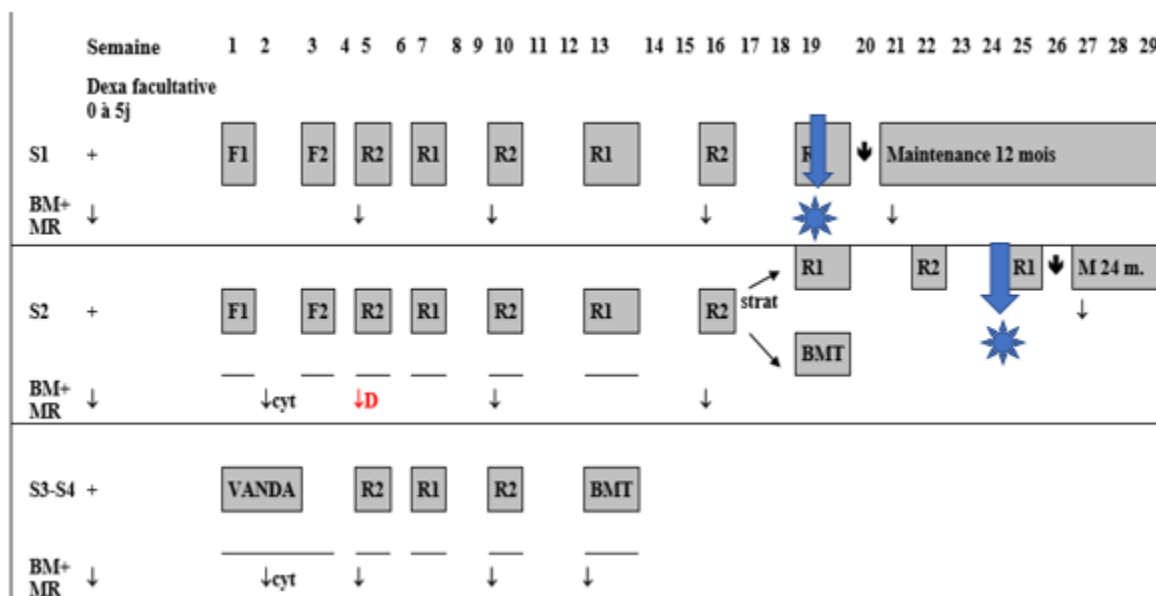
- Les patients de ce groupe recevront tous une chimiothérapie d'induction de type VANDA et une consolidation par des blocs R2- R1 puis R2.
- En cas de masse tumorale importante ou d'hyperleucocytose, une préphase par corticoïdes seuls à la dose de 6mg/m²/j pourra être utilisée pendant 2 à 5 jours
- Un contrôle du myélogramme pour étude cytologique seule sera effectué à J15 du Vanda pour évaluer la réponse tumorale et poser la question prospective de la valeur prédictive de la moelle de J15 pour l'obtention de la rémission. Un contrôle du myélogramme avec étude de la maladie résiduelle (MR) sera effectué dès la sortie d'aplasie du VANDA au

plus tard à J28. Si la rémission est obtenue en cytologie, on fera 3 cures de chimiothérapie de consolidation par R2-R1-R2. A la fin de cette consolidation, si le patient dispose d'un donneur de MO allogénique HLA compatible 10/10^e ou 9/10^e, familial ou non, ou d'un sang placentaire, il recevra une allogreffe de MO.

- La MR n'étant pas décisionnelle dans ce groupe, elle ne sera pas pratiquée en urgence mais sera étudiée et communiquée afin d'intégrer le patient au protocole de suivi MR et chimérisme post-greffe. Un myélogramme avec étude de la MR sera fait avant la greffe de moelle et cette maladie résiduelle sera suivie tout au long de la greffe et après celle-ci selon les recommandations du protocole de prévention des rechutes après greffe de moelle.
- Il n'y aura pas de traitement d'entretien après la greffe de MO sauf possibilité de donner de l'Imatinib ou un autre inhibiteur de tyrosine-kinase dans les LAL Phi+. Dans ce cas une durée d'administration de 2 ans est recommandée, étant donné le risque de récurrence élevé en cas d'arrêt précoce de l'Imatinib.



d) Récapitulatif de Traitement des différents Groupes dans le protocole COPRALL - 2007



Vanda, F1, F2, R1, R2 : blocs de chimiothérapie. **M** = Traitement d'entretien ; 12/24 mois = durée du TT entretien.

★ ↓ Radiothérapie locale (SNC, Testis, etc...). **BM+MR** : myélogramme + maladie résiduelle. **BMT** : allogreffe de moelle.

D: MR décisionnelle. **Strat** = stratification en fonction de la MR. **cyt** : myélogramme avec étude cytologique seule. (à J15 du F1, F2, à j15 du VANDA puis à J28).

e) Récapitulatif des recommandations de radiothérapie dans le protocole COPRALL-2007

Groupes		Timing	Dose	Siège	Commentaires
S1	Rechute NM	S19 Fin des blocs et avant maintenance	18 Gy	Crâne jusqu'à C3	15Gy si âge < 2ans 15Gy si déjà irradié
	Rechute testiculaire	S19 Fin des blocs et avant maintenance	15 Gy si biopsie négative 18 Gy si biopsie positive 24 Gy si pas orchidectomie	Testicule controlatéral	Orchidectomie avt chimio Biopsie testicule controlatérale
S2	Rechute médullaire isolée	S25 Fin des blocs et avant maintenance	12 Gy	Crâne jusqu'à C3	Si irradiation antérieure > 18 Gy → intensification par IT
	Rechute méningée isolée ou combinée	S25 Fin des blocs et avant maintenance	18 Gy	Crâne jusqu'à C3	15Gy si âge < 2ans 15Gy si déjà irradié
	Rechute testiculaire	S25 Fin des blocs et avant maintenance	15 Gy si biopsie négative 18 Gy si biopsie positive 24 Gy si pas orchidectomie	Testicule controlatéral	Orchidectomie avt chimio Biopsie testicule controlatérale
S3- S4	Pas de Radiothérapie locale, Allogreffe de cellules souches				

III-Protocole AML- MA- 2011 :

Protocole de traitement des Leucémies

Aigues Myeloblastiques de novo

III- Protocole AML- MA- 11 : Protocole de traitement des leucémies aiguës myéloblastiques

1. Recommandations générales :

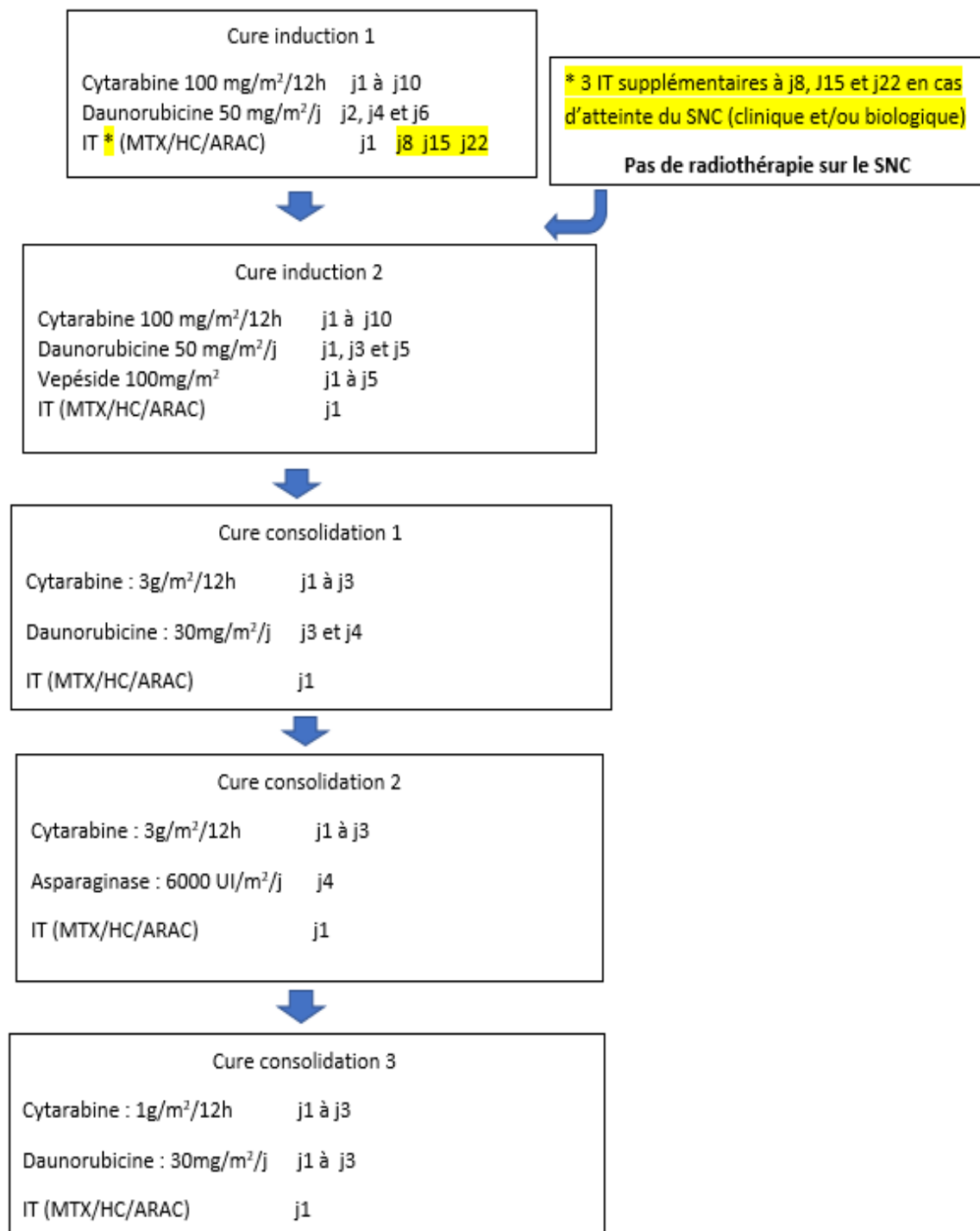
Dans le protocole AML- MA- 11, il n'y a aucune indication à la radiothérapie.

- En cas d'atteinte neuro-méningée (SNC+), seul le nombre des injections intrathécales est modifié :

- ✓ 5 IT en l'absence d'atteinte neuro-méningée,
- ✓ **8 IT** en cas d'atteinte neuro-méningée :

- Si atteinte clinique du SNC ou LCR blastique: 3 injections intrathécales triples (Méthotrexate / Hydrocortisone/Aracytine) supplémentaires, hebdomadaires à J8, J15 et J22 de la cure Induction n° 1.

2. Schéma général du protocole AML-MA-11 :



IV-Protocole MDH - MA – 12 :

**Protocole de Traitement du Lymphome
de Hodgkin**

IV- Protocole MDH - MA – 12 : Protocole de traitement des lymphomes de Hodgkin

1. Recommandations générales:

- Dans le protocole MDH-MA-12, la radiothérapie est indiquée dans les 2 groupes : Favorable après 4 cures VAMP et défavorable après 2 cures OEPA et 4 cures COPDAC.

- La radiothérapie est faite à l'issue de la chimiothérapie (à partir de j21- j28 de la dernière cure).

- L'évaluation se fait par l'imagerie radiologique (TDM et/ou IRM) et n'inclue pas l'imagerie TEP (tomographie par émission de positons).

- Les patients sont irradiés sur les sites initialement envahis quand la réponse tumorale est estimée à plus de 70%.

- Quand la réponse tumorale est de moins de 70%, le patient est hors protocole et est rattrapé par des cures ICE ou des cures MINE (discussion au cas par cas) pour le groupe défavorable ou par des cures OEPA-COPDAC dans le groupe favorable (2OEPA-4COPDAC).

→ Les stades IV reçoivent 2 cures OEPA supplémentaires soit 8 cures : 2OEPA-4COPDAC- 2OEPA sans radiothérapie. Dans les formes Bulky, peut être discutée une radiothérapie locale sur le site bulky.

2. Schéma général du protocole MDH- 12-MA :

	Favorable	Défavorable
Chimiothérapie	4 cycles VAMP 28 jours entre chaque cycle	2 cycles OEPA puis 4 cycles COPDAC 28 jours entre chaque cycle
Radiothérapie	si réponse > 70% 25,5 Gy sur champs envahis fractionnée en 5 séances/semaine - 1,5 Gy/séance.	

Cure VAMP : (Vincristine, Doxorubicine, Methotrexate, Prédnisone)

Cure OEPA : (Prédnisone, Vincristine, Doxorubicine, Etoposide)

Cure COPDAC : (Prédnisone, Vincristine, Cyclophosphamide, DTIC)

3. Définitions / Classifications:

a. Définition des groupes pronostiques:

Groupe favorable	Groupe défavorable
○ Stades I et IIA et, ○ IMT* < 0.33 et, ○ Volume tumoral ganglionnaire <6 cm** et, ○ Pas d'atteinte contigüe.	Tous les patients non inclus dans le groupe favorable : ○ IIB, III, IV ou, ○ Bulky médiastinal avec IMT* > 0.33 ou, ○ Adénopathies > 6 cm** ou, ○ Atteinte viscérale contigüe quel que soit le stade. <i>*Index médiastino-thoracique.</i>

* Index médiastino-thoracique (IMT)

** l'évaluation du volume des adénopathies doit se faire sur la clinique, l'imagerie et la description macroscopique sur le compte rendu anatomo-pathologique.

b. Les stades sont selon la classification de Ann-Arbor modifiée (1989) :

Stade I	atteinte d'une seule aire ganglionnaire. (Médiastin = 1, cervical gauche = 1, rate = 1, anneau de waldeyer = 1, thymus = 1).
Stade II	atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
Stade III	atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme. IIIS : avec atteinte splénique.
Stade IV	atteinte viscérale (foie, poumon, moelle, os) avec au moins une atteinte ganglionnaire, ou atteinte médullaire.
Auxquels il peut être ajouté les lettres : E : ajouté aux stades I, II ou III, s'il y a une atteinte viscérale contigüe. A : si aucun signe de B B : s'il y a amaigrissement inexpliqué de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois ou fièvre inexpliquée >38°C de plus de 8 jours ou sueurs nocturnes profuses. X : Masse tumorale volumineuse (en anglais : Bulky) >10 cm ou rapport MT > 0,35 (index cardio-thoracique à la radiographie pulmonaire). S : en cas d'atteinte splénique.	

V-Protocole GFA- LB05- 2009:

Protocole de Traitement des Proliférations B matures

- Lymphome de Burkitt
- Leucémie de Burkitt
- Lymphome diffus à grandes cellules

V- Protocole GFA- LMB 05: Protocole de Traitement des Proliférations B matures (Lymphome de Burkitt, Leucémie de Burkitt, Lymphome diffus à grandes cellules)

1. Recommandations générales du protocole GFA-LB05- 2009 :

- Dans le protocole GFA-LB 05, il n'y a pas d'indication à la radiothérapie dans les atteintes neuro-méningées. De même il n'y pas d'indication de radiothérapie prophylactique sur le SNC.

- Le protocole GFA-LB 05, est dérivée de l'étude LMB 89 considérée comme une étude pilote dans le traitement de toutes les proliférations B matures quelques soient le stade et le type histologique. Dans l'étude LMB 89, pour les patients du groupe C ayant une atteinte neuroméningée, l'irradiation du crâne a été supprimée et remplacée par une intensification plus précoce du traitement neuro-méningé avec Le Méthotrexate à haute dose, l'Aracytine à haute dose, le vépéside et les cycles d'injections intrathécales rapprochées.

2. Schéma général du protocole:

Groupe Thérapeutique	Schéma thérapeutique
Groupe A	2 cures COPAD
Groupe B (MTX HD à 3 g/m ²)	Préphase CPM + IT Cure COPADM 1 Cure COPADM 1 Cure CYM 2 Cures CYM 2
Groupe C (MTX HD à 8g/m ²)	Préphase CPM + IT 2 cures COPADM (MTX à 8g/m ²) 2 cures CYVE (ARAC HD et VP16) 1 cure Séquence 1 (MTX à 8g/m ²) 1 cure Séquence 2 1 cure Séquence 3 1 cure Séquence 4

3. Définitions / Classifications:

a. Définitions des groupes thérapeutiques:

Groupe Thérapeutique A	Stade I réséqués et stades II abdominaux
Groupe Thérapeutique B	Stade I et II non réséqués, Stades III Stades IV (MO < 25% de blastes et SNC négatif)
Groupe Thérapeutique C	Stade IV avec MO $\geq$ 25% de blastes et/ou SNC positif

b. Définition des stades de Murphy :

Les stades sont définis selon la classification de Murphy :

Stade I :

Une seule tumeur (atteinte extra-ganglionnaire) ou un seul groupe ganglionnaire (à l'exclusion du médiastin, de l'abdomen et de l'espace épidural).

Stade II :

- Deux ou plusieurs tumeurs et/ou chaînes ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme.

- Ou une tumeur digestive primitive (en général iléocæcale), sans ou avec seulement l'atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique complètement réséquée.

- Atteinte extra-ganglionnaire unique associée à une atteinte ganglionnaire régionale.

Stade III :

- Localisations de part et d'autre du diaphragme.

- Toutes les atteintes intra-thoraciques (médiastin, plèvre, thymus).

- Toutes les atteintes abdominales étendues.

- Toutes les atteintes épidurales ou para-spinales.

Stade IV : Atteinte du SNC ou envahissement de la moelle osseuse.

c. Définition de l'atteinte neuro-méningée :

Est considéré comme **atteinte neuroméningée**, une ou plusieurs des situations suivantes:

- Présence de blastes de type L3 dans le LCR,
- Atteinte d'une ou plusieurs paires crâniennes non expliquée par une tumeur extra Crânienne,
- Des signes cliniques de compression médullaire,
- Une masse isolée intracérébrale,
- Une extension paraméningée intracrânienne et/ou intrarachidienne.

VI-Protocole Euro LB-02:

Protocole de Traitement les Lymphomes Lymphoblastiques T et non T

VI- Protocole Euro LB-02 : Protocole de traitement les lymphomes lymphoblastiques (T et nonT)

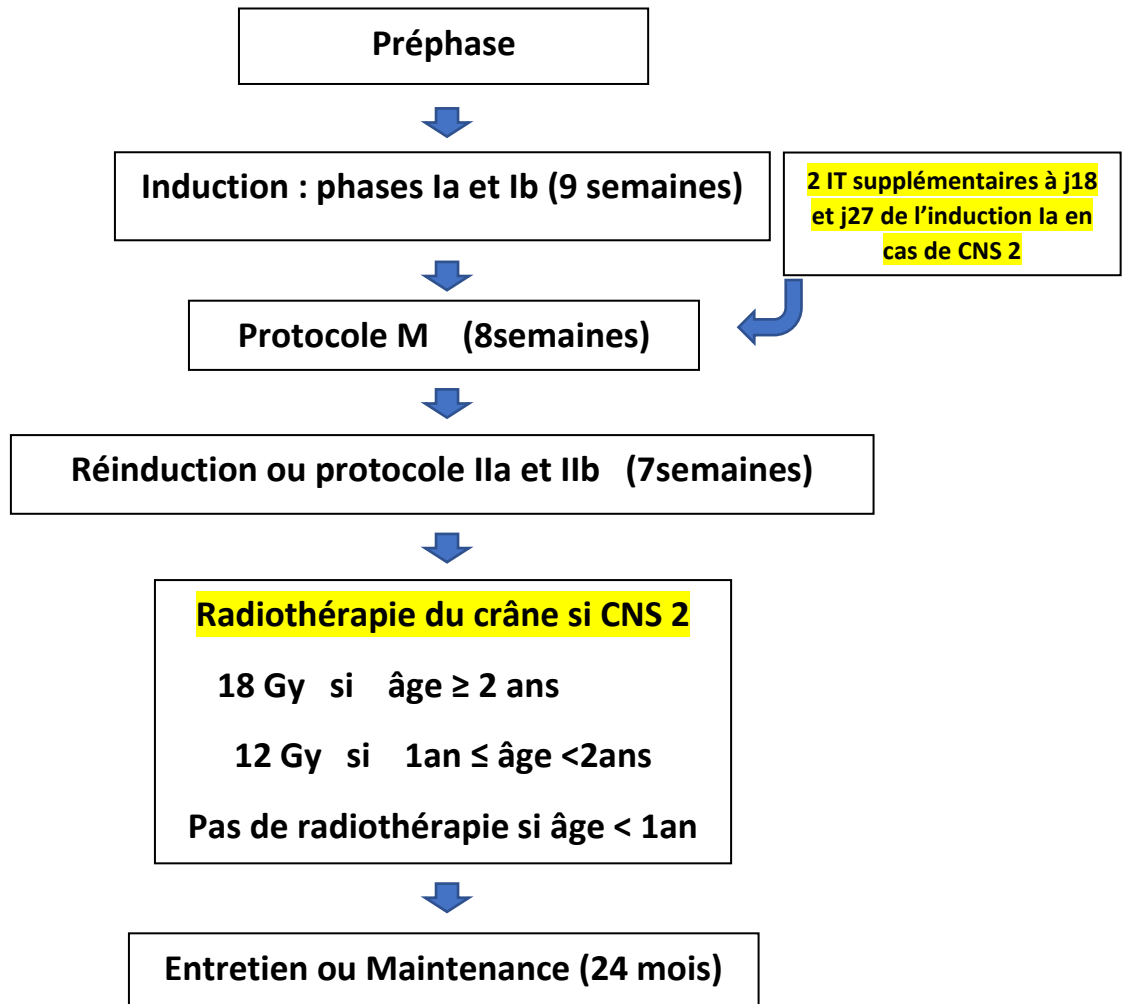
1. Recommandations générales:

- Dans le protocole Euro LB- 02, **la radiothérapie est indiquée dans 3 situations :**
 - **Une atteinte du système nerveux central**
 - **Une atteinte testiculaire**
 - **Une régression tumorale médiastinale incomplète (au cas par cas)**
- Dans le protocole Euro LB- 02, **il n'y a pas de radiothérapie crânienne prophylactique.**
- En l'absence d'atteinte neuro-méningée, **la prophylaxie neuro méningée** est assurée par des injections intrathécales et du méthotrexate à haute dose en perfusion de 24H.
 - **Dans le cas d'une atteinte neuro- méningée** il y'a adjonction de deux injections intrathécales durant la phase d'Induction Ia (à j18 et j 27) **et une radiothérapie du crâne à 12 grays pour les enfants de un an à moins de deux ans ou de 18 grays pour les enfants d'un âge supérieur ou égal à deux ans après la Réinduction.** Les enfants de moins de un an ne sont pas irradiés. Les patients présentant une atteinte de type CNS3, ne reçoivent pas d'irradiation mais ont deux doses de METHOTREXATE supplémentaires durant le traitement d'Induction.
 - **Dans le cas d'une atteinte testiculaire:** l'orchidectomie n'est pas prévue. La biopsie testiculaire n'est pas nécessaire si la clinique montre un ou deux testis augmentés de volume, indolores sauf en cas d'atteinte testiculaire isolée. Si après le protocole M le testis est normal (clinique et échographie) le testis ne sera pas irradié. Si un doute persiste, une biopsie est effectuée et en cas de présence de cellules lymphomateuses, **une irradiation testiculaire de 20 grays est réalisée.**
 - **Dans le cas d'une régression tumorale médiastinale incomplète :** Une diminution de moins de 35 % de la masse tumorale à J33 du traitement d'Induction ou persistance de plus de 5 % de blastes dans la moelle osseuse ou présence de blastes dans le LCR), définit un échec. Le patient est traité selon les recommandations internationales, éventuellement par un protocole de leucémie à très haut risque. **Une irradiation locale peut être envisagée.**

2. Schéma général du protocole Euro- LB -02:

Stades I et II → Préphase / Protocole Ia –Ib / Protocole M / Entretien

Stades III et IV → Préphase / Protocole Ia –Ib / Protocole M / Protocole IIa- IIb /
Entretien



3. Définitions/ Classifications:

a. Définition de l'atteinte neuro-méningée :

CNS1	Clinique et radiologie normales. Et Pas de blastes dans le LCR.
CNS2	≥ 5 cellules par μl de LCR et blastes sur le cytopspin et/ou Anomalies cliniques ou radiologiques.
CNS3	< 5 cellules par μl mais blastes certains en l'absence de ponction hémorragique. → Considéré comme système nerveux central non envahi, mais injections intrathécales supplémentaires.
Si ponction traumatique	avec rapport globules rouges/globules blancs dans le cytopspin supérieur à 100/1 : -Si les blastes sont supérieurs à $5/\mu\text{l}$: CNS2 -Si les blastes sont inférieurs à $5 \mu\text{l}$: CNS3.

b) Définition des stades de Murphy :

Les stades sont définis selon la classification de Murphy (Saint-Jude):

Stade I :

Une seule tumeur (atteinte extra-ganglionnaire) ou un seul groupe ganglionnaire (à l'exclusion du médiastin, de l'abdomen et de l'espace épidural).

Stade II :

- Deux ou plusieurs tumeurs et/ou chaînes ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme.

- Ou une tumeur digestive primitive (en général iléocæcale), sans ou avec seulement l'atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique complètement réséquée.

- Atteinte extra-ganglionnaire unique associée à une atteinte ganglionnaire régionale.

Stade III :

- Localisations ganglionnaire ou extra-ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme.

- Toutes les atteintes intra-thoraciques (médiastin, plèvre, thymus).

- Toutes les atteintes abdominales étendues.

- Toutes les atteintes épidurales ou para-spinales.

Stade IV :

Atteinte du SNC et/ou envahissement de la moelle osseuse.

VII-Protocole ALCL 99/ V12- 2006:

Protocole de Traitement des Lymphomes Anaplasiques à Grandes Cellules de l'Enfant

Sont inclus :

- Lymphome anaplasique et
- Formes frontières : Lymphome B alk+ et
lymphoproliférations cutanées CD30+

VII- Protocole ALCL 99/ 2006: Protocole international de traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant

1. Recommandations générales :

- Dans le protocole ALCL 99 /06, le groupe NM (avec atteinte neuro-méningée) – exceptionnel - est exclu et les patients SNC (+) sont traités selon le protocole **LMB-89 groupe C** avec une radiothérapie cérébrale. Le protocole LMB 89 est le protocole collaboratif Européen de traitement des proliférations B matures.

- Dans l'état actuel des connaissances, le protocole propose **une irradiation du crâne à 18 Gy en 10 fractions après la cure de CYVE**. Chez les malades gardant les lésions résiduelles au moment de la radiothérapie, **une surimpression pour atteindre une dose totale de 35 Gy sur le résidu** peut être discutée.

- Le fractionnement est de 1,8 Gy par séance.

- Le traitement par chimiothérapie est intensifié pour ce groupe dans le protocole LMB 89 par du méthotrexate haute dose à 8 g/ m² avec injections intrathécales triples en induction et de l'aracytine à haute dose et du vépéside en consolidation.

- Dans le protocole ALCL 99 /06, la **prophylaxie neuro-méningée** est assurée par du Méthotrexate à 3 g/m² en perfusion de 3 h sans intrathécale.

2. Schéma général du protocole ALCL- 99/ V12- 2006 :

Groupe LR (groupe de bas risque) : Stade 1 réséqué

Durée totale du traitement:10 semaines.

LR /Cures: P → AM1 → BM1 → AM2

Groupe SR (groupe de risque standard) :
--

Tous les malades reçoivent la pré-phase puis 6 cures alternant cures A et B

Tous les malades reçoivent les cures avec Méthotrexate 3g/m² sans intra-thécale

Durée totale du traitement : 19 semaines (soit environ 4 mois et demi).

SR /Cures: P → AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3.

Groupe HR (groupe de haut risque) :

Tous les malades reçoivent la pré-phase puis 6 cures alternant cures A et B.

Tous les malades reçoivent les cures avec Méthotrexate 3g/m² sans intra-thécale.

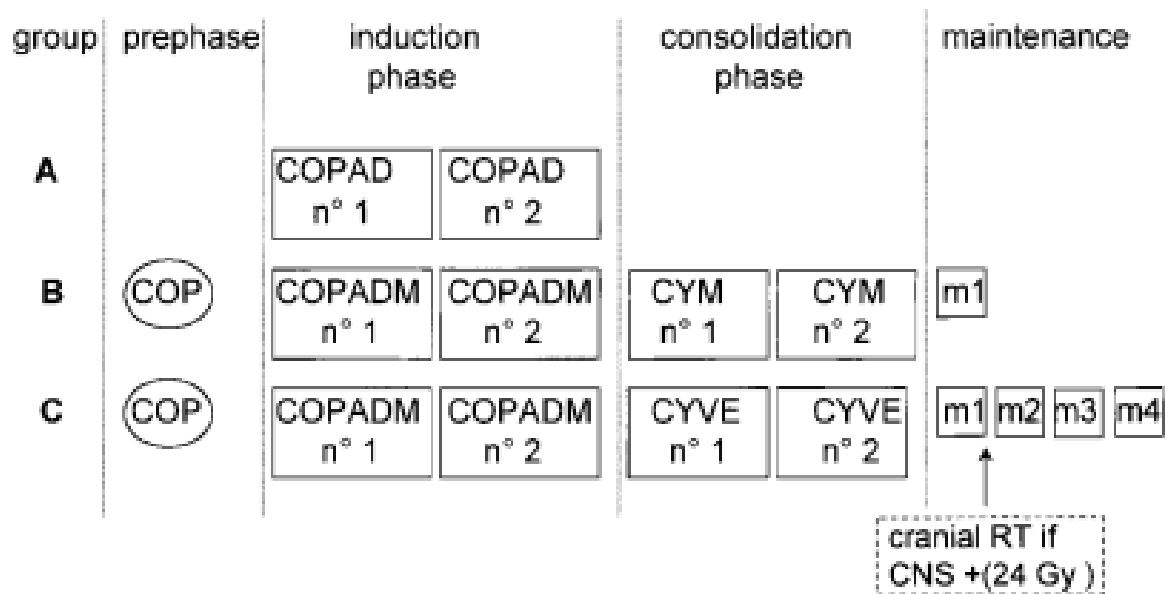
Durée totale du traitement : 19 semaines (soit environ 4 mois et demi).

HR /Cures: P → AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3

Les lésions cutanées isolées:

Ne recevront aucune chimiothérapie mais bilan d'extension à faire et surveillance rapprochée.

3. Schéma général du protocole LMB 89 :



4. Définitions/ Classifications :

a. Définition des groupes de risque dans le protocole ALCL 99

1- Lésions cutanées isolées

2- Groupe LR (low risk, bas risque) Stades I complètement réséqués.

3- Groupe SR (risque standard)

- Pas d'atteinte cutanée prouvée histologiquement.
- Pas d'atteinte médiastinale.
- Pas d'atteinte hépatique, splénique ou pulmonaire.

4- Groupe HR (haut risque) Tous les malades présentant au moins l'un des critères suivants : - lésion cutanée prouvée histologiquement sauf les lésions cutanées isolées et les lésions limitées à la peau en regard d'une adénopathie ou d'une tumeur des tissu mous, - atteinte médiastinale, - atteinte hépatique, - atteinte splénique, - atteinte pulmonaire.

5- Groupe NM : formes avec atteinte neuro-méningée (recommandations du protocole LMB - 89)

b. Définition de l'atteinte neuro- méningée :

L'atteinte neuro-méningée est définie par:

- **Présence de cellules tumorales ou de la t (2;5) dans le LCR (recherchée par PCR),**
et/ou
- Atteinte d'une paire crânienne non expliquée par une atteinte locale extra-cérébrale,
et/ou
- Une tumeur cérébrale ou intra-spinale mise en évidence par le scanner ou l'IRM.

VIII-Protocole Médullo - SMHOP - 2012 :

Protocole de Traitement des Médulloblastomes

Sont inclus :

Médulloblastome de type conventionnel

Médulloblastome avec nodularité extensive

Médulloblastome desmoplastique

Médulloblastome anaplasique à grandes cellules

VIII- Protocole Médullo- SMHOP- 2012 : Protocole de Traitement des Médulloblastomes

1. Recommandations générales :

- La Radiothérapie, **est indiquée dans tous les cas de médulloblastomes** chez les enfants dont l'âge est supérieur à 3 ans.

- Les Enfants âgés de moins de 3 ans ne sont pas irradiés et reçoivent une chimiothérapie comportant du méthotrexate à haute dose

2. Modalités de la radiothérapie chez les enfants dont l'âge est > 3ans

- La radiothérapie doit démarrer dans les **30 jours** suivant la chirurgie.

a. Le volume cible correspond aux espaces sous-arachnoïdiens de l'encéphale et de l'axe spinal et à la fosse cérébrale postérieure. Il faudra impérativement **démarrer par le névraxe**

b. Doses de Radiothérapie selon le groupe de risque:

Risque	Organe	Dose
Risque standard	Névraxe	23.4 Gy
	FCP	Jusqu'à 36 Gy (12.6 Gy)
	Lit tumoral	54 Gy (18 Gy)
Haut risque	Névraxe	36 Gy
	FCP	54 Gy

c. Etalement – Fractionnement:

Une dose de 1.8 Gy par séance est délivrée à raison de 5 séances par semaine. Tous les champs sont irradiés en même temps.

3. Pour l'enfant de moins de 3 ans : **Pas de Radiothérapie**

–La chimiothérapie sera démarrée au maximum **4 semaines** après la chirurgie.

–Elle consiste en 3 cycles de chimiothérapie comportant chacun 4 cures espacées de 3 semaines dont 2 cures comportent du méthotrexate à haute dose.

Cure 1:			
▪	CPM	800 mg/m ²	J1 à J3
▪	VCR	1,5 mg/m ²	J1
Cure 2:			
▪	MTX	5 g/m ²	J1
▪	VCR	1,5 mg/m ²	J1
Cure3:			
▪	MTX	5 g/m ²	J1
▪	VCR	1,5 mg/m ²	J1
Cure4:			
▪	Carbo	200 mg/m ²	J1 à J3
▪	VP16	150mg/m ²	J1 à J3
Une cure toutes les 3 semaines, 1 cycle = 4 cures (3 cycles au total)			

4. Schéma général du protocole:

Age > 3ans :

- Diagnostic de médulloblastome → Chirurgie* → Radiothérapie (HR ou RS) autour de j30 post –opératoire puis chimiothérapie.

- La chimiothérapie est identique pour le risque standard et le haut risque. Elle sera démarrée **6 semaines après la fin de la radiothérapie**.

- Elle consiste en 3 cures Cisplatine- Etoposide (à 21 jours d'intervalle) **suivies** de 3 cures Cyclophosphamide - Vincristine (à 28 jours d'intervalle).

Age ≤ 3ans :

Diagnostic de médulloblastome → Chirurgie* → Chimiothérapie

- La chimiothérapie sera démarrée au maximum **4 semaines après la chirurgie**.

- Elle consiste en 3 cycles de chimiothérapie comportant chacun 4 cures espacées de 21 jours.

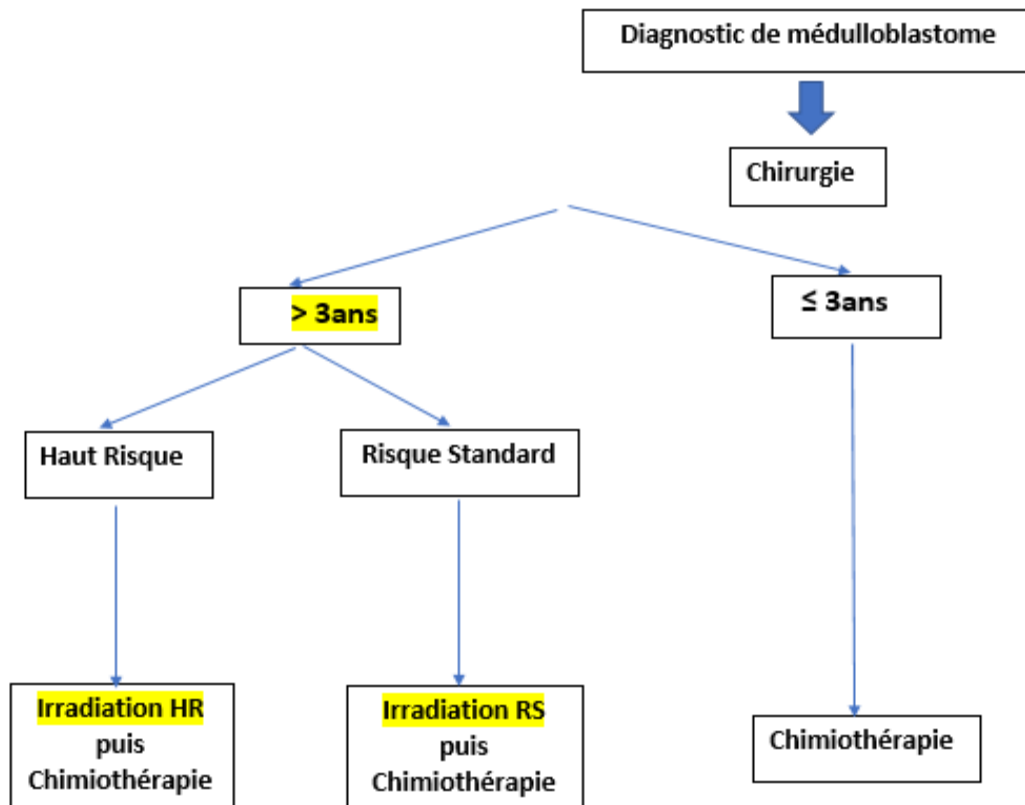
* Chirurgie :

- En l'absence d'hydrocéphalie, la chirurgie est toujours indiquée.

- En cas d'hydrocéphalie aigue, si la dérivation est indiquée elle ne doit pas retarder la chirurgie. - Il faut réaliser une dérivation première puis l'exérèse au plus tard une semaine après.

- Une IRM cérébrale (ou cérébrospinale si non faite en préopératoire) postopératoire précoce (< 72h) sans et avec injection (si non faite en préopératoire), permettant de préciser s'il existe un résidu tumoral ou non et si oui, son volume. Si l'IRM précoce n'est pas possible, faire une TDM à défaut ou une IRM entre 21 à 28 jours après la chirurgie.

- Une ponction lombaire (à la 2^{ème} semaine après chirurgie) permet de rechercher l'existence ou non de cellules tumorales.



5. Définitions et Classifications :

a. Critères de stratification des patients âgés de plus de 3 ans en groupes de risques : "haut risque" ou "risque standard":

Haut risque (HR)	Risque standard (RS)
- Résidu post-chirurgical $> 1.5\text{cm}^3$ - Métastases* (M1 – M4) - Type anaplasique diffus	- Résidu post-chirurgical $< 1.5\text{cm}^3$ - Absence de métastases

b. Classification de Chang pour les médulloblastomes:

T1: Tumeur ≤ 3 cm de diamètre limitée au vermis, au toit du quatrième ventricule, voire aux hémisphères cérébelleux

T2: Tumeur > 3 cm de diamètre avec envahissement d'une structure adjacente locale ou un comblement partiel du quatrième ventricule

T3a : Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant le quatrième ventricule avec une extension au niveau de l'aqueduc de Sylvius, du foramen de Magendie ou du foramen de Luschka entraînant ainsi une hydrocéphalie marquée

T3b : Tumeur issue du plancher du quatrième ventricule ou du tronc cérébral comblant le quatrième ventricule

T4 : Tumeur envahissant localement au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au troisième ventricule ou envahissant le tronc cérébral ou envahissant la moelle cervicale supérieure

M0: Absence de dissémination (pas d'évidence de métastases sous-arachnoïdiennes ou hématogène)

M1: Présence de cellules tumorales dans le LCR au moins 15 jours après une éventuelle chirurgie.

M2 : Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien au niveau du cervelet, de l'espace sous-arachnoïdien cérébral ou dans le troisième ventricule ou les ventricules latéraux

- **M2a:** épaissement linéaire des méninges cérébrales.
- **M2b:** présence de nodules dans les méninges cérébrales.
- **M3 :** envahissement méningé sous-arachnoïdien au niveau spinal
- **M3a:** épaissement linéaire des méninges spinales.
- **M3b:** présence de nodules dans les méninges cérébrales.
- **M4:** Métastases en dehors du système nerveux central (liées ou non à un shunt).

c. Classification Histopathologique des Médulloblastomes (OMS 2007)

- Médulloblastome de type conventionnel
- Médulloblastome avec nodularité extensive
- Médulloblastome desmoplastique
- Médulloblastome anaplasique à grandes cellules

IX-Protocole SIOP-LGG - 2004/ Version 06 :

Protocole de Traitement des Gliomes de Bas Grade

Sont inclus dans ce protocole:

1. Astrocytome Pilocytique Juvénile (grade I),
2. Astrocytome subépendymaire Gigantocellulaire (grade I),
3. Tumeur Dysembryoplasique Neuro-épithéliales (DNET),
4. Gangliogliome Infantile Desmoplasique (grade I),
5. Gangliogliome (grade I ou II),
6. Xanthoastrocytome Pléïomorphe (grade II),
7. Oligodendrogliome (grade II),
8. Oligoastrocytome (grade II),
9. Astrocytome (grade II),
10. Astrocytome Fibrillaire, Astrocytome Protoplasmique, Astrocytome Gemistocytic

IX- Protocole SIOP-LGG - 2004/ Version 06 : Protocole de Traitement des Gliomes de Bas Grade

1. Recommandations générales:

Pour le traitement des gliomes de bas grade, les recommandations du protocole SIOP-LGG 2004 relatives au traitement et à la radiothérapie en particulier sont les suivantes :

1- L'exérèse chirurgicale doit être le traitement à considérer en premier au diagnostic et à la rechute.

2- De nombreuses tumeurs, néanmoins ne peuvent pas bénéficier d'une exérèse complète en raison de leur localisation anatomique ou de l'existence d'une maladie métastatique et parfois elles peuvent seulement être biopsiées. Une stabilité tumorale peut être observée pendant de longues périodes après une **exérèse subtotale** mais on rapporte un mauvais pronostic à long terme.

3- Chez l'enfant, il est recommandé d'utiliser **la radiothérapie uniquement en cas de progression tumorale**. Pour les plus jeunes enfants, la chimiothérapie est préférée afin de différer la radiothérapie jusqu'à une progression ultérieure. Dans toutes les localisations, l'étendue de l'exérèse d'un gliome de bas grade est le facteur pronostic le plus fortement associé à la survie sans progression favorisant l'exérèse complète de la tumeur. La radiothérapie ne semble pas nécessaire après une exérèse complète de la tumeur.

4- Dans les gliomes des hémisphères cérébraux:. La radiothérapie est réservée aux situations de progression tumorale et de rechute non accessible à la chirurgie. Le bénéfice de la radiothérapie est une amélioration d'un déficit focal neurologique

5- Dans les gliomes du cervelet : L'exérèse chirurgicale complète, jugée par le compte rendu opératoire et l'imagerie postopératoire, semble possible dans 84 à 90% des cas. Une exérèse incomplète est associée soit à une extension tumorale dans le tronc cérébral, une dissémination lepto-méningée ou une extension à des nerfs crâniens. Après de longues périodes de stabilité tumorale, et des cas sporadiques de régression tumorale, la tumeur résiduelle a tendance à ré-évoluer sur de longues périodes de temps, souvent 4 à 5 ans après la chirurgie initiale. Un petit nombre d'enfants sont irradiés uniquement pour des tumeurs progressives ou

en rechute.

6- Dans les gliomes des voies optiques et de l'hypothalamus :La radiothérapie est un traitement standard avec une amélioration de l'acuité visuelle. un traitement conservateur sans irradiation dans une tumeur chiasmatique est associé à un mauvais pronostic.

- Par contre, la radiothérapie présente des risques sur le plan vasculaire avec une incidence élevée d'accidents vasculaires au niveau du polygone de Willis. Sur le plan endocrinien et neuro-cognitif, Il semble que les séquelles cognitives soient moindres chez les patients traités par chimiothérapie que chez ceux qui ont eu une radiothérapie.

7- Evaluer ou mesurer la réponse à la chimiothérapie avec des critères habituels comme une réponse complète ou partielle n'est pas approprié pour les gliomes de bas grade. Une période prolongée de stabilité tumorale doit être considéré comme un succès du traitement.

2. Critères d'Inclusion :

1) Histologies incluses :

Toutes les histologies pourront être incluses étant donné qu'aucune étude pédiatrique n'a pour l'instant démontré de différences sur le plan du pronostic en fonction de l'histologie.

Astrocytome Pilocytaire Juvénile (grade I),

Astrocytome subépendymaire Gigantocellulaire (grade I),

Tumeur Dysembryoplasique Neuro-épithéliales (DNET),

Gangliogliome Infantile Desmoplastique (grade I),

Gangliogliome (grade I ou II),

Xanthoastrocytome Pléiomorphe (grade II),

Oligodendrogliome (grade II),

Oligoastrocytome (grade II),

Astrocytome (grade II),

Astrocytome Fibrillaire, Astrocytome Protoplasmique, Astrocytome Gemistocytique

Les tumeurs neuro-gliales

Localisation de la tumeur au système nerveux central (encéphale et moelle épinière).

Les patients ayant une tumeur exophytique du tronc cérébral pourront être inclus si une biopsie a confirmé la nature « bas grade » de la tumeur.

Tumeur progressive ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel,

2) Dissémination leptoméningée :

Ce type de présentation ne remet pas forcément en cause le diagnostic de tumeur gliale de bas grade et ces patients pourront être inclus.

3. Critères de non-inclusion :

- 1- Tumeur intrinsèque du tronc (protubérance) non biopsiée.
- 2- Diagnostics histologiques particuliers dont l'origine gliale (astrocytaire ou oligodendrogiale) n'est pas reconnue (ex: épendymome).

Les tumeurs neurogliales peuvent être incluses.

4. Indications de traitement :

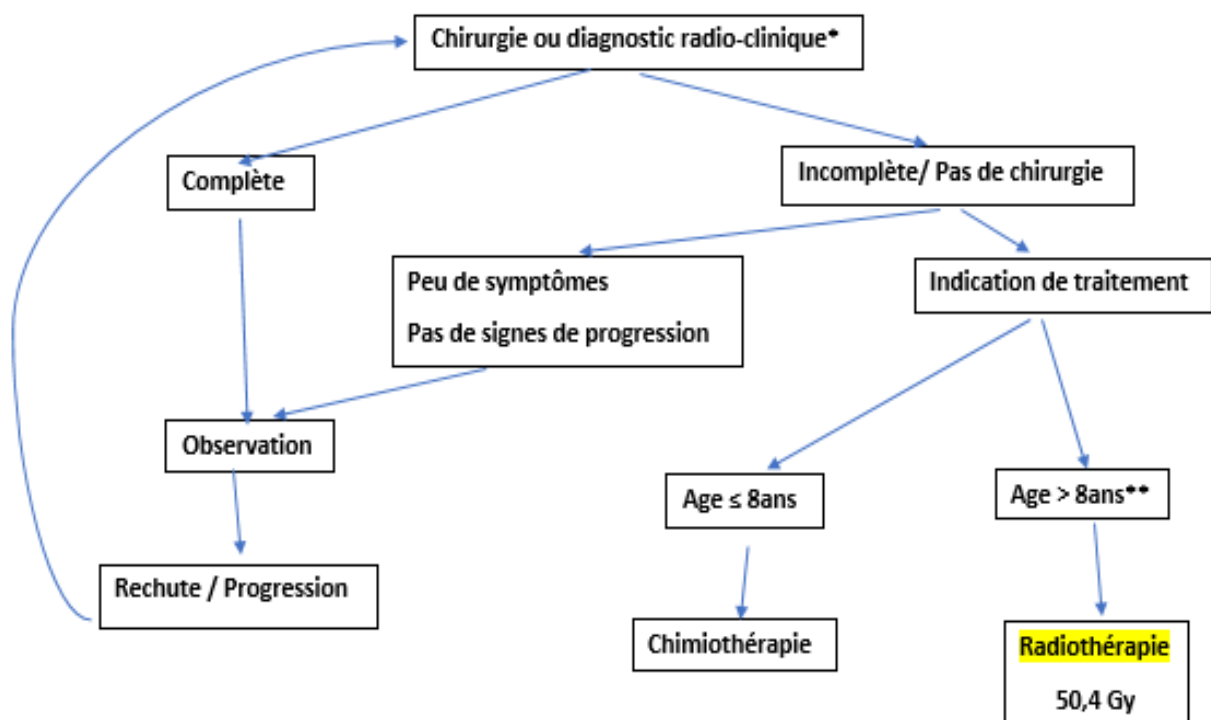
→ La présence d'un résidu tumoral identifié sur l'imagerie après l'intervention n'est pas une indication à traiter en soi seule.

→ Le traitement pourra être initié après une période d'observation en cas de :

- Déficit visuel sévère (Acuité Visuelle 3 ou Champ Visuel très altéré)
- Atteinte visuelle bilatérale même modérée
- Détérioration visuelle à l'anamnèse
- Nystagmus dû à un déficit visuel (particulièrement chez les nourrissons de moins de deux ans quand la détermination de l'AV est difficile)
- Cachexie d'encéphalique ou syndrome de Russel

- Apparition d'un nouveau syndrome neurologique
- Métastases symptomatiques qu'elles aient été présentes initialement ou non.
- Progression radiologique manifeste (augmentation de plus de 25% de la taille de la tumeur ou du diamètre du nerf optique, extension de la tumeur à des structures cérébrales initialement non envahies).

5. Stratégie général du traitement :

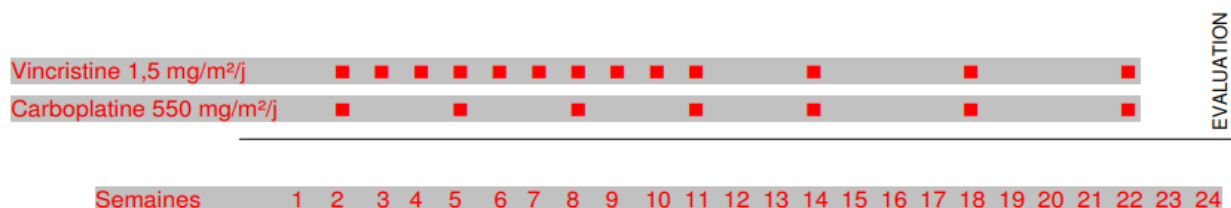


*Un diagnostic uniquement clinique et radiologique est acceptable pour les tumeurs des voies optiques; leur aspect radiologique est le plus souvent pathognomonique et un geste chirurgical même minime comme une biopsie peut compromettre le pronostic visuel.

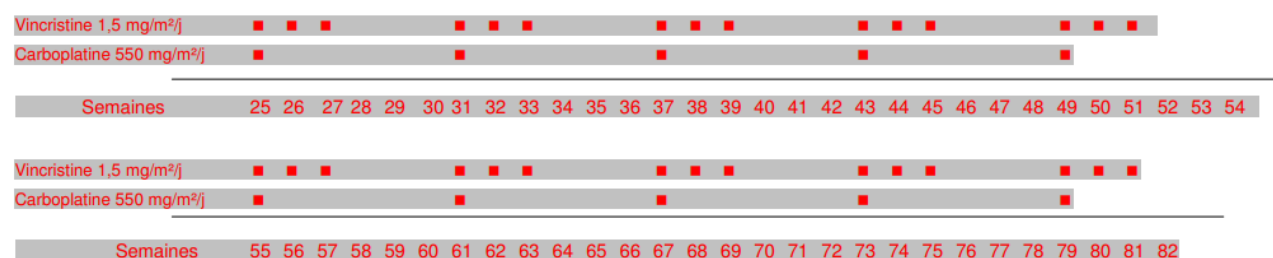
** Pour les enfants de plus de huit ans, le choix entre la chimiothérapie et la radiothérapie est laissé à l'appréciation du clinicien en charge du patient. Les éléments tels que l'importance du volume d'irradiation ou la présence de métastases peuvent orienter le choix thérapeutique vers la chimiothérapie.

6. Schéma général de chimiothérapie :

- Traitement d'induction :



- Traitement de consolidation :



7. Modalités de la radiothérapie :

- La dose recommandée est de 50,4 Gy
- Le fractionnement est de 1,8 Gy par fraction, 5 jours par semaine
- Le GTV est l'image hyper-intense en IRM FLAIR ± rehaussement en T1 Gadolinium ± cavité opératoire.
- Le CTV = GTV + 1 cm ou moins en fonction des structures de voisinage. Les marges du CTV seront adaptées en fonction des structures anatomiques adjacentes et de l'âge du patient.

8. Définitions / Classifications:

a. Définition des critères de réponse radiologique :

La surveillance IRM sera réalisée au minimum tous les 6 mois en l'absence de signes cliniques particuliers.

- **La réponse complète** est définie par l'absence de tumeur résiduelle sur l'imagerie. La disparition de la prise de contraste à elle seule ne suffira pas pour définir une réponse complète.
- **La réponse partielle** est définie comme une diminution de plus de 50% de la taille (définie par le produit des 2 diamètres) de la lésion ou de chacune des lésions multiples prises individuellement. Il ne doit pas y avoir d'apparition de nouvelle lésion concomitamment.
- **La réponse mineure** est définie comme une diminution de plus de 25% de la taille mais de moins de 50% (définie par le produit des 2 diamètres) de la lésion ou de chacune des lésions multiples prises individuellement. Il ne doit pas y avoir d'apparition de nouvelle lésion concomitamment.
- **La maladie stable** sera définie par une variation de moins de 25% en plus ou en moins de la taille de la tumeur (définie par le produit des 2 diamètres) de la lésion ou de chacune des lésions multiples prises individuellement. Il ne doit pas y avoir d'apparition de nouvelle lésion concomitamment.
- **La maladie progressive** sera définie comme une augmentation d'au moins 25% de la taille de la lésion ou d'une seule de lésions en cas de localisations multiples.
- **La progression tumorale est l'apparition d'une seule lésion nouvelle**, quelle que soit la réponse radiologique des autres lésions. Seules les progressions tumorales seront considérées comme des échecs du protocole.

b. Evaluation de la qualité de la résection :

La qualité de la résection sera appréciée selon les recommandations du comité "Tumeurs Cérébrales" de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) (Gnekow 1995). Elle utilise le compte-rendu opératoire du neurochirurgien et l'imagerie post-opératoire précoce TDM ou IRM (avant H72).

1.ETENDUE DE LA RESECTION SELON LE NEUROCHIRURGIEN

S1: exérèse complète, absence de tissu tumoral identifiable.

S2: résidu tumoral inférieur à 1.5 cm², possibilité d'une invasion locale.

S3: résidu tumoral supérieur à 1.5 cm².

S4: volume tumoral peu modifié, biopsie.

2.ETENDUE DE LA RESECTION SELON LE RADIOLOGUE

R1: absence de résidu tumoral visible.

R2: prise de contraste linéaire autour du site opératoire.

R3: tumeur résiduelle avec nodule mesurable.

R4: volume tumoral peu modifié.

3.ETENDUE DE LA RESECTION EN COMBINANT LES DEUX EVALUATIONS :

	Radiologie	Chirurgie
Totale	R1	S1
Subtotale	R1/R2	S2
Partielle	R3	S2/S3
Biopsie	R4	S4

c. Définition et Classification de la dissémination lepto-méningée :

- La dissémination leptoméningée ou sous-épendymaire sera analysée par IRM et ponction lombaire

- l'IRM médullaire jusqu'au cul de sac en S2 est indispensable en cas d'images évocatrices de dissémination observable sur l'IRM de l'encéphale, ou de symptômes cliniques

orientant vers une pathologie médullaire. On décrira le type de dissémination métastatique: nodulaire, kystique ou méningée pure.

- En l'absence de classification propre pour les gliomes de bas grade, est utilisée la **classification de Chang** pour les médulloblastomes:

M0: Absence de dissémination

M1: Présence de cellules tumorales dans le LCR au moins 15 jours après une éventuelle chirurgie.

M2 : Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien au niveau du cervelet, de l'espace sous-arachnoïdien cérébral ou dans le troisième ventricule ou les ventricules latéraux

- **M2a:** épaississement linéaire des méninges cérébrales.
- **M2b:** présence de nodules dans les méninges cérébrales.
- **M3 :** envahissement méningé sous-arachnoïdien au niveau spinal
- **M3a:** épaississement linéaire des méninges spinales.
- **M3b:** présence de nodules dans les méninges cérébrales.
- **M4:** Métastases en dehors du système nerveux central (liées ou non à un shunt).

**X- Protocole SIOP CNS GCT II Version 2012 :
Protocole de Traitement des Tumeurs Germinales
Primitives Cérébrales**

X- Protocole SIOP CNS GCT II Version 2012 : Protocole de Traitement des Tumeurs Germinales Primitives Cérébrales

1. Recommandations générales :

- **La radiothérapie est cruciale dans la stratégie thérapeutique des tumeurs germinales cérébrales** en particulier dans les tumeurs germinales non séminomateuses qui sont très radiosensibles

- Compte tenu de la sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie, la chirurgie d'exérèse première est déconseillée. L'exérèse est réservée aux tératomes matures et en cas de reliquat après chimiothérapie dans les tumeurs non séminomateuses.

- Les biopsies ne sont proposées que si le diagnostic n'est pas établi après le dosage des marqueurs dans le plasma et le LCR. Elles permettent d'éliminer les diagnostics différentiels tels que les gliomes et les tumeurs du parenchyme pinéal.

- Le schéma thérapeutique est fonction du caractère sécrétant ou non de la lésion et de l'existence de métastases.

- **La dose et l'étendue de la radiothérapie varient selon le type histologique et le caractère localisé ou métastasé.**

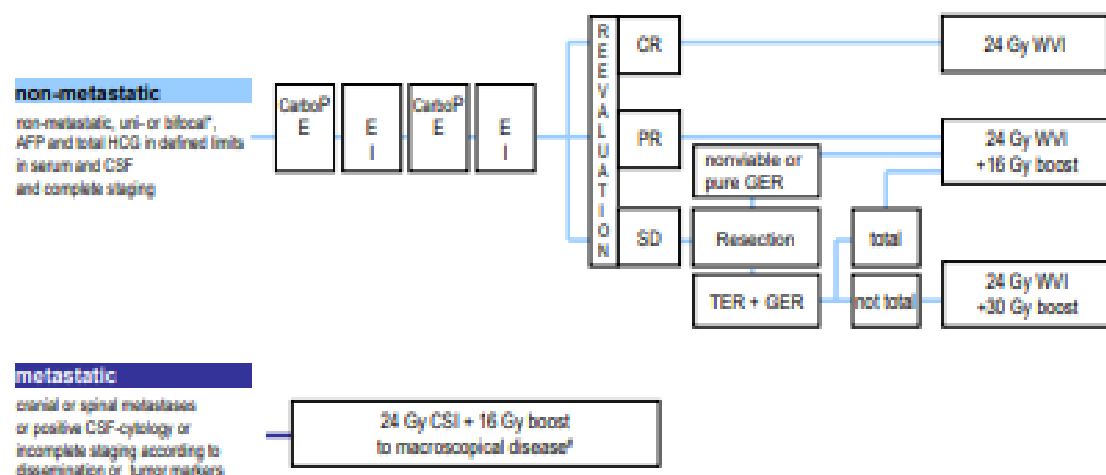
- **L'exérèse chirurgicale n'est pas systématique** mais proposée après discussion en RCP en cas de persistance d'un bourgeon tumoral.

2. Schéma général du protocole SIOP CNS GCT II :

a) Schéma thérapeutique des germinomes (séminomes): SIOP CNS GCT II

- Germinome prouvé histologiquement ($\pm$ tératome),

- $AFP \leq 25$ ng/ml and $\beta HCG \leq 50$ IU/l au niveau du sang et du LCR



✓ Radiothérapie des germinomes non métastatiques en complète rémission (CR)

Volume	Total dose (Gy)	Dose per fraction (Gy)	Number of fractions
Whole Ventricle + Tumour bed	24	1.6	15

✓ Radiothérapie des germinomes non métastatiques en partielle rémission ou en maladie stable (PR / SD)

Volume	Total dose (Gy)	Dose per fraction (Gy)	Number of fractions
Whole Ventricle + Tumour bed	24	1.6	15
Tumour bed boost	16	1.6	10
Tumour bed (total)	40	1.6	25

✓ Radiothérapie des germinomes (plus teratoma) non-métastatique incomplètement réséqué:

Volume	Total dose (Gy)	Dose per fraction (Gy)	Number of fractions
Whole Ventricle + Tumour bed	24	1.6	15
Tumour bed boost	30.4	1.6	19
Tumour bed (total)	54.4	1.6	34

✓ **Radiothérapie des germinomes métastatiques :**

Ces patients reçoivent une radiothérapie cranio-spinale avec un boost direct sur la tumeur et les sites métastatiques macroscopiques

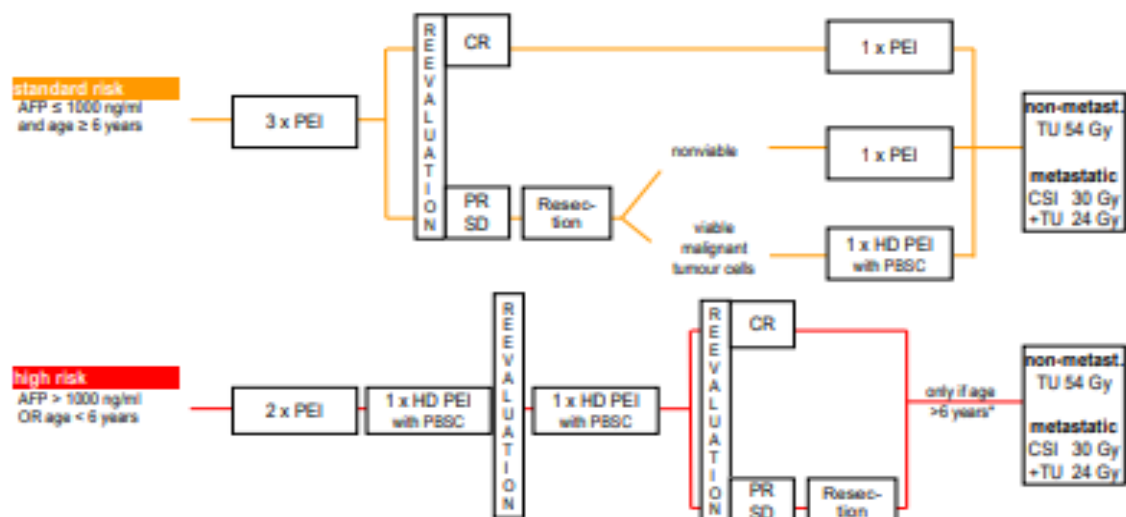
Volume	Total dose (Gy)	Dose per fraction (Gy)	Number of fractions
Craniospinal axis	24	1.6	15
Tumour bed boost	16	1.6	10
Tumour bed (total)	40	1.6	25
Boost to intracranial metastases	16	1.6	10
Intracranial metastases (total)	40	1.6	25
Boost to spinal metastatic deposits	16	1.6	10
Spinal metastatic deposits (total)	40	1.6	25

✓ **Radiothérapie des germinomes métastatiques (±tératome) incomplètement réséqués:**

Volume	Total dose (Gy)	Dose per fraction (Gy)	Number of fractions
Craniospinal axis	24	1.6	15
Boost to tumour bed	30.4	1.6	19
Tumour bed (total)	54.4	1.6	34
Boost to intracranial metastases	16	1.6	10
Intracranial metastases (total)	40	1.6	25
Boost to spinal metastatic deposits	16	1.6	10
Spinal metastatic deposits (total)	40	1.6	25

b) Schéma thérapeutique des tumeurs germinales non séminomateuses (± Germinome, ± Tératome): SIOP CNS GCT II

- AFP > 25 ng/ml and / or HCG totale > 50 IU/l au niveau du sang et/ou du LCR
- Ou histologiquement prouvé: Choriocarcinome, Tumeur du sac vitellin (yolk sac tumor) ou Carcinome embryonnaire



✓ Radiothérapie des tumeurs germinales non séminomateuses non métastatiques :

Volume	Total dose (Gy)	Dose per Fraction (Gy)	Number of fractions
Tumour site	54	1.8	30

✓ Radiothérapie des tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques ou incomplètement réséquées :

Volume	Total dose (Gy)	Dose per Fraction (Gy)	Number of fractions
Cerebrum	30	1.5	20
Spinal axis	30	1.5	20
Tumour site	24	1.6	15
Intracranial metastatic deposits	24	1.6	15
Spinal metastatic deposits	20.8	1.6	13
Total tumour dose	54	1.6	34
Total dose to intracranial metastatic deposits	54	1.6	34
Total dose to spinal metastatic deposits	50.8	1.6	32

3. Définitions /Classifications :

a. Classification histologiques des tumeurs germinales cérébrales :

La classification histologique distingue 2 grands groupes de significations pronostiques et d'implications thérapeutiques différentes :

1- Les germinomes (ou séminomes):les plus fréquents (45 %) des tumeurs germinales. Ils sont composés de cellules de même aspect que les gonocytes primordiaux. Ils peuvent comporter des cellules syncytiotrophoblastiques qui expliquent la possibilité d'une faible sécrétion d'HCG.

2- Les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) qui comportent

2-1 Les tératomes mature ou immature présentant une différenciation plus ou moins marquée vers les trois lignées embryonnaires (ectodermique, endodermique, mésodermique) et les tératomes avec transformation maligne. Les tératomes matures (ou dysembryomes) représentent 15 % des tumeurs germinales de la région pinéale. Ce sont les seules de grade bénin

2-2. Le carcinome embryonnaire fait de grandes cellules avec des ébauches de structures épithéliales et un marquage immunohistochimique avec les anticorps anti-cytokératine, OCT4 et CD30.

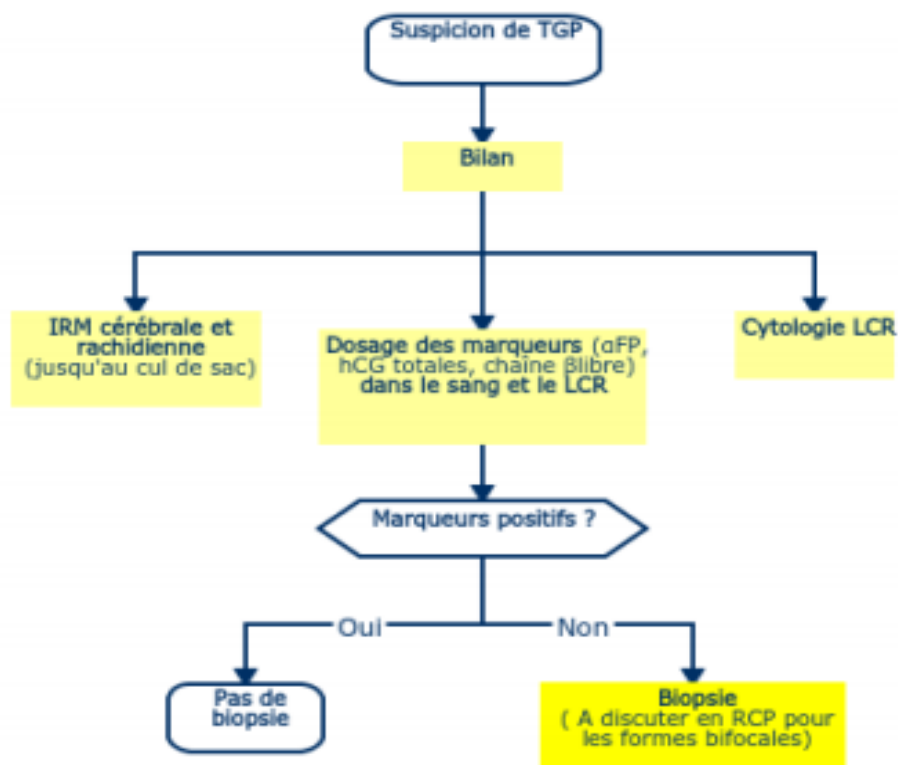
2-3 Le choriocarcinome identifié sur les éléments cytotrophoblastiques ou les cellules géantes syncytiotrophoblastiques et le marquage immunohistochimique (hCG et hPL).

2-4 La tumeur du sac vitellin (yolk sac tumor) qui exprime l'alpha-fœtoprotéine.

**b. Caractéristiques cliniques et biologiques de tumeurs germinales
corrélées à l’histologie et à la thérapeutique :**

Histologie	Caractère	Marqueurs		Sensibilité	
		AFP	HCG totale	Chimiothérapie	Radiothérapie
Germinome	Malin	-	(+)	+++	+++
Carcinome embryonnaire Tumeur sac vitellin Chorio-carcinome	Malin	-	-	+++	++
	Malin	+++	-	+++	++
	Malin	-	+++	+++	++
Tératome	Bénin (potentiel malin)	-	-	- / ?	+/-

c. Démarche de diagnostic des TGM cérébrales :



d. Normes et interprétation des marqueurs biologiques :

- Les marqueurs spécifiques, αFP et hCG totales (si possible aussi chaîne β libre), sont augmentés dans moitié des cas. Ils sont à rechercher dans le sang et dans le LCR.

- Normes :

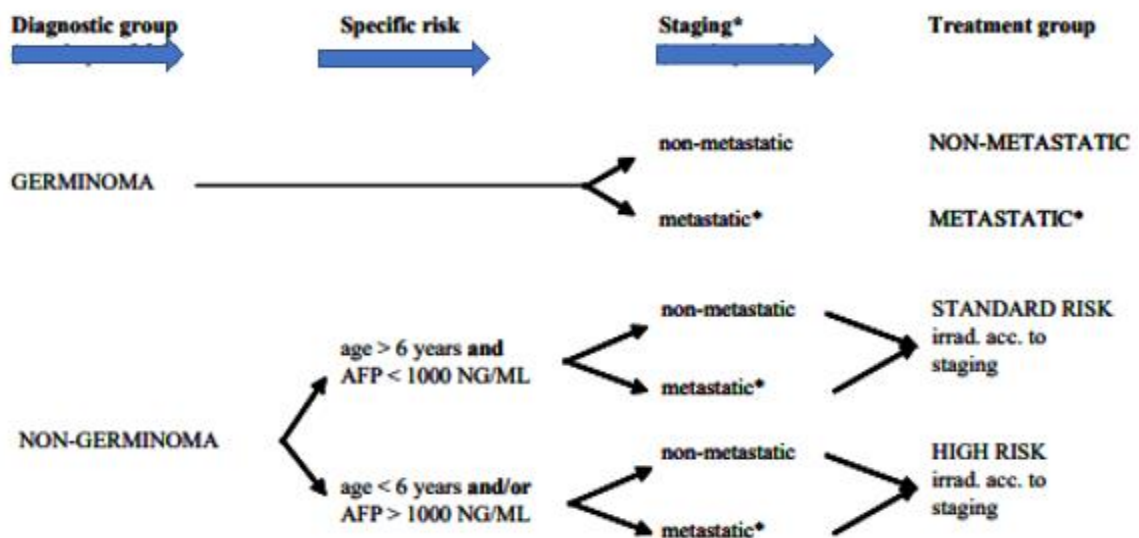
α FP < 5 à mUI/mL (0,5 à 0,7 mg/mL), demi-vie : 3 à 4 h.

hCG chaîne β libre < 0,1 ng/mL, demi-vie : 3 à 4 h.

La positivité d'un marqueur indique la présence (pas forcément exclusive) d'un composant :

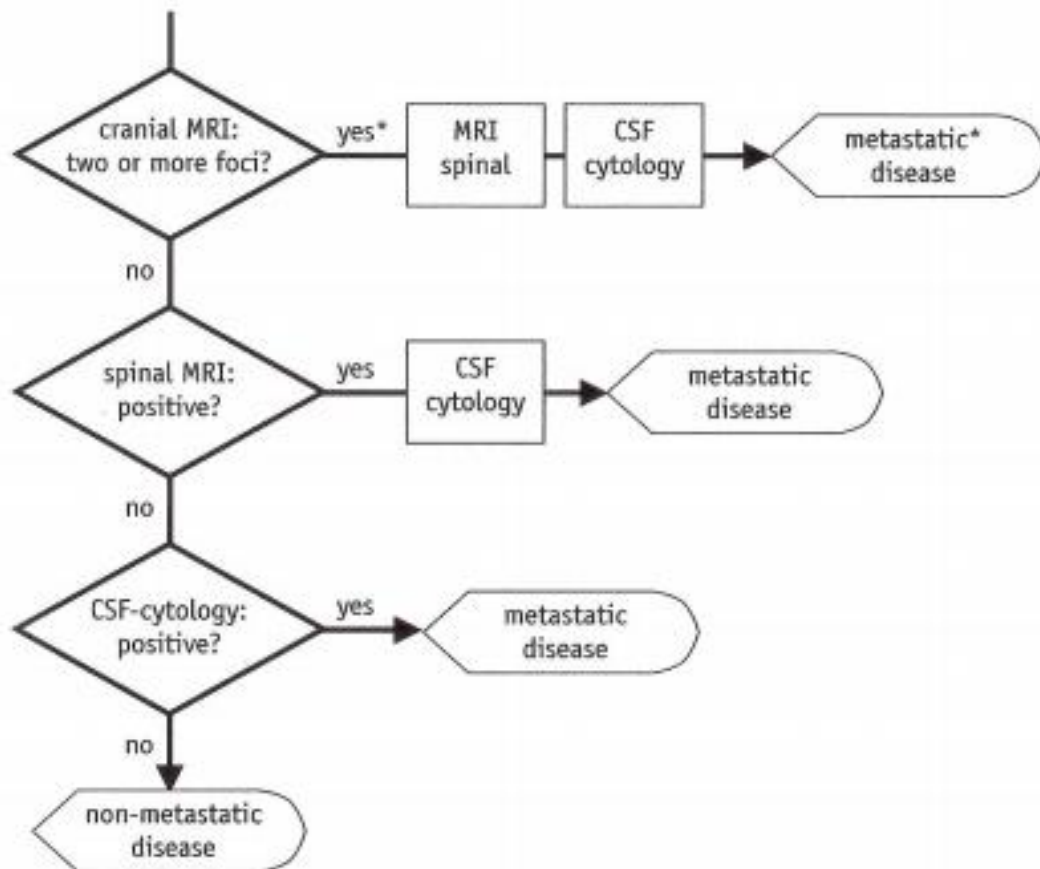
Marqueurs	Contingent
α FP > 5 ng/mL	Contingent de tumeur vitelline
HCG totales >50 mUI/mL	Contingent choriocarcinome
HCG totales entre 0,5 mUI/mL et 50 mUI/mL	Contingent germinome sécrétant
HCG totales normales (< 0,5 mU/ml)	Contingent germinome pur et/ou tératome et/ou carcinome embryonnaire

e. Stratification des groupes de risque :



f. Arbre décisionnel des formes disséminées :

GROUPING FOR DISSEMINATION



* In case of bifocal tumor (only pineal+suprasellar) and negative spinal MRI and negative CSF-cytology, disease is classified as non-metastatic.

g. Évaluation de la réponse tumorale:

Le volume tumoral est estimé sur les 3 dimensions en considérant les diamètres les plus importants. Le calcul du volume se fait selon la formule $a \times b \times c/2$.

Rémission complète (RC)

- Pas de résidu tumoral en se basant sur la clinique et la radiologie (IRM)
- Marqueurs tumoraux normaux pour l'âge (si élevés au diagnostic).

- Comme la tige pituitaire est une structure qui présente physiologiquement une augmentation de contraste, tout type d'épaississement ou d'augmentation anormale doit être considéré comme douteux et donc comme une rémission partielle.

Réponse partielle (RP) :

- > 50 % de diminution de la somme du volume de toutes les lésions mesurables (calculée à partir des diamètres maximums sur l'IRM à trois dimensions)

- Aucun signe de progression d'une quelconque lésion,

- Aucune nouvelle lésion et

- Aucune augmentation des marqueurs tumoraux.

- L'absence de diminution des marqueurs tumoraux selon les valeurs normales pour l'âge en présence d'une complète rémission radiologique est considérée comme une partielle rémission.

Maladie stable (SD)

- < 50 % de diminution de la somme du produit du volume de toutes les lésions mesurables,

- Aucune preuve de progression d'une quelconque lésion,

- Aucune nouvelle lésion et

- Aucune augmentation des marqueurs tumoraux si ceux-ci étaient élevés au diagnostic.

Maladie évolutive (MP):

- > 25 % d'augmentation de la taille de toute lésion mesurable et/ou

- Apparition de nouvelles lésions ;

- Augmentation des marqueurs tumoraux (sauf la première semaine de chimiothérapie).

Syndrome du tératome en croissance ou Growing Teratoma Syndrome GTS):

- Progression de toute lésion tumorale mais déclin des marqueurs tumoraux pendant la chimiothérapie

XI- Protocole GFA-Nephro 2005 : Protocole de Traitement des néphroblastomes.

Sont inclus :

- Néphroblastomes
- Sarcomes à cellules claires du rein
- Tumeurs Rhabdoïdes du rein.

XI- Protocole GFA - Nephro 2005 : Protocole de traitement des néphroblastomes, des sarcomes à cellules claires du rein et des tumeurs rhabdoides du rein.

1. Recommandations générales

- Le protocole GFA-nephro-2005 est basé sur les recommandations de traitement du protocole international SIOP WT- 2001.

- Dans le protocole GFA- Nephro 2005, le traitement repose toujours sur la chimiothérapie (pré et post opératoire) associée à la néphrectomie avec des indications de la radiothérapie dans certaines situations (stades III de risque intermédiaires et de haut risque, les stades II de haut risque et les histologies à haut risques des stades II et III, et sur les métastases non en rémission).

- L'intérêt de la radiothérapie est le contrôle post-opératoire des cellules tumorales résiduelles du lit opératoire (loge rénale ou éventuellement abdomen en cas de rupture tumorale) et/ou le contrôle des métastases (pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou osseuses).

2. Schéma général du protocole :

- ❑ **Chimiothérapie pré opératoire**, qui est la même pour les formes localisées (Stades I, II et III), et différente pour les formes métastatiques (Stade IV).
- ❑ **Néphrectomie**, détermination du stade par chirurgie + pathologie.
- ❑ **Chimiothérapie post opératoire** en fonction du stade, et du type histologique.
- ❑ **Radiothérapie post opératoire** éventuellement

a. Chimiothérapie Préopératoire

1- Formes localisées

ACT D	45 γ /kg	↓		↓			
VCR	1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓		
Semaines		I	I	I	I		Chirurgie
		1	2	3	4		

2 - Formes métastatiques Stade IV

ACT D	45 γ /kg	↓		↓		↓			
VCR	1,5 mg/m ²		↓	↓	↓	↓	↓	↓	
ADRIA	50 mg/m ²			↓					↓
Semaines		I	I	I	I	I	I		Chirurgie
		1	2	3	4	5	6		

b. Traitement post-opératoire : Bas Risque et risque intermédiaires

Stade I confirmé Pas de radiothérapie locale

ACT D	45 γ /kg		↓				↓		
VCR	1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓
↓									
Semaines		I	I	I	I				
I	I	I	I	I					
		1	2	3	4	5	6	7	8 9

Stades II et III Radiothérapie : Stade III seulement 15 Gy ± surimpression

ACT D	45 γ /kg		↓		↓		↓		↓
VCR	1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ADRIA	50 mg/m ²			↓				↓	

Semaines I I I I I I I
 I.....I.....I

 1 2 3 4 5 6 7 8

←.....RXT.....→

ACT D	↓			↓	
VCR	↓	↓		↓	↓
ADRIA		↓			
Semaines	I	I	I	I	I
	11	12	13	14	15
	17	18	19	20	21
	23	24	25	26	27

La radiothérapie doit être commencée pendant les 15 premiers jours de la chimiothérapie post opératoires (soit autour de j 15 post opératoire).

c. Traitement post-opératoire : Haut Risque

- Stade I : Idem stade II et III de risque intermédiaire (3 drogues)
- Stade II, III, IV : Chimiothérapie à 4 drogues : VP 16, Carboplatine, Cyclophosphamide, Adriamycine.

La Radiothérapie est indiquée sur le lit tumoral dans le stade local II et III

STADES II, III et IV, HAUT RISQUE (SIOP 2001)

VP16 150 mg/m² ↓↓↓↓ ↓↓↓↓

CARBO 200 mg/m² ↓↓↓↓ ↓↓↓↓

CYCLO 450 mg/m² ↓↓↓↓ ↓↓↓↓

↓↓↓↓

ADR 50 mg/m² ↓ ↓ ↓ ↓

Radiothérapie

0 1 2 3 4 5

6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7

8 9 1 2 3 4

**d. Recommandations de traitement post-opératoire de l'essai SIOP WT
– 2001 dans les stades I, II et III**

Les résultats de l'essai SIOP-WT 2001, recommandent l'omission de la doxorubicine pour les stades II et III de risque intermédiaire quand le volume tumoral après la chimiothérapie préopératoire est ≤ 500 ml. Le stade II à histologie de type blastémateux ne reçoit pas de radiothérapie. ([rationale umbrella- résultat siop 2001](#)).

	STAGE I*	STAGE II*	STAGE III*
LOW RISK	NO FURTHER TREATMENT	AV2	AV2
INTERMEDIATE RISK	AV1	AV2	AV2+flank irradiation
HIGH RISK	AVDloc	HRloc + flank irradiation (except blastemal type)	HRloc + flank irradiation

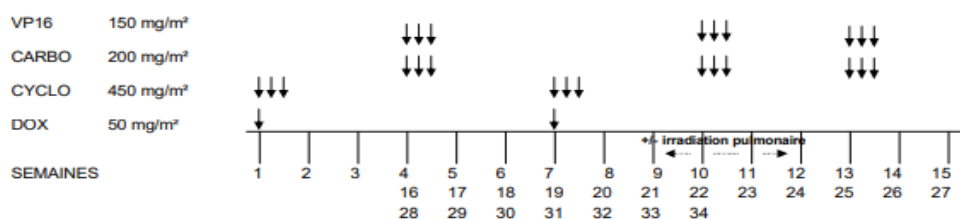
Traitement post opératoire du Néphroblastome localisé selon les recommandations des résultats de l'essai SIOP WT- 2001 concernant la randomisation des 2 bras AVD/ AV dans le traitement post opératoire des Néphroblastomes de stades II et III de risque intermédiaire

- a) Traitement post –opératoire du néphroblastome métastatique aux Poumons en cas de métastases non complètement réséquées ou de métastases multiples inopérables :**

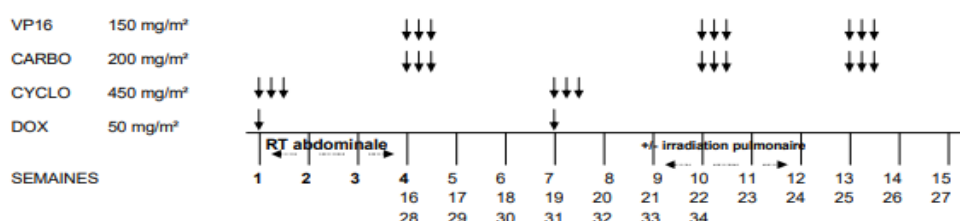
5-1 : Cas des métastases non complètement réséquées ou inopérables :

Métastases non complètement réséquées suite à la chirurgie ou métastases multiples inopérables dans grade intermédiaire

Tous les stades locaux I-II, pas d'irradiation abdominale



Tous les stades III, avec une irradiation abdominale



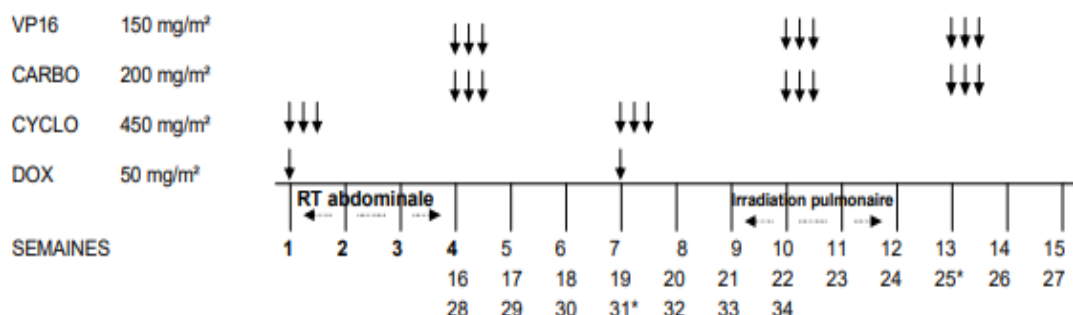
5-2 Irradiation pulmonaire :

Dans les tumeurs à haut risque, les stades I seront irradiés uniquement sur les poumons. Les stades II et III de haut risque seront irradiés sur l'abdomen et les poumons. Le début de l'irradiation pulmonaire sera décidé par le radiothérapeute local. Le site à débiter (local ou pulmonaire) sera fonction du risque le plus grand de progression

Tumeur de haut risque

Stades locaux I, pas d'irradiation abdominale mais irradiation pulmonaire

Stades locaux II-III, irradiation abdominale et pulmonaire



5-3 Recommandations de traitement post –opératoire du néphroblastme métastatique (stade IV) selon les résultats de l’essai SIOP-WT-2001

	Histology Standard	Risk	Histology High Risk *	
	Local Stage I and II	Local Stage III	Local stage I	Local stage II and III
In metastatic CR (chemotherapy or surgically obtained)	AVDm	AVDm flank RT	HRm Pulmonary RT Except blastemal	HRm Flank and pulmonary RT (except stage II blastemal subtype)
Residual metastatic disease	HRm Pulmonary RT	HRm flank RT and pulmonary RT as indicated		

3. Modalités de la radiothérapie dans le néphroblastome :

Les recommandations de la radiothérapie dans le protocole GFA-nephro-2005 sont celles du **protocole SIOP- WT 2001 / Version 2003**

a. But de la radiothérapie:

- Consolider le contrôle local chez les patients à haut risque de rechute Abdominale
- Contrôler les métastases pulmonaires non rémission complète après chimiothérapie et/ou chirurgie
- Contrôler les métastases hépatiques non en rémission complète après chimiothérapie et/ou chirurgie (résection R1 et R2)
- Contrôler les métastases cérébrales et/ ou osseuses

b. Indications de la Radiothérapie :

Les Recommandations thérapeutiques dans le traitement post -opératoire du néphroblastome non métastatique se résume comme suit dans le protocole GFA- néphro 2005:

	<u>Stade I</u>	<u>Stade II</u>	<u>Stade III</u>
Bas risque	<u>Aucun traitement</u>	AV	AV
Risque intermédiaire	AV	AVD	AVD et Radiothérapie
Haut risque	AVD	CDCV et Radiothérapie	CDCV et Radiothérapie

AV : Actinomycine – Vincristine

AVD : Actinomycine – Vincristine -Doxorubicine

CDCV : Cyclophosphamide- Doxorubicine en alternance avec Carboplatine-Vépéside

Il est à noter que : Les résultats de l’essai SIOP-WT 2001, recommandent l’omission de la doxorubicine pour les stades II et III de risque intermédiaire et quand le volume tumoral après la chimiothérapie préopératoire est ≤ 500 ml. Le stade II à histologie de type blastémateux ne reçoit pas de radiothérapie (15, 16,17). Le traitement recommandé sera selon le tableau ci-dessous :

	STAGE I*	STAGE II*	STAGE III*
LOW RISK	NO FURTHER TREATMENT	AV2	AV2
INTERMEDIATE RISK	AV1	AV2	AV2+flank irradiation
HIGH RISK	AVDloc	HRloc + flank irradiation (except blastemal type)	HRloc + flank irradiation

Traitement post opératoire du Néphroblastome localisé selon les recommandations des résultats de l'essai SIOP WT- 2001 concernant la randomisation des 2 bras AVD/ AV dans le traitement post opératoire des Néphroblastomes de stades II et III de risque intermédiaire

c. La Radiothérapie Abdominale :

- Est indiquée pour les Stades II de haut risque et les Stades III de risque intermédiaire et de haut risque.

- Doit être commencée pendant les **15 premiers jours** de la chimiothérapie post opératoire.

- La **dose** d'Irradiation varie selon qu'il y a rupture tumorale ou pas, résidu > 3 cm ou pas :

- + Pas de rupture : 14,4 Gy à 15 Gy Sur la loge rénale.

- + Rupture : 15 Gy. Sur l'abdomen entier, rein sain protégé à 10 Gy.

- + Résidu tumoral>3 cm: 15 Gy sur la loge rénale avec une surimpression localisée de 10 à 15 Gy.

- **Pendant l'irradiation**, l'Actinomycine est à donner à **2/3 de dose**

- la radiothérapie et à proscrire pour les enfants de moins de 6 mois.

d. Pour les métastases (stades IV) :

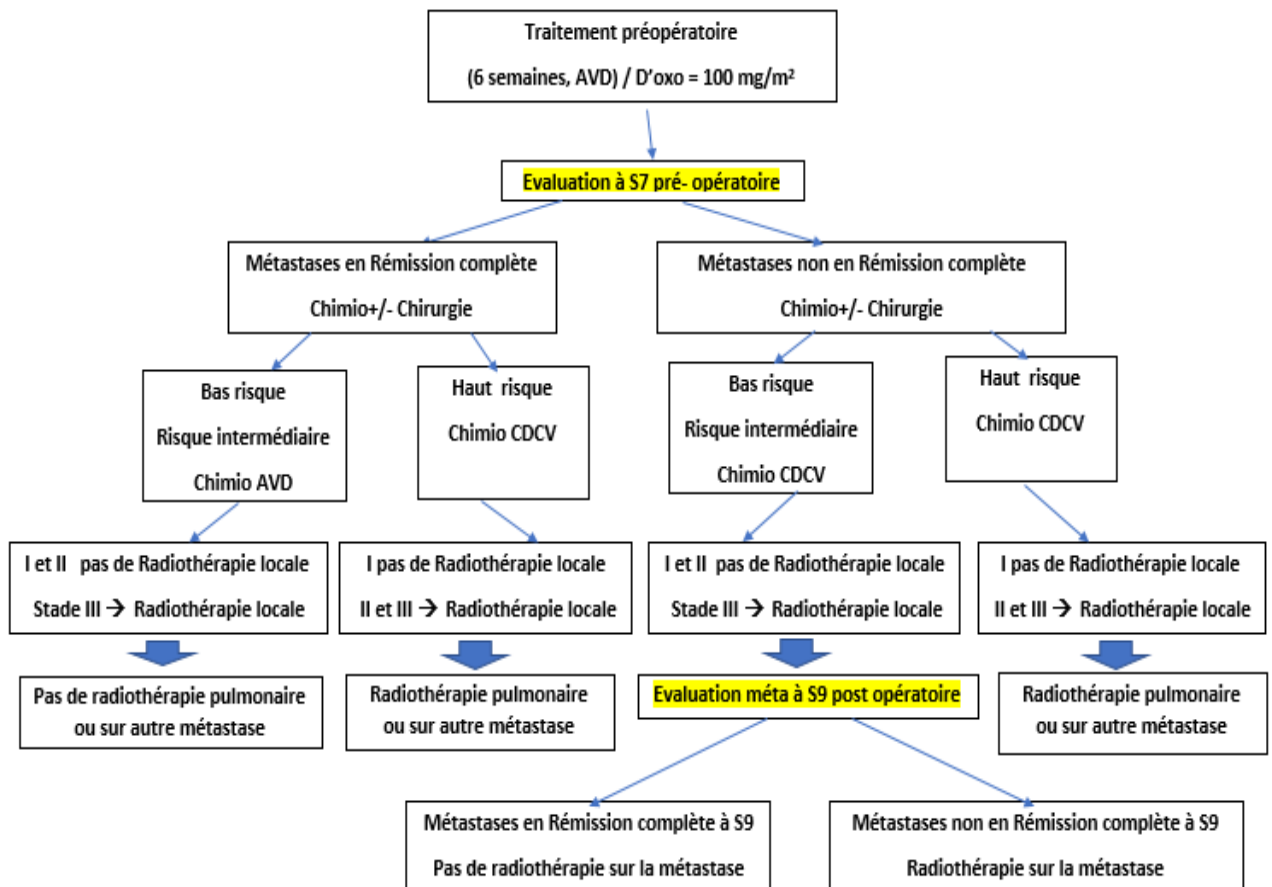
a) Si le poumon et ou le foie se sont normalisés, poursuite de la chimiothérapie à **3 drogues** comme les stades III (la dose cumulée maximale pour la **Doxorubicine** est **300 mg/m²**).

Pas de radiothérapie sur poumons et/ou foie.

b) En cas de métastases persistantes au bilan de la 7^{ème} semaine préopératoire → Discuter d'abord l'Exérèse chirurgicale des métastases.

- ✓ **Si métastasectomie complète** d'après le chirurgien, l'imagerie et l'histologie, on poursuit la chimiothérapie à **3 drogues** (Vincristine- Actinomycine- Adriamycine), comme pour les stades III.
- ✓ **Si métastasectomie non faite** (métastases multiples, chirurgie illusoire), et/ou si métastasectomie incomplète :
 - **Irradiation des 2 poumons à 15 Gy**, avec éventuellement surimpression très localisée de 10 Gy.
 - **Chimiothérapie** des histologies à haut risque.

Arbre décisionnel de traitement du Recommandations SIOP –WT 2001 Néphroblastome métastatique.



e. Pour les Néphroblastomes bilatéraux:

- La Radiothérapie est à discuter au cas par cas.
- Epargner le rein restant : Maximum 12 Gy.

f. Dans les Histologies à haut risque :

- Définies par :
 - + Les formes Blastémateuses prédominantes (blastème $\geq 2/3$),
 - + Les formes Anaplasiques diffuses.
 - + Les Sarcomes à cellules claires.
 - + Les tumeurs Rhabdoides

Pour les histologies à haut risque, la Radiothérapie est indiquée sur le lit tumoral dans le stade local **II et III**

g. Dans les Récidives et les métastases secondaires :

- La radiothérapie est indiquée dans les résidus inopérables ou incomplètement opérés.
- En cas de métastase pulmonaire unique après une exérèse chirurgicale incomplète ou si découverte à l'intervention de métastases multiples : 15 Gy sur les 2 poumons et chimiothérapie.
- Si Exérèse complète d'une métastase unique : Pas d'irradiation → Chimiothérapie.

h. Le volume Clinique cible (CTV):

• **Pour la loge rénale**, le volume clinique cible est le volume tumoral après la chimiothérapie préopératoire (défini par l'imagerie TDM et/ou échographie ou par les clips placés par le chirurgien aux limites de la tumeur pendant la néphrectomie). La marge pour le CTV est de 1 cm (1 cm au-delà des clips si posés). Le volume irradié doit s'étendre à travers la ligne médiane pour obtenir une irradiation homogène de toute la largeur des corps vertébraux.

• **Pour l'abdomen entier**, le CTV comprend l'ensemble du contenu abdominal et du péritoine s'étendant du dôme du diaphragme au plancher pelvien

• **Pour le poumon**, le CTV comprend les deux poumons, y compris les apex et les cavités costo-diaphragmatiques. Si une radiothérapie abdominale doit également être administrée, les deux champs doivent être appariés afin d'éviter tout écart ou chevauchement.

• **Pour le foie**, le CTV du foie comprend l'étendue de la tumeur incomplètement réséquée avec une marge de 2 cm.

i. Doses de radiothérapie :

Radiothérapie abdominale : La dose totale dépend du stade et du groupe de risque histologique..

• Risque intermédiaire de stade III (sans rupture): 15 Gy sur la loge rénale seulement (14,4 Gy dans SIOP 2001)

• **Si rupture tumorale :**

1. **15 Gy** sur l'abdomen entier, rein sein protégé à 10 Gy
2. Toute la cavité péritonéale doit être irradiée jusqu'à un maximum de 21 Gy, en envisageant un boost sur la loge rénale à 10,8 Gy.
3. Chez les enfants de moins d'un an, la dose totale doit être réduite à 10-12 Gy.

- **Si Résidu tumoral > 3 cm: 15 Gy** sur la loge rénale avec une surimpression localisée de 10 à 15 Gy (dose totale de 25,2 Gy).

• **Stade II, stade III, risque élevé : 25,2 Gy** (boost sur résidu macroscopique après chirurgie à 10,8 Gy)

Radiothérapie pulmonaire:

Irradiation des 2 poumons à **15 Gy**, avec éventuellement surimpression très localisée de 10 Gy.

j. Fractionnement :

- Le fractionnement est conditionné par l'âge de l'enfant et le volume irradié.
- La dose par fraction est de 1,8 Gy, mais peut être réduite 1,5 Gy, voire à 1,25 Gy lorsque de grands volumes sont irradiés (ex abdomen entier).
- Pour la radiothérapie sur le poumon entier et la radiothérapie hépatique, la dose par fraction est de 1,5 Gy. Les séances sont réparties en 5 séances par semaines.

k. Récapitulatif des recommandations de radiothérapie selon les résultats de l'essai SIOP WT- 2001

Total dose is dependent on stage and pathology. Fraction dose is conditioned by the age of the child and the volume encompassed.

Stage III intermediate risk: 14.4 Gy, boost to the macroscopic residual disease after surgery: 10.8 Gy (giving a total dose of 25.2 Gy).

Stage II, stage III, high risk: 25.2 Gy

Whole abdominal RT:

The entire peritoneal cavity should be irradiated to a maximum of 21 Gy, with consideration of a boost to a limited area (as for flank RT). The remaining (contralateral) kidney should be shielded at 12Gy.

Dose per fraction should be lowered to 1.5 Gy.

In children under one year of age total dose should be reduced to 10-12 Gy.

Brain RT:

The whole brain is treated to a dose of 25.5 Gy. A small boost may be given (4.5 Gy) at the discretion of the treating clinical oncologist.

Liver RT:

A dose of 20 Gy may be given to the area of R1 resection of metastases.

Bone RT:

For bone metastases the metastasis may be treated with a dose of 30 Gy.

Pulmonary RT:

For whole lung RT the total dose is 15 Gy for both lungs (with correction of tissue heterogeneity). The dose per fraction is 1.5 Gy delivered within 10 treatment days.

A boost of 5-10 Gy could be considered for areas of gross residual disease after surgery. This would be dependent on the volume of the residual disease and should not allow the V20 to exceed 25% and the mean lung dose to exceed 5Gy.

4. Définitions / Classifications :

a. Définition des stades de la SIOP:

Stade I :

- Tumeur **localisée, encapsulée, non rompue et complètement enlevée**. Pas de ganglions anormaux.
- La capsule peut être infiltrée par la tumeur mais cette dernière **n'atteint pas la surface extérieure** de la capsule, et est **complètement réséquée**.
- La tumeur peut pénétrer dans le bassinet et plonger dans l'uretère, mais **n'infiltré jamais leur paroi**.
- Les vaisseaux du sinus rénal **ne sont pas atteints**.
- Une **atteinte des vaisseaux intra rénaux** peut être présente.

Stade II :

- Tumeur **s'étendant au-delà du rein mais non rompue et complètement enlevée**. **Pas de ganglions envahis**.
- La tumeur s'étend au-delà du rein ou pénètre **à travers la capsule** rénale et/ou la pseudo capsule fibreuse **dans la graisse périé rénale** mais est **complètement réséquée**.
- La tumeur **infiltré le sinus rénal** et/ou envahit les vaisseaux lymphatiques ou sanguins en dehors du parenchyme rénal mais est **complètement réséquée**.
- La tumeur infiltre les **organes adjacents** ou **la veine cave** mais est **complètement réséquée**.

Stade III :

- **Exérèse incomplète**, thrombose veineuse tumorale, adhérences.
- **Ganglions locorégionaux envahis**.
- **Rupture tumorale** avant ou pendant l'intervention.

- La tumeur atteint la surface du **péritoine**.

Stade IV :

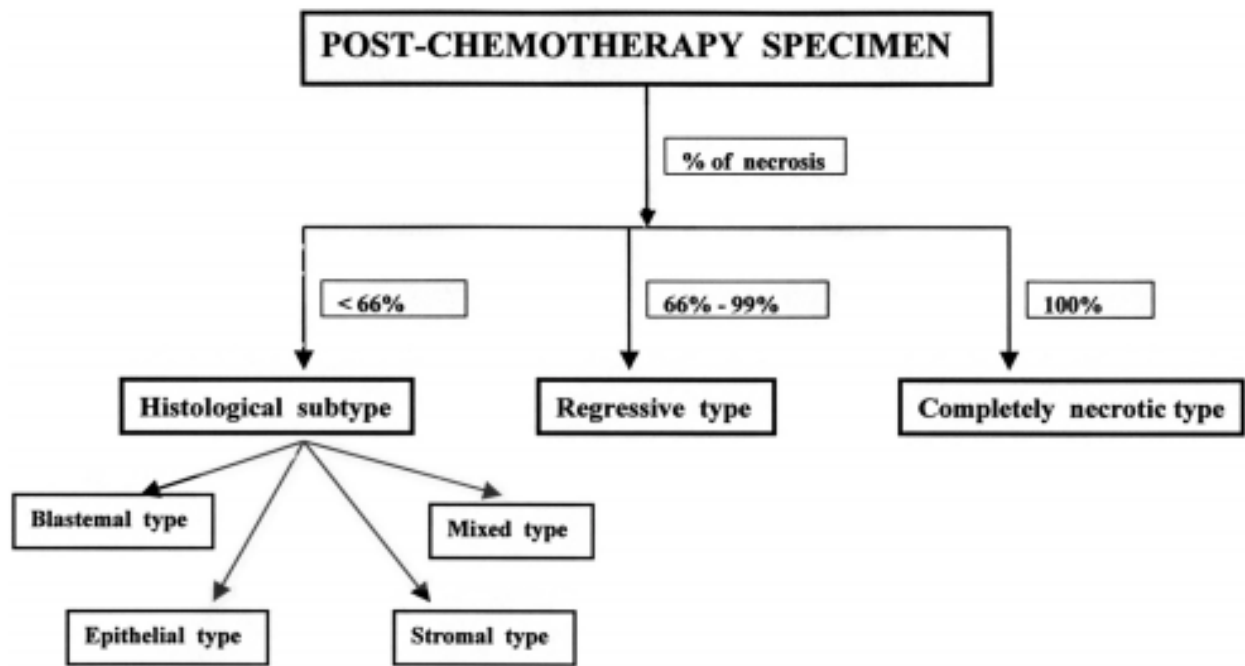
Métastases (poumon, foie, os, ganglions au-delà de la région abdominopelvienne).

Stade V :

Atteinte **bilatérale**, découverte au diagnostic ou lors de l'exploration chirurgicale ou de l'évolution.

a) Classification SIOP de l'histologie des tumeurs du rein après chimiothérapie prè- opératoire / Groupes de Risque :

TUMEURS DE BAS RISQUE	- Néphrome mésoblastique - Néphroblastome cystique partiellement différencié - Néphroblastome complètement nécrotique (100% nécrose)
TUMEURS DE RISQUE INTERMEDIAIRE	- Néphroblastome – type épithélial (< 66% de nécrose) - Néphroblastome – type stromal (< 66% de nécrose) - Néphroblastome – type mixte (< 66% de nécrose) - Néphroblastome – type régressif (66% à 99% de nécrose) - Néphroblastome – anaplasie focale
TUMEURS DE HAUT RISQUE	- Néphroblastome – type blastémateux prédominant (vivace après chimiothérapie) - Néphroblastome – anaplasie diffuse - Sarcome à cellules claires du rein - Tumeur rhabdoïde du rein



b. Classification SIOP de l'histologie des tumeurs du rein en cas de chirurgie première / Groupes de Risque :

TUMEURS DE BAS RISQUE	- Néphrome mésoblastique - Néphroblastome cystique partiellement différencié
TUMEURS DE RISQUE INTERMEDIAIRE	- Néphroblastome non anaplasique avec ses variantes (épithéliale, stromale et blastémateuse) - Néphroblastome avec anaplasie focale
TUMEURS DE HAUT RISQUE	- Néphroblastome avec anaplasie diffuse - Sarcome à cellules claires du rein - Tumeur rhabdoïde du rein

XII-Protocole RTB07- SMHOP : Protocole de Traitement des Rétinoblastomes

XII- Protocole RTB07- SMHOP : Protocole de traitement des rétinoblastomes

1. Recommandations générales du protocole RTB07- SMHOP :

- Les indications thérapeutiques sont en fonction de l'âge de l'enfant, sa possibilité d'adhérer au traitement, le nombre, la localisation et la taille la latéralité de la tumeur, le stade et le caractère héréditaire.

- Parmi les objectifs est d'assurer un traitement conservateur aux rétinoblastomes intraoculaires non avancés **évitant autant que possible la radiothérapie et l'énucléation**

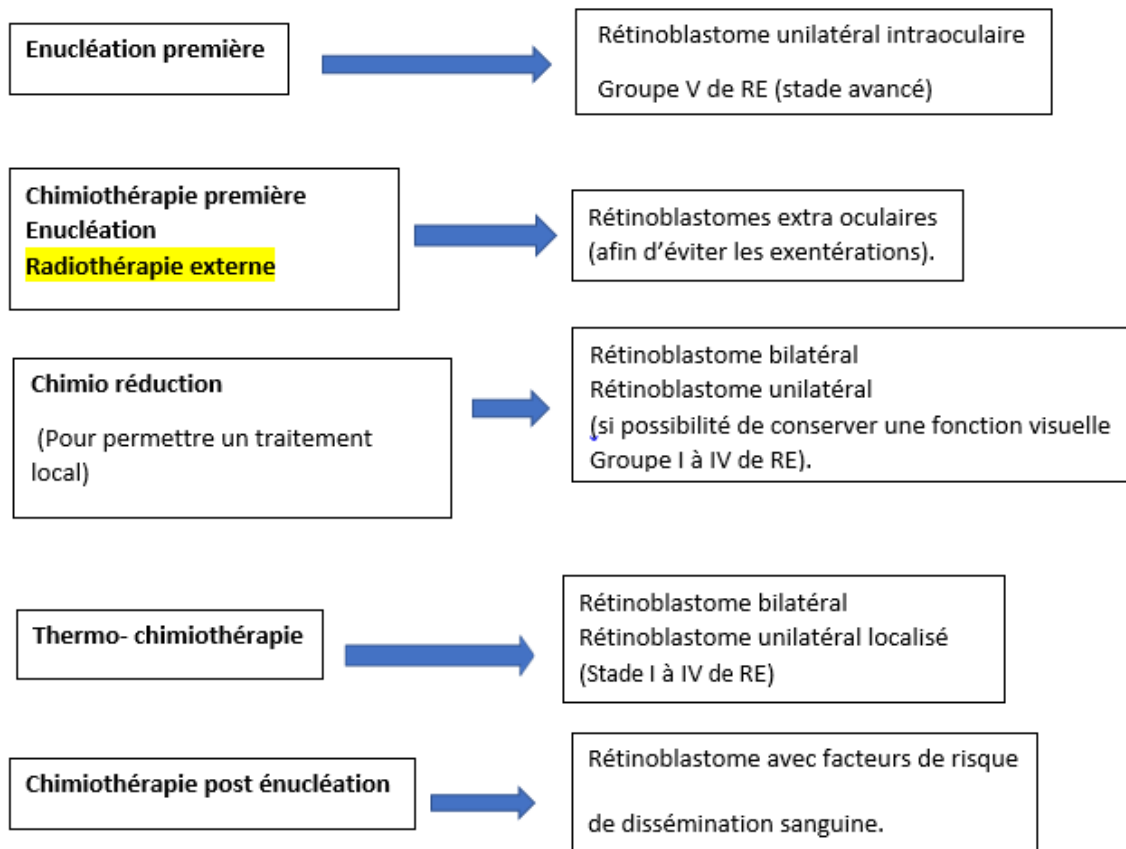
- La chimio réduction (chimiothérapie néo adjuvante) est utilisée pour réduire le volume de la tumeur et la rendre accessible aux différents traitements conservateurs focaux. Cependant, la chimiothérapie seule ne permet pas un contrôle définitif des tumeurs.

- La **thermo chimiothérapie** associant une chimiothérapie et une thermothérapie transpupillaire est indiquée dans les tumeurs de petite et moyenne taille et **permet d'éviter la radiothérapie externe.**

- **La radiothérapie externe reste souvent indiquée dans les groupes 5 bilatéraux.**

- La chimiothérapie adjuvante post-énucléation sera de mise en cas de facteurs de risques de dissémination sanguine.

2. Schéma général du protocole :



La curiethérapie n'est pas introduite dans le schéma du protocole RTB 07- SMHOP car non disponible au Maroc (à ce jour, en 2020, la curiethérapie n'est pas disponible au Maroc pour le rétinoblastome).

3. Indications thérapeutiques:

a. Enucléation :

- ✓ Rétinoblastome unilatéral unifocal - groupe V de RE
- ✓ Tumeur inaccessible au traitement focal après chimioréduction
- ✓ Récidive inaccessible au traitement focal
- ✓ Rétinoblastome extra oculaire après chimio réduction

- ✓ Rétinoblastome bilatéral à discuter au cas par cas

b. Chimio réduction ou chimiothérapie première:

→ Dans un but de faciliter l'énucléation :

- ✓ Infiltration du nerf optique
- ✓ Glaucome secondaire
- ✓ Extériorisation tumorale (orbite) ou cellulite orbitaire

→ Dans un but de traitement conservateur :

- ✓ RB bilatéral à discuter au cas par cas
- ✓ RB unilatéral : Groupe I si atteinte maculaire ou papillaire et groupes II, III et IV.

2 à 6 cures jusqu'à assèchement d'un décollement de rétine ou réduction de la taille de la tumeur à moins de 10 diamètres papillaires.

c. Chimiothérapie postopératoire :

- ✓ RB extraoculaire après chimioréduction et énucléation
- ✓ En présence de facteurs de risque histologiques de métastases)

d. Thermo chimiothérapie :

- ✓ Tumeur ≤ 12 mm, sans essaimage vitréen
- ✓ (Recommandations Techniques : Diamètre du spot = 1,2 mm, temps = 5-30 min, puissance = 200-800 mW
- ✓ Cycle répété tous les 3 à 4 semaines jusqu'à destruction de la tumeur

e. Cryo-application

- ✓ Tumeur périphérique de diamètre ≤ 5 mm / épaisseur ≤ 3 mm même en présence d'un essaimage vitréen à condition qu'il soit limité au voisinage.
- ✓ Technique : sous contrôle ophtalmoscopique, 3 cycles gel – dégel
- ✓ Traitement répété toutes les 3 – 4 semaines jusqu'à destruction de la tumeur

f. Thermothérapie seule :

- ✓ Tumeur ≤ 3 mm
- ✓ Traitement répété toutes les 3 – 4 semaines jusqu'à destruction de la tumeur

g. Radiothérapie externe:

✓ **Rétinoblastome unilatéral avec :**

- Extension extra oculaire
- Avec facteurs de risque élevés (Tranche de section et /ou gaines méningées du nerf optique envahies et /ou Envahissement extra scléral)

✓ **Rétinoblastome bilatéral:** A discuter au cas par cas

- Groupe V ODG
- RB bilatéral après chimioréduction
- Récidive inaccessible au traitement focal

4. Schéma des cures de chimiothérapie

a) Chimiothérapie première dans un but de faciliter l'énucléation :

Carboplatine	: 200 mg/m²/j	J1 à J3
VP 16	: 100mg/m²/j	J1 à J3
VCR	: 1.5 mg/m²/j	J1

b) Chimiothérapie dans le but de faciliter le traitement conservateur :

Carboplatine	: 560 mg/m²	J1
VCR	: 1,5 mg/ m²	J1

c) Chimiothérapie post –opératoire :

Cure CADO :

- **Vincristine** : **1,5 mg/m²** **J1 et J5**
(Dose maximum 2 mg par injection)
- **Cyclophosphamide** : **300 mg/m²/j** **J1 à J5**
- **Doxorubicine** : **60 mg/m²/j** **J5**

Cure Carbo-VP16 :

- **Carboplatine** : **200 mg/m²/j** **J1 à J3**
- **VP 16** : **100 mg/m²/j** **J1 à J3**

3 cures en cas de facteurs histo- pronostiques moyens, **6 cures** en cas de facteurs histo- pronostiques élevés.

5. Modalités de la Thermo-chimiothérapie :

Carboplatine : 18 mg/kg J1 si poids < 12kg
560 mg/m² J1 si poids > 12kg

- Traitement par le laser diode sous anesthésie générale 2 heures après la perfusion de carboplatine.

- le Laser est à répéter 8 jours après sans la carboplatine

- A J28 reprendre un nouveau cycle avec Carbo + Laser

- Total de cycles : en fonction de la réponse

6. Modalités de la Radiothérapie :

Il est important qu'il n'y ait pas d'implant dans la cavité orbitaire

Irradiation orbitaire externe

Le volume cible est défini par les résultats de compte rendu anatomopathologique de l'énucléation. Il inclut dans la plupart des cas le reliquat tumoral s'il est visible, les parties molles de la cavité orbitaire, en portant une attention particulière au fond de l'orbite en cas d'envahissement du nerf optique.

Radiothérapie	Dose totale	Fractionnement**
Après énucléation	44 à 46 Gy	25 ou 23 fractions
Œil en place*	36 Gy pour le groupe REESE I-II 36-46 Gy pour le groupe REESE III-IV 44-46 Gy en cas de progression après chimiothérapie	Âge $\leq$ 1 an 1,8 Gy à l'isodose 85% Âge $>$ 1 an 2 Gy à l'isodose 85%
* Dans les cas de rétinoblastome avec œil en place REESE I, II, III les traitements locaux seront indiqués en premier ** 1 fraction par jour, 5 jours par semaine		

7. Définitions/ Classifications :

a. Classification Reese-Ellsworth

(DP : diamètre papillaire = 1,5 à 1,75 mm).

Groupe I : Très favorable

- a) Tumeur unique $\varnothing < 6$ mm / 4 DP
- b) Tumeurs multiples $\varnothing < 6$ mm:/ 4 DP En arrière de l'équateur

Groupe II : Favorable

- a) Tumeur unique $\varnothing 6$ à 15 mm / 4 -10 DP
- b) Tumeurs multiples $\varnothing 6$ à 15 mm / 4 -10 DP En arrière de l'équateur

Groupe III : Incertain

- a) Toutes lésions antérieures à l'équateur
- b) Tumeur unique $\varnothing > 15$ mm / > 10 DP, en arrière de l'équateur

Groupe IV : Défavorable

- a) Tumeurs multiples, certaines tumeurs > 15 mm / 10 DP
- b) Toutes lésions antérieures à l'ora serrata

Groupe V : Très défavorable

- a) Tumeurs massives – Infiltration de plus des 2 tiers de la surface rétinienne
- b) Essaimage vitréen (prolifération de la tumeur dans le vitré)

b. Classification IRC d'après Murphree: International Classification for intraocular retinoblastoma

Groupe A : très faible risque Tumeurs de moins de 3 mm Situées à plus de 3 mm de la foveola et 1.5 mm de la tête du nerf optique Pas d'essaimage sous rétinien Pas d'essaimage vitréen
Groupe B risque faible tumeurs supérieure ou égales à 3mm DSR inférieure à 5 mm autour de la tumeur Pas d'essaimage dans le vitré ou en sous rétinien
Groupe C : risque modéré Essaimage vitréen ou sous rétinien localisé DSR de plus de 5 mm de la base tumoral jusqu'à un quadrant
Groupe D : haut risque Essaimage vitréen massif (boules de neige) et/ou sous rétinien diffus et massif Décollement de rétine supérieur à un quadrant
Groupe E : très haut risque Globes sans potentiel visuel avec présence d'un ou plusieurs signes suivants : Hémorragie intra vitréenne massive Rétinoblastome infiltrant diffus Glaucome néo vasculaire Tumeur touchant le cristallin Tumeur en avant de la hyaloïde antérieure Phthise du globe Cellulite orbitaire aseptique

c. Facteurs Histo-pronostiques :

- **Risque élevé** si l'exérèse est microscopiquement incomplète :

Envahissement extrascléral ou de la tranche de section du nerf optique ou de ses gaines méningées ;

- **Risque faible :**

Si le nerf optique est indemne ou seulement atteint dans sa portion prélaminaire ou si l'envahissement choroïdien est absent ou minime (localisé, superficiel) ;

- **Risque moyen :**

S'il existe un envahissement rétrolaminaire du nerf optique, choroïdien massif ou du segment antérieur de l'œil.

d. Bilan d'extension à distance :

1. Indications :

- Rétinoblastome extra oculaire
- Rétinoblastome intra oculaire en présence de critères de risque de métastases élevés ou moyens

2. Bilan :

- PL à la recherche de blastes
- 2 Myélogrammes + 1 BOM + empreintes

XIII-Protocole HR-NBL-MA 2010:

**Protocole de traitement des Neuroblastomes
à Haut Risque**

XIII- Protocole HR-NBL-MA 2010 : Protocole de traitement des Neuroblastomes à haut risque

1. Recommandations générales :

- Dans le HR-NBL-MA 2010 du traitement du neuroblastome à haut risque, la radiothérapie est toujours indiquée sur le site de la tumeur primitive et les ganglions envahis. Les sites métastatiques actifs après la chimiothérapie intensive sont aussi irradiés.

- La radiothérapie doit être programmée après la chimiothérapie intensive par Busulfan / Melphalan et l'autogreffe de cellules souches pour le bras A et après les cures de maintenance pour le bras B.

2. Modalités de la radiothérapie :

a. Doses de radiothérapie

Site	Dose
Tumeur Primitive et ganglions envahis	21.6 Gy
Sites Métastatiques persistants après autogreffe	21.6 Gy

b. Fractionnement :

La dose de radiothérapie est fractionnée en 12 séances, 1,8 gy par séance et 5 séances par semaines

c. Définitions des volumes cibles sur la tumeur primitive :

- **Le gross tumor volume (GTV)** est habituellement le volume tumoral initial. Il est défini par l'imagerie avant l'intervention chirurgicale, il comprend la tumeur et les ganglions identifiés en per-opératoire. En cas de divergence entre l'imagerie et le constat peropératoire, le volume le plus important sera irradié.

- **Le clinical target volume (CTV) ou le Volume clinique cible (VCT)** est défini par le GTV avec une marge de 1,5 cm. Le VCT doit être adapté aux interfaces tissulaires où l'invasion/infiltration est peu probable.

- Lorsque la tumeur se développe dans une cavité telle que le poumon ou déplace un organe tel que le foie sans infiltration et si après une résection chirurgicale, l'organe réoccupe la cavité, celui-ci ne doit pas être inclus dans le GTV.

d. Volume cible pour les sites métastatiques:

- La radiothérapie n'est indiquée que sur les sites métastatiques actifs et persistants après la chimiothérapie intensive, autogreffe de cellules souches et chimiothérapie d'entretien.

- Le volume cible de planification pour les sites métastatiques est la zone de la tumeur résiduelle définie sur la scintigraphie MIBG, l'imagerie TDM ou IRM avec une marge de 2 cm.

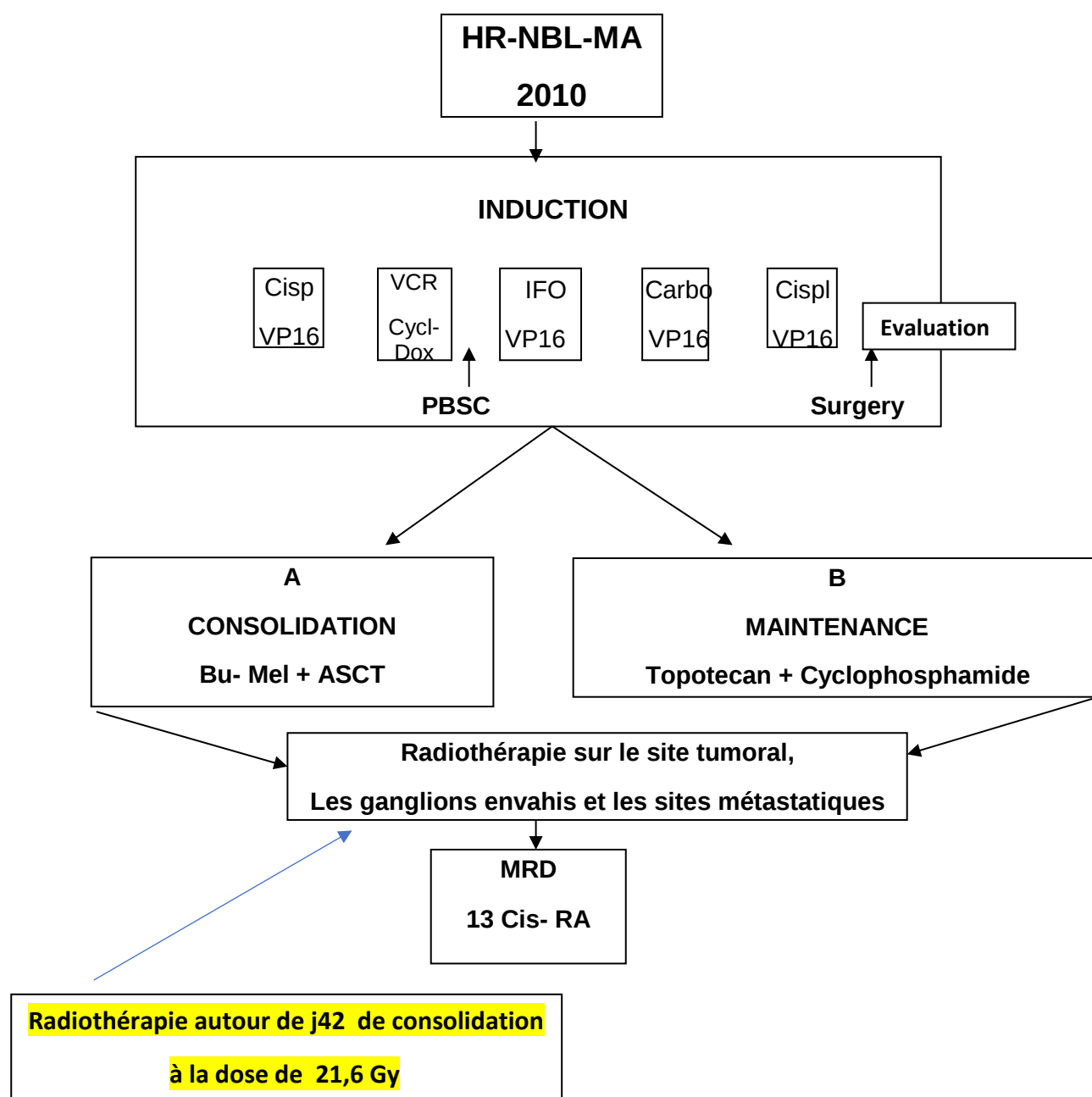
- En cas de divergence de volume entre les imageries, le volume le plus important sera irradié. Pour les métastases osseuses, la marge ne doit pas dépasser 2 cm à l'extérieur de l'os ou à travers un espace articulaire.

e. Cas de la cavité péritonéale :

- Lorsque toute la cavité péritonéale doit être irradiée, la VCT inclut toute la cavité péritonéale et s'étend du diaphragme jusqu'au fond du foramen obturé.

- Les doses tolérées doivent être respectées en protégeant le foie et les reins respectivement à 18 Gy et 14,4 Gy.

f. Schéma général du protocole :



g. Plan de traitement:

- **5 cures d'induction**
- **Chirurgie**
- **Bras A** : traitement de consolidation par Busulfan – Melphalan et perfusion de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe) si
 - N myc amplifié pour les tumeurs stades 2, 3, 4 et 4s
 - Tous les stades 4 > 18 mois en rémission complète ou en rémission partielle après l'induction
- **Bras B : Poursuite de la chimiothérapie → Topotecan + Cyclophosphamide (ou Refaire les quatre 1^{ère} cures d'induction en cas de non disponibilité du Topotecan)**
 - Pour les patients en rémission partielle en fin d'induction
 - Stade 3 > 18 mois sans amplification du N myc mais avec une histologie défavorable, une feritinémie élevée ou un taux de LDH élevé
 - Dans tous les cas où un prélèvement de cellules souches n'a pu être effectué
 - **Radiothérapie** : sur le site tumoral et les sites métastatiques.
 - **Traitement de la maladie résiduelle minimale (MRD)** :
Par l'acide 13-cis-rétinoïque 80 mg/m² per os de j1 à j14 6 cycles de 28 jours

3. Définitions / Classifications :

a. Définition des Neuroblastomes à Haut risque :

- Les patients âgés de moins de 18 mois avec une amplification du NMYC
- Les patients stade 3 âgés de plus de 18 mois avec une biologie défavorable.
- **Biologie défavorable** : Se définit par l'un de ces critères suivants
 - NMYC amplifié, ou - LDH > 750 U/L, ou
 - Ferritinémie >143 ng/ml ou - Index DNA <1 ou histologie défavorable

**b. Classification pathologique internationale des Neuroblastomes
(INPC):**

S'applique pour les tumeurs primaires non traitées

Age	Histologie favorable	Histologie défavorable
Quel que soit l'âge	- Ganglioneurome mature ou en maturation (stroma schwannien dominant) -Ganglioneuroblastome, mélangé (riche en stroma schwannien)	-Neuroblastome (pauvre en stroma schwannien) -Ganglioneuroblastome nodulaire de sous-type histologique indifférencié et quel que soit le MKI
< 18 mois	-Neuroblastome (pauvre en stroma schwannien) -Ganglioneuroblastome nodulaire sous-type peu différencié ou en voie de différenciation avec MKI bas ou intermédiaire	-Neuroblastome (pauvre en stroma schwannien) -Ganglioneuroblastome nodulaire avec sous-type histologique peu différencié ou en voie de différenciation et MKI haut
18 mois à 5 ans	-Neuroblastome (pauvre en stroma schwannien) -Ganglioneuroblastome nodulaire; sous-type en différenciation et MKI bas	-Neuroblastome (pauvre en stroma schwannien) -Ganglioneuroblastome nodulaire; peu différencié et quel que soit le MKI ou en voie de différenciation et MKI intermédiaire ou haut
≥ 5 ans		-Neuroblastome pauvre en stroma schwannien -Ganglioneuroblastome nodulaire; quel que soit le sous-type histologique et quel que soit le MKI
MKI = index de mitose - cariorrhéxie		

c. Classification ou Stades INSS (international neuroblastoma staging system) :

La stadification internationale INSS est dérivée de la classification d'Evans.

Neuroblastoma Staging System (Evans 1971)	International Neuroblastoma Staging System INSS
Stade I. tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine.	Stade 1. tumeur localisée, restreinte au site d'origine, excrèse macroscopiquement complète, avec ou sans résidu microscopique. Ganglions homolatéraux représentatifs histologiquement négatifs.
Stade II. tumeur s'étendant par contiguïté au delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux envahis.	Stade 2A. tumeur localisée avec excrèse macroscopiquement incomplète. Les ganglions représentatifs homo et controlatéraux non envahis Stade 2B. tumeur unilatérale avec excrèse complète ou macroscopiquement incomplète mais ganglions homolatéraux envahis. ganglions controlatéraux non envahis
Stade III. tumeur s'étendant par contiguïté au delà de l'organe ou de la structure d'origine, dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux ou bilatéraux envahis.	Stade 3. tumeur unilatérale non résectable dépassant la ligne médiane avec ou sans envahissement ganglionnaire régional tumeur unilatérale avec ganglions controlatéraux envahis tumeur avec envahissement ganglionnaire bilatéral.
Stade IV. Extension métastatique atteignant le squelette, la moelle osseuse, les tissus mous ou les ganglions lymphatiques à distance de la tumeur	Stade 4. Extension métastatique tumorale à des ganglions à distance, l'os, la moelle osseuse, le foie et/ou d'autres organes (exception des stades IVs)
Stade IV-s. Tumeur de stade I ou II avec métastases limitées au foie, à la peau ou à la moelle hématopoïétique (sans atteinte de l'os)	Stade IV-s. Tumeur de stade 1 ou 2 avec métastases limitées au foie, à la peau ou à la moelle hématopoïétique.

d. Indications Thérapeutiques sur les stades INSS et la Biologie:

Stade	Critères	indication
INSS 4	N MYC amplifié, quelque soit l'âge	Bras A
	N MYC non amplifié: tous les patients stades 4 âgés de plus de 18 mois (547 jours)	Bras A
	N MYC inconnu et LDH > 750 UI/l si stade 4 de 12 à 18mois	Bras B
INSS 3	NMYC amplifié, quelque soit l'âge	Bras A
	NMYC non amplifié > 18 mois avec un des 3 critères défavorables (LDH>750 U/L, Ferritine >143 ng/ml, ou histologie défavorable classification par INPC	Bras B
INSS 2 ou 4s	NMYC amplifié, quelque soit l'âge	Bras A
INSS 1, 2 ou 4s	tous les patients de plus de 18 mois qui progressent vers le stade 4 sans chimiothérapie préalable	Bras A

e. Liste des facteurs objectifs déterminés par l'imagerie au moment du diagnostic représentant un risque chirurgical : IDRF (image-defined risk factors)

Cou	Tumeur englobant l'artère carotide/ vertébrale ou la veine jugulaire interne
	Tumeur étendue à la base du crâne
	Charnière cervico-thoracique
	Tumeur envahissant les racines du plexus brachial
	Tumeur englobant les vaisseaux sous-clavier/vertébraux ou l'artère carotide interne
	Tumeur comprimant la trachée
Thorax	Tumeur englobant l'aorte ou ses branches principales
	Tumeur comprimant la trachée ou les bronches souches
	Tumeur du médiastin inférieur gauche, envahissant la jonction costo-vertébrale entre T9 et T12
	Epanchement pleural avec / sans cytologie positive
Charnière thoraco-abdominale	Tumeur englobant l'aorte ou la veine cave inférieur
Abdomen-pelvis	Tumeur infiltrant le pédicule portal
	Tumeur infiltrant les branches de l'artère mésentérique supérieure à la racine du mésentère
	Tumeur envahissant un ou deux pédicules rénaux
	Tumeur englobant les vaisseaux iliaques
	Tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique
	Ascite avec/ sans cytologie positive
Tumeur en sablier	avec symptôme de compression médullaire
Infiltration / envahissement des structures / organes adjacents	Péricarde, diaphragme, rein, foie, bloc duodéno-pancréatique, mésentère ou autre

f. International Neuroblastoma Risk Group Staging System: INRGSS (2009).

Système international de stadification préopératoire du neuroblastome basée sur la présence de facteurs de risques définis par l'imagerie (IDRF= image-defined risk factors) :

Stade L1

Tumeur loco- régionale sans envahissement au voisinage sans IRDF

Stade L2

Tumeur loco- régionale montrant des signes d'envahissement loco- régionale avec des IRDF (1 ou plusieurs facteurs de risque définis par l'imagerie).

Stade M

Présence de métastases à distance. A l'exception du stade MS.

Stade MS

Ce stade est réservé aux enfants de moins de 18 mois : Présence de métastases limitées à la peau, au foie et/ou à la moelle osseuse. Pas de métastases osseuses (la scintigraphie à la MIBG est négative au niveau de l'os).

XIV-Protocole RMS -2005 :

Protocole de Traitement des Rhabdomyosarcomes localisés non métastatiques

XIV-Protocole RMS -2005 : Protocole de traitement des Rhabdomyosarcomes (RMS) localisés non métastatiques

Dans le protocole RMS- 2005, Le traitement repose sur une chimiothérapie associée à de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, le contrôle local est la clé du traitement du RMS localisé.

1. Définition des Groupes de risque et indications thérapeutiques :

Groupe de risque	Groupe de traitement	histologie	Groupe IRS	Site*	Ganglions régionaux**	Taille tumeur et âge	Chimiothérapie 1 ère ligne	Radiothérapie
Bas risque	A	Favorable (Embryonnaire)	I	Tous	N0	Tumeur ≤ 5cm Et âge < 10ans (Favorable)	8 VA	Non
Risque standard	B	Favorable (Embryonnaire)	I	Tous	N0	Tumeur > 5cm Ou âge ≥ 10ans (Défavorable)	4 IVA + 5 VA	Non
	C	Favorable (Embryonnaire)	II, III	Favorable	N0	Tous V taille et âge	RP ou âge ≥ 10ans ou tm > 5cm 4 IVA + 5 VA RC et âge < 10 ans et tm ≤ 5 cm 9 IVA	Oui Non
	D	Favorable (Embryonnaire)	II, III	Défavorable	N0	Tumeur ≤ 5cm Et âge < 10ans (Favorable)	9 IVA	Oui
Haut risque	E	Favorable (Embryonnaire)	II, III	Défavorable	N0	Tumeur > 5cm Ou âge ≥ 10ans (Défavorable)	9 IVA puis Vinorelbine – Cyclophosphamide (Entretien x 6 mois)	Oui
	F	Favorable (Embryonnaire)	II, III	Tous	N1	Tous V taille et âge		Oui
	G	Défavorable (Alvéolaire)	I, II, III	Tous	N0	Tous V taille et âge		Oui
Très haut risque	H	Défavorable (Alvéolaire)	I, II, III	Tous	N1	Tous V taille et âge	4 IVADo + 5 IVA Vinorelbine- Cyclophosphamide (Entretien x 12 mois)	Oui

2. Schéma général du protocole RMS 2005 selon les groupes de risque :

Groupe A → 8 cures VA. Pas de traitement local. Si ré-excision → à faire avant toute chimiothérapie. Durée totale du traitement = 22 semaines

	V	V	V	V			V	V	V	V			V	V	V	V		V	V	V	V	
	A			A			A			A			A			A		A			A	
Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Cycle no.	1			2			3			4			5			6			7			8

Groupe B → 4 IVA + 5 VA. Durée totale du traitement = 25 semaines. Ces patients sont en Rémission complète après la chirurgie initiale. Ils ne recevront pas de traitement local (pas de 2^{ème} look chirurgical, pas de radiothérapie).

***Sites favorables** : orbite, tumeurs tête et cou non para- méningées, tumeurs paratesticulaires, tumeurs du vagin et de l'utérus

Sites défavorables : tumeurs tête et cou para- méningées, tumeurs vésico- prostatiques, tumeurs des membres et "autres"

****N0**: absence de ganglions régionaux, **N1**: présence de ganglions régionaux (1er relai en accord avec le site, histologie non obligatoire)

Chirurgie	I V V V A	I V V V A	I V A	I V A	V A	V A	V A	V A	V A
Semaines	1 2 3	4 5 6	7	10	13	16	19	22	25

Groupe C → 4 IVA + 5VA + radiothérapie si RP ou âge ≥ 10 ans ou tumeur $> 5\text{cm}$

→ 9 IVA si RC et âge < 10 ans et tumeur $\leq 5\text{cm}$

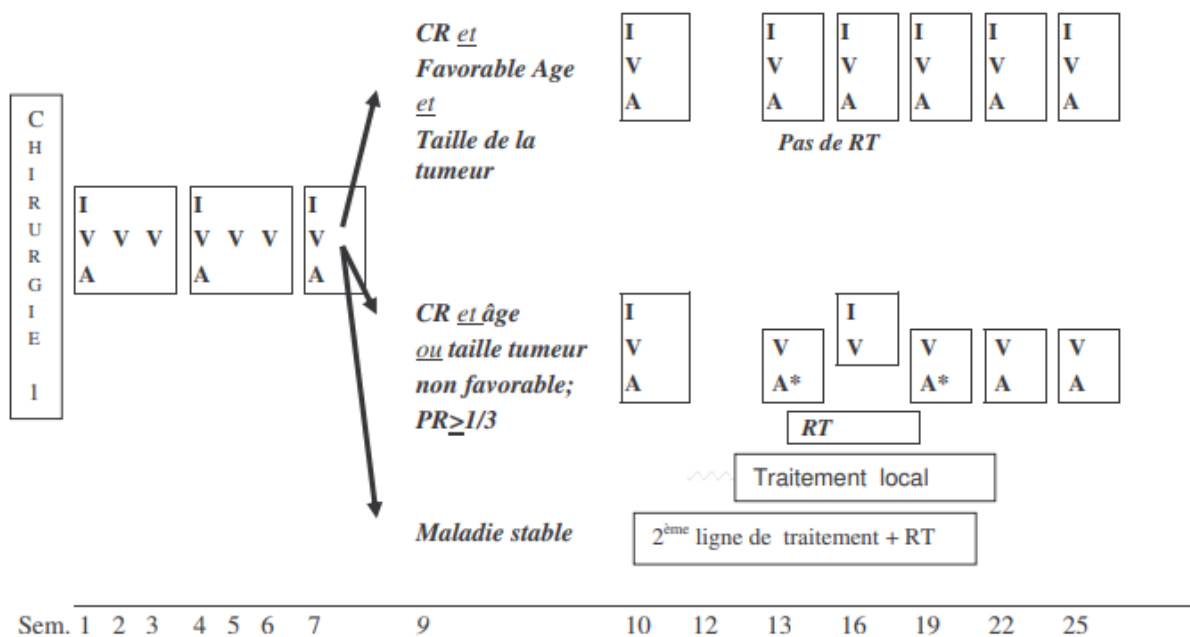
3 IVA → Evaluation à S9 pour la décision thérapeutique à S12 puis :

Situation 1 : Rémission complète et âge < 10 ans et tumeur $\leq 5\text{cm}$ au diagnostic → 6 cures IVA supplémentaires (pas de radiothérapie) → 9 IVA au total

Situation 2 : Rémission complète et âge ≥ 10 ans ou tumeur $> 5\text{cm}$ au diagnostic ou réduction du volume de la tumeur $\geq 33\%$ → 1 cure IVA puis radiothérapie et 5 cures VA (IV en cours de radiothérapie). Au total : 4 IVA + 5 VA

Situation 3 : maladie stable (réduction du volume tumoral $< 33\%$) → chimio 2^{ème} ligne et radiothérapie

Dans le groupe C, la chirurgie secondaire n'est pas nécessaire s'il n'y a pas de tumeur radiologiquement visible (le résultat histologique ne modifie pas la chimiothérapie, même si le résidu est viable)

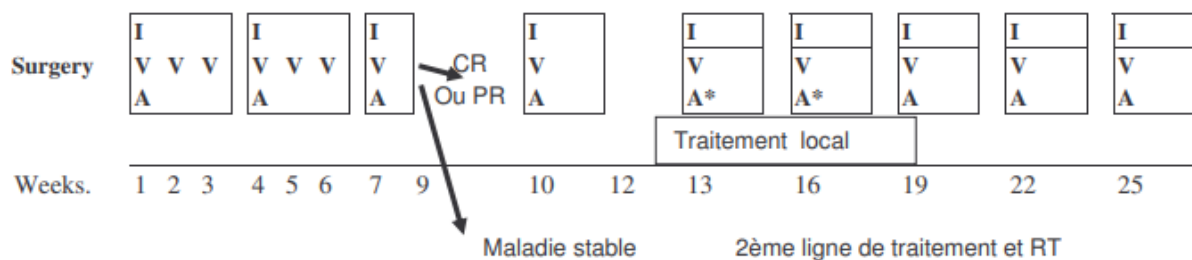


Groupe D → 9 IVA + radiothérapie

3 IVA → Evaluation à S9 pour la décision thérapeutique à S12

Situation 1 : rémission complète ou réduction du volume de la tumeur $\geq 33\%$ → 4^{ème} IVA puis traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie)

Situation 2 : maladie stable (réduction du volume tumoral $< 33\%$) → chimio 2^{ème} ligne et radiothérapie +/- chirurgie.



Groupes E, F, G (Haut Risque) → 9 IVA + Radiothérapie + Entretien

3 IVA → Evaluation à S9 pour la décision thérapeutique à S12

Situation 1: réduction du volume de la tumeur $\geq 33\%$ → 4^{ème} IVA puis Traitement local (Chirurgie + Radiothérapie) à S13 et 5 cures IVA

Evaluation après 9^{ème} cure → traitement d'entretien

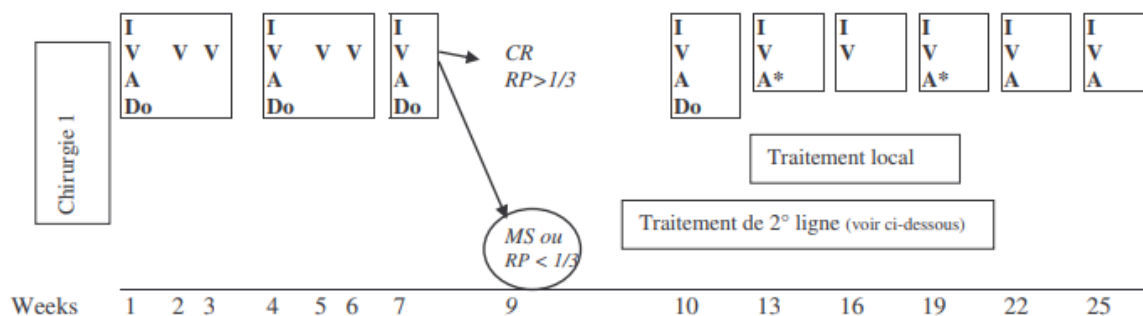
Situation 2 : maladie est stable (réduction du volume tumoral $< 33\%$) → chimio 2^{ème} ligne (carboplatine- adriamycine)

NB : dans les groupes haut risque (E,F,G), il persiste des situations dans lesquelles l'omission de la radiothérapie doit être discutée, en particulier chez les enfants très jeunes pour lesquels une chirurgie complète secondaire a pu être réalisée et les patients en réponse complète après chimiothérapie et pour lesquels les séquelles de la radiothérapie sont considérées comme inacceptables. Ces situations exceptionnelles doivent être discutées au cas par cas.

Groupe H → 3 IVADo → évaluation à S9 pour la décision thérapeutique à S12

Situation 1 : Réduction du volume de la tumeur $\geq 33\%$ → 4^{ème} cure IVADo puis Traitement local (chirurgie +/- radiothérapie) à S13 puis 5 cures IVA. (au total : 4IVADO + 5 IVA)

Situation 2 : Réduction du volume tumoral $< 33\%$ → chimio 2^{ème} ligne (carbo- adria) et radiothérapie.



3. Recommandations relatives à la radiothérapie dans le protocole RMS -2005 :

a. Volumes cibles

a) Pour la Tumeur primitive

1. Le « **gross tumor volume** » (GTV) est habituellement le volume initial à l'exception des tumeurs intrathoraciques, abdominales ou pelviennes. L'imagerie initiale avec contraste est l'examen de référence pour la planification de la radiothérapie.

2. Le « **clinical target volume** », **volume clinique cible (CTV)** est défini comme le GTV + 1 cm (à l'exception des membres: 2 cm dans la direction longitudinale)

3. Le « **planning target volume** » (PTV) est défini comme le CTV + 1 cm (à l'exception de la paroi thoracique : 2 cm). Pour les tumeurs des orbites, l'ensemble de la cavité doit être incluse dans le PTV et recevoir 41.4 grays.

4. De plus, les cicatrices de la biopsie ou de la chirurgie initiale ou secondaire, les trajets de drainages et tous les tissus possiblement « contaminés » par des cellules tumorales doivent être inclus dans le « CTV ».

5. Pour les patients recevant 50.4 grays, le PTV est réduit de 1 cm après 41.4 grays. Pour les orbites, le PTV réduit est la tumeur initiale + 1 cm.

6. Pour les patients recevant une surimpression après 50.4 grays, le PTV pour la surimpression est le volume résiduel après chimiothérapie et avant radiothérapie.

7. Pour les enfants en cours de croissance, les gradients de doses à travers une épiphyse sont à éviter. L'épiphyse dans son entier doit être incluse ou exclue du volume irradié. Il en est de même pour les vertèbres pour éviter les scolioses.

En résumé : le PTV est le volume initial + 2 cm excepté pour les membres ou la paroi thoracique (+3 cm) à **41.4 grays**. Les zones contaminées, les cicatrices doivent être incluses dans le PTV. Si une dose de 51.4 grays est nécessaire, le PTV est réduit de 1 cm après 41.4 grays.

b) Pour les Ganglions :

Une dose de **41.4 grays** est délivrée sur le territoire ganglionnaire en entier (creux axillaire, creux inguinal, ganglions lombo-aortiques). Quand cela a pour conséquence un champ très large, il est possible de n'inclure que les ganglions atteints avec une marge de sécurité de 3 cm. Une surimpression de 9 grays est délivrée aux ganglions encore pathologiques au moment de la radiothérapie. Une marge de sécurité de 2 cm doit être utilisée dans l'estimation du PTV de cette surimpression. Si possible le trajet de drainage des ganglions lymphatiques entre la tumeur primitive et les ganglions doivent être inclus dans le champ. Si cela n'est pas possible, deux champs de radiothérapie non jointifs sont utilisés.

b. Doses de radiothérapie sur la tumeur primitive en fonction de la chirurgie initiale, de l'histologie, de la réponse à la chimiothérapie et de la chirurgie secondaire.

Chirurgie initiale Groupe IRS	RMS embryonnaire	RMS alvéolaire
I	Pas de RT	41.4 Gy
IIa	41.4 Gy	41.4 Gy
IIb et II c	Pas de radiothérapie si la tumeur a été complètement réséquée au diagnostic	41.4 Gy
Groupe III suivi de:		
Chirurgie secondaire complète	36 Gy (bonne réponse clinique régression > 66 % du volume initial) 41.4 Gy (mauvaise réponse clinique → régression < 66 % du volume initial)	41.4 Gy
Chirurgie secondaire incomplète	50.4 Gy	50.4 Gy
Réponse complète à la chimiothérapie sans chirurgie secondaire	41.4 Gy	50.4 Gy
Réponse incomplète à la chimiothérapie sans chirurgie secondaire	50.4 Gy (+ surimpression 5.4)	50.4 Gy

c. Doses de radiothérapie aux ganglions en fonction de la chirurgie initiale et de la réponse à la chimiothérapie.

Situation	RMS embryonnaire ou alvéolaire
Pas de ganglion clinique ni histologique	Pas de Radiothérapie
Ganglions cliniques ou histologiques Rémission complète avant RT	41.4 Gy
Ganglions cliniques ou histologiques Rémission incomplète avant RT	50.4 Gy

d. Moment de la radiothérapie :

L'éventualité d'une chirurgie secondaire doit être envisagée avant le début de la radiothérapie. Chez les patients sans chirurgie secondaire, la radiothérapie doit démarrer **à la semaine 12**, en même temps que la 5^{ème} cure de chimiothérapie qui ne comporte pas d'adriamycine. Après une chirurgie secondaire, la radiothérapie doit démarrer **dans les 21 jours suivants la chirurgie** sauf complication post-opératoire.

e. Fractionnement :

Lors d'une irradiation conventionnelle le fractionnement recommandé est de 1.8 Gy par fraction, à l'exception des grands volumes au niveau de l'abdomen, du pelvis ou des poumons où la dose n'excédera pas 1,6 Gys. La dose est délivrée en 5 séances hebdomadaires. De même, chez les enfants de moins de 3 ans, des fractions de 1,6 Gys peuvent être utilisées. Si le traitement est interrompu pendant une courte durée, deux fractions par jour à un intervalle de 6 heures seront données ensuite pour permettre la réalisation de la radiothérapie sur une période de temps comparable à un traitement ininterrompu.

f. Chimiothérapie pendant la radiothérapie :

- La chimiothérapie pendant la radiothérapie ne doit pas comporter d'adriamycine. Le protocole prévoyant le début de la radiothérapie au moment de la 5^{ème} cure de chimiothérapie,

les patients devraient avoir reçu à cette date les 4 cures d'IVADo. L'actinomycine peut être donnée au tout début de radiothérapie (semaine 13) mais doit être évitée pour les cures suivantes données pendant la radiothérapie. Sa reprise à la semaine 19 dépend de la tolérance de la radiothérapie. Si un grand volume de poumon, de moelle épinière ou d'intestin est prévu faire attention même avec le premier actinomycine. Si prévu trop proche de la radiothérapie préféré un IV (ifosfamide- vincristine)à un VA (vincristine- actinomycine).

- L'administration simultanée de radiothérapie et d'actinomycine n'est possible que sur les tumeurs des membres. L'actinomycine doit être évitée pendant la radiothérapie du tronc et de la tête ou du cou.

g. Modification de la radiothérapie en fonction de l'âge :

- **Entre 1 an et 3 ans** : la radiothérapie n'est délivrée qu'en cas de réponse incomplète à la chimiothérapie et en l'absence d'une chirurgie complète possible sauf dans les tumeurs para méningées qui devront recevoir de la radiothérapie. Les doses sont celles indiquées plus haut. Si les séquelles attendues sont considérées comme inacceptables, une réduction de la dose peut se discuter.

- **Pour les enfants de moins de 1 an** : il s'agit de cas très particuliers nécessitant des discussions individuelles.

h. Recommandations en fonction des sites :

1- Les tumeurs para méningées :

La radiothérapie est toujours nécessaire chez les patients de plus de 3 ans et doit être donnée à la **semaine 13** quelle que soit la réponse tumorale. Il n'existe pas d'indication à l'irradiation systématique de l'ensemble des méninges ou du cerveau, encore moins de la totalité du système nerveux central. En l'absence d'atteinte de la base du crâne, le volume du système nerveux central irradié est celui inclus dans le champ pour couvrir la tumeur primitive (exemple: nasopharynx ou tumeur para- spinale)

- S'il existe une atteinte de la base du crâne, le volume cible (PTV) inclut le volume tumoral initial + 2 cm et l'étage de la base du crâne atteint.

- S'il existe une extension intracrânienne, le volume cible (PTV) inclut la composante intracrânienne résiduelle lors de l'imagerie réalisée avant la radiothérapie avec une marge de sécurité de 2 cm.

- En cas d'atteinte ganglionnaire, l'irradiation est le plus souvent réalisée par des champs opposés couvrant les aires ganglionnaires cervicales bilatérales et parfois les ganglions sus-claviculaires.

2- Les tumeurs de la tête et du cou non para méningées

L'irradiation est le plus souvent réalisée par des champs opposés. En cas d'atteinte ganglionnaire les champs incluent les aires ganglionnaires cervicales bilatérales et parfois les ganglions sus-claviculaires. La moelle doit être protégée à la dose de 36 grays.

c) L'Orbite :

Parmi les tumeurs de l'orbite, seules les tumeurs alvéolaires ou avec une atteinte ganglionnaire sont des tumeurs de haut risque traitées dans ce protocole et qui doivent être irradiées systématiquement.

3- Les Membres

Les tissus possiblement « contaminés » pendant la chirurgie, les cicatrices et les trajets de drainages et tous les tissus par des cellules tumorales doivent être inclus dans le « PTV ». La radiothérapie circonférentielle doit être évitée pour éviter une fibrose constrictive et un lymphœdème. Les gradients de doses à travers une épiphyse sont à éviter. L'épiphyse dans son entier doit être incluse ou exclue du volume irradié.

4- Vessie et prostate :

Il peut y avoir une indication à déplacer les gonades hors du champ de radiothérapie (transposition des ovaires). Ces tumeurs sont souvent de bonnes indications pour une curiethérapie soit comme une surimpression d'une irradiation aux photons soit comme irradiation exclusive. Ces techniques doivent être discutées au cas par cas, dès le diagnostic.

5- Les Tumeurs para testiculaires :

L'indication d'une irradiation est tout à fait exceptionnelle dans cette localisation et ne se discuterait que dans l'éventualité d'une chirurgie initiale ou secondaire incomplète avec une nouvelle chirurgie impossible. Le testicule controlatéral doit si possible être exclu du champ par orchidopexie.

6- Le Vagin :

Les RMS embryonnaires du vagin en rémission complète par chimiothérapie ne sont pas irradiés.

En cas de nécessité d'irradiation (réponse incomplète à la chimiothérapie ou RMS alvéolaire), c'est une bonne indication pour une curiethérapie après transposition ovarienne et doivent être discutées dès le diagnostic.

7- Abdomen, rétropéritoine, pelvis :

L'irradiation du volume tumoral initial, souvent volumineux dans ces sites, peut entraîner l'irradiation de viscères. Les structures abdominales rendent souvent difficile la radiothérapie aux doses recommandées ci-dessus. Les doses de tolérance du foie et des 2 reins doivent être respectées. La décision de traiter le volume initial ou le volume résiduel après chimiothérapie doit être discutée entre radiothérapeutes et radiologues.

Des interventions chirurgicales visant à déplacer certains organes et à améliorer la tolérance de l'irradiation devront être discutées avec le chirurgien pour toutes localisations abdominales ou pelviennes. Il s'agira selon les cas de repositionnement des ovaires ou de la mise en place de prothèses temporaires pour refouler la vessie et/ou le grêle. En cas d'irradiation pelvienne, des clichés pris lors de la simulation permettent de déterminer s'il est préférable de faire des séances de radiothérapie vessie vide ou vessie pleine pour diminuer l'irradiation de celle-ci. Afin d'éviter les scolioses chez les enfants en cours de croissance, les corps vertébraux doivent être irradiés de façon symétrique.

8- La Paroi thoracique :

Les doses et volumes de radiothérapie sont décrits plus haut. Irradier le volume tumoral initial peut signifier l'irradiation de volumes très importants. La décision de traiter le volume initial ou le volume résiduel après chimiothérapie doit être discutée entre radiothérapeutes et radiologues. L'irradiation de l'hémi-thorax n'est réalisée qu'en cas d'épanchement pleural ou de contamination pleurale lors de la chirurgie. Les formes avec épanchements pleuraux sont traités dans le protocole des patients métastatiques (exclus du protocole RMS 2005).

4. Définitions/ Classifications :

a. Classification TNM de la SIOP pour les tumeurs des parties molles (Stade clinique, pré-chirurgical)

- **T** (tumeur) : examen clinique et radiologique de la région anatomique concernée
- **N** (ganglions): examen clinique et/ou radiologique + cytologie ou biopsie
- **M** (métastase): examen clinique, radiologique et scintigraphique, évaluation de la moelle osseuse Ganglions loco-régionaux

Si les données ne sont pas disponibles, les symboles Tx, Nx et Mx seront utilisées.

Les ganglions loco-régionaux (= Stade III) sont définis comme les premiers relais ganglionnaires satellites de la tumeur primitive:

- Tête et cou: ganglions cervicaux et sus-claviculaires
- Orbite : ganglions pré-auriculaires
- Abdomen et pelvis : ganglions sous-diaphragmatiques, intra-abdominaux ou iliaques selon le site de la tumeur (exemple: pour les tumeurs vesicoprostatiques les ganglions iliaques sont les ganglions régionaux et les ganglions para-aortiques sont les deuxièmes relais)
- T. paratesticulaires : ganglions para-aortiques parfois ganglions inguinaux
- Membres inférieurs : ganglions poplités et inguinaux
- Membres supérieurs : ganglions épitrochléens et axillaires

En cas de tumeur unilatérale, tous les ganglions contro-latéraux envahis sont considérés comme des métastases (en dehors des localisations de la tête et du cou). L'atteinte des deuxièmes relais ganglionnaires est un stade IV. En cas de doute, le patient doit être sur-traité.

T = Tumeur	
T0	Pas de tumeur identifiée
T1	Tumeur confinée à l'organe d'origine T1a Tumeur de 5 cm ou moins dans sa plus grande dimension T1 b Tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur intéressant un ou plus d'un organe ou tissu contigu à la tumeur d'origine ou associé à un épanchement malin, ou intéressant plusieurs sites du même organe T2a Tumeur de 5 cm ou moins dans sa plus grande dimension T2 b Tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension
TX	Les données sur la tumeur primitive ne sont pas disponibles
NB :	Plus d'une tumeur est considérée comme une métastase
N = Ganglions loco-régionaux	
N0	Absence de ganglions loco-régionaux
N1	Existence de ganglions loco-régionaux
NX	Pas de données sur les ganglions loco-régionaux
M = Métastases à distance	
M0	Absence de métastases
M1	Existence de métastases
MX	Pas de données sur les métastases

b. Définition des groupes IRS (post –chirurgicaux ou post biopsie) :

Classification IRS de la SIOP des tumeurs des parties molles

1- Exérèse R0 = microscopiquement complète = résection radicale : Ceci correspond au groupe IRS I pour les patients opérés au diagnostic

- Exérèse large: Si exérèse en bloc passant en tissu sain. Si la tumeur atteint plus d'un compartiment anatomique, la résection peut inclure le compartiment musculaire adjacent ou les structures vasculo-nerveuses de voisinage qui devront être immédiatement reconstruites.

- Exérèse compartimentale : la tumeur est enlevée en bloc avec tout le compartiment musculaire anatomique.

2- Exérèse R1 = microscopiquement incomplète = résection marginale :

Ceci correspond au groupe IRS II pour les patients opérés au diagnostic:

- L'exérèse passe dans la zone réactive ou dans la pseudocapsule ou il existe un résidu microscopique.

- Chirurgie contaminée = rupture tumorale accidentelle : une radiothérapie complémentaire est le plus souvent nécessaire.

3- Exérèse R2 = macroscopiquement incomplète = résection intralésionnelle : Ceci correspond au groupe IRS III pour les patients opérés au diagnostic :

Il existe un résidu macroscopique. Par extension les simples biopsies correspondent à un IRS III (R2).

IRS I		Tumeur localisée, exérèse microscopiquement complète Absence de ganglion loco-régionaux
IRS II	IIa	Tumeur localisée, sans ganglions, résidu micro post-op, pas de résidu macro
	IIb	Tumeur avec ganglions loco-régionaux, exérèse complète
	IIc	Tumeur avec ganglions loco-régionaux, résidu micro, pas de résidu macro
IRS III		Tumeur avec résidu macroscopique ou biopsie seule
IRS IV		Existence de métastases

XV-Protocole BEC-UCNT :

Protocole de Traitement du Carcinome Indifférencié du Nasopharynx

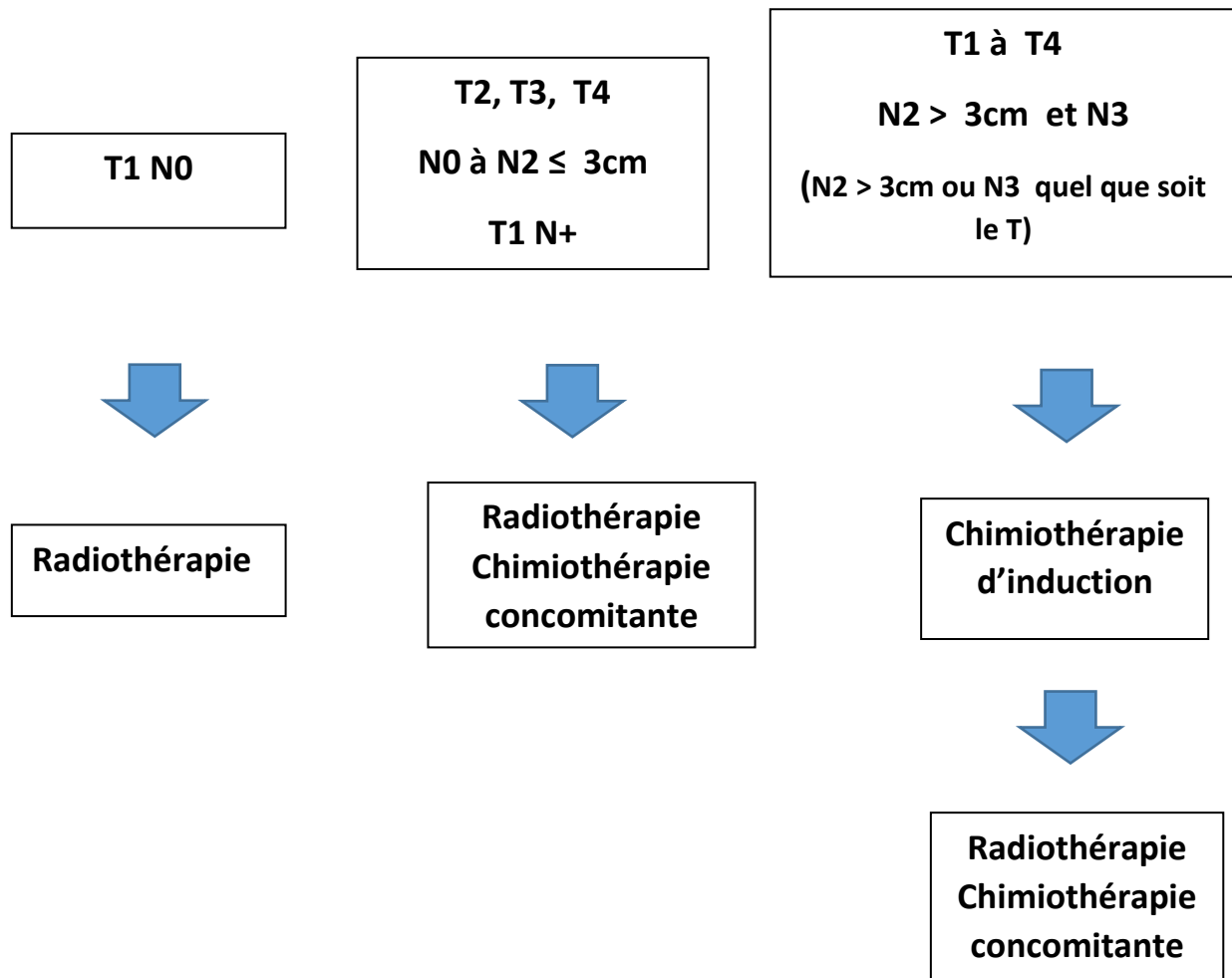
(UCNT = undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal)

XV- Protocole BEC-UCNT : Protocole de traitement du carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT= *undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal*)

1. Recommandations générales :

- Le traitement de l'UCNT chez l'enfant repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie
- La Radiothérapie reste le traitement loco-régional de référence du fait de la localisation anatomique profonde du cavum. Elle est toujours indiquée quel que soit le stade.
- Les techniques actuelles de radiothérapie (modulation d'intensité, radiothérapie conformationnelle) permettent un meilleur contrôle tumoral tout en limitant la morbidité.
- La dose de radiothérapie est de 65 à 70 Gy en fractionnement de 1,8 Gy dans le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy dans les volumes prophylactiques
- L'irradiation externe est délivrée sur le site tumoral incluant la base du crâne et les aires ganglionnaires cervicales bilatérales.
- Chez l'enfant, le but de la chimiothérapie initiale est de :
 - Traiter les micro-métastases
 - Améliorer les conditions de la radiothérapie (Diminuer les cervicalgies et la raideur cervicale et permettre un meilleur positionnement de l'enfant lors de l'irradiation)
 - Réduire les volumes d'irradiation par la réduction du volume tumoral
- L'UCNT n'est pas une tumeur chirurgicale. La chirurgie concerne la biopsie exérèse d'une adénopathie au diagnostic ou l'exérèse des reliquats ganglionnaires persistant plus de 2 mois après la fin de l'irradiation. (à discuter en RCP)

2. Schéma général du protocole :



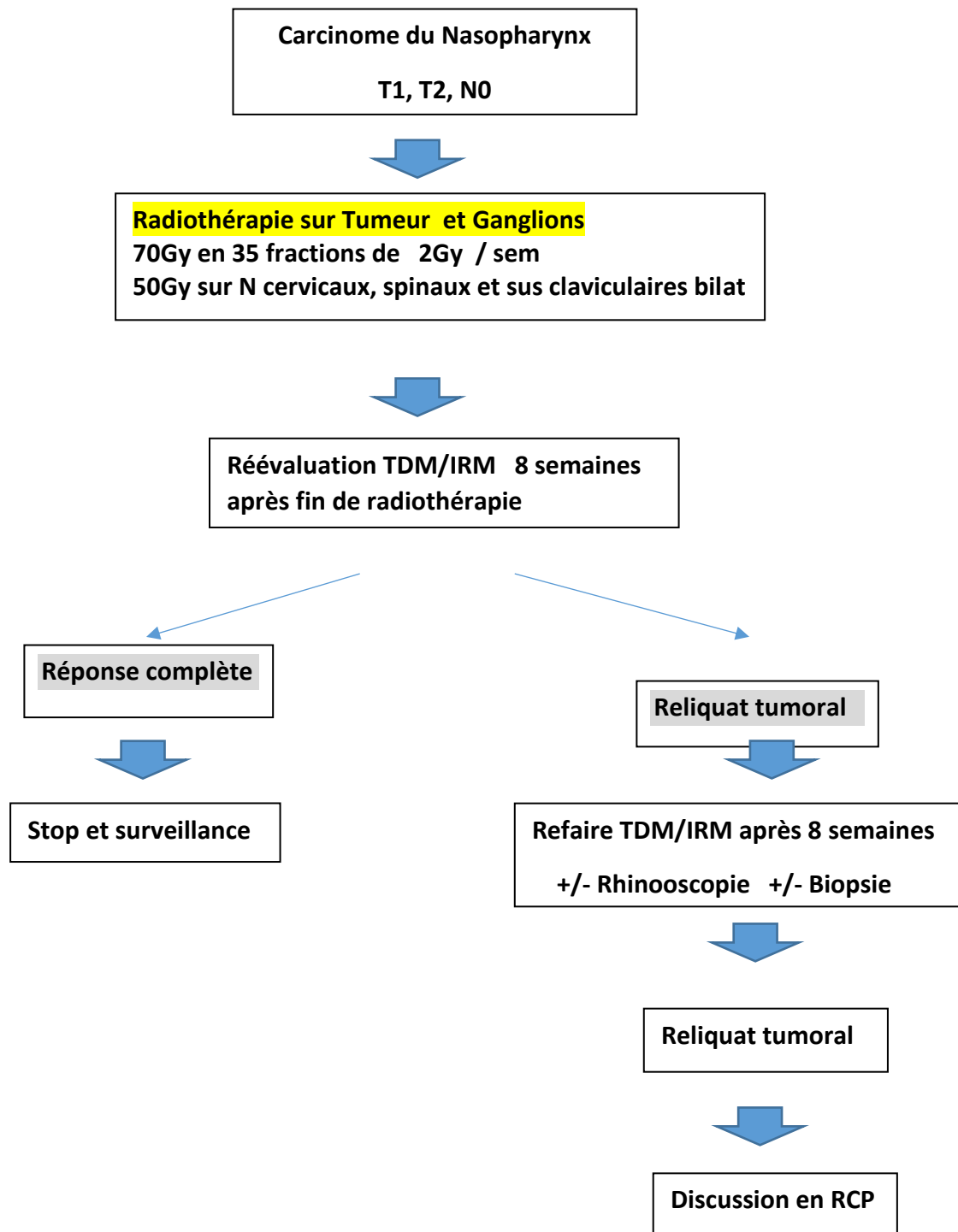
✓ Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie :

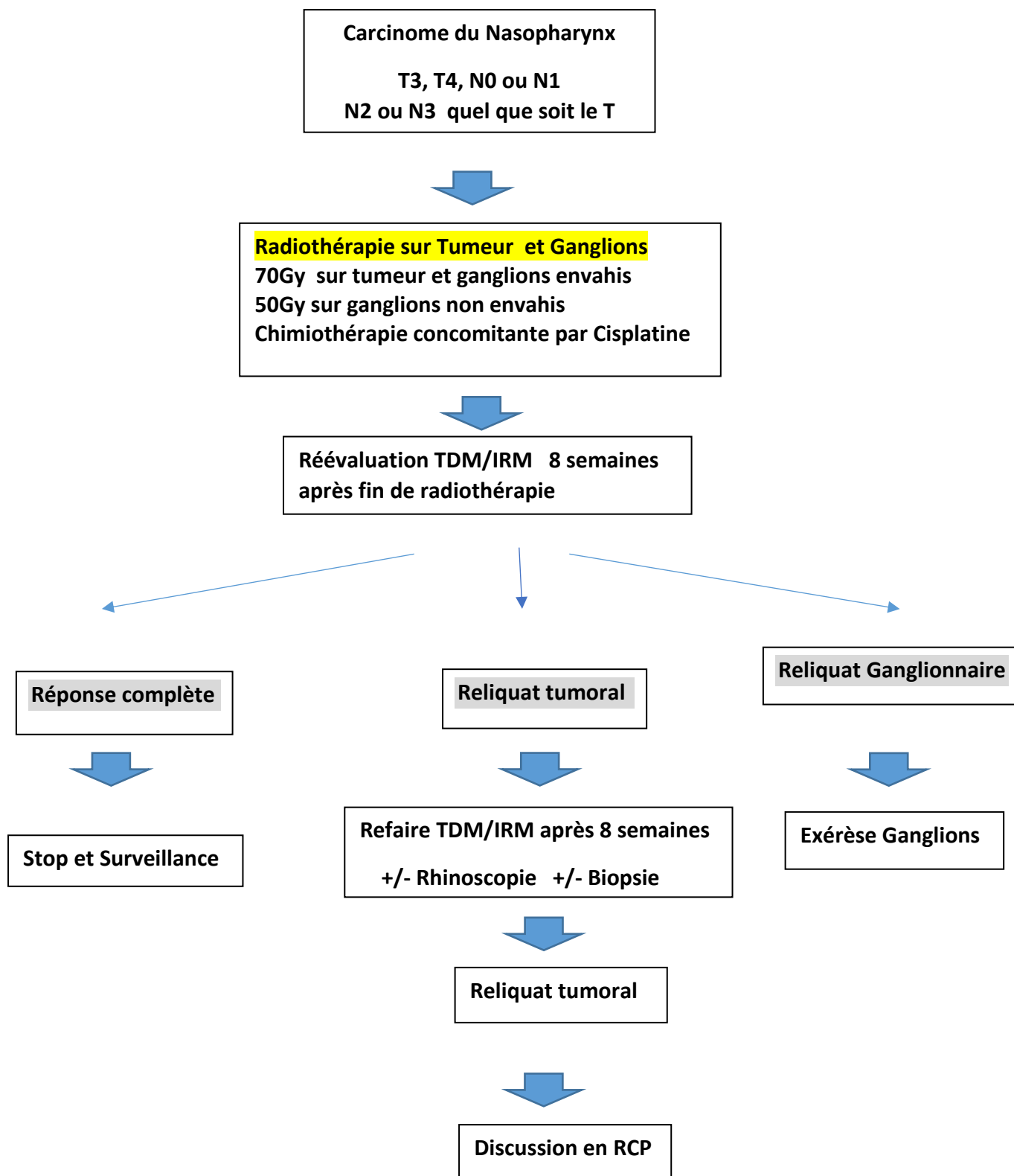
○ Cisplatine 100 mg/m²/j j1, j22, j43 ou Cisplatine 40 mg/m² / semaine

✓ Chimiothérapie d'induction :

3 Cures BEC (bléomycine, épiadriamycine, cisplatine) à 21 jours d'intervalle.

3. Stratégie de surveillance après le traitement





4. Définitions/ Classifications :

a. Classification TNM (Tumor – Nodes - Metastases) des carcinomes du nasopharynx : Version UICC - 2009 (7^{ème} édition)

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée	
T0	Pas de tumeur décelable	
Tis	Carcinome <i>in situ</i>	
T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale	
T2	Tumeur avec extension parapharyngée	
T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus maxillaires	
T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse sous-temporale/espace masticateur	
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées	
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique	
N1	Atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
N2	Atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
N3	Adénopathie(s) métastatique(s) :	
	N3a	>6 cm
	N3b	au niveau du creux sus-claviculaire
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

b. Stades en fonction de la Classification TNM :

	Stade 0	Tis, N0, M0
	Stade I	T1, N0, M0
Stade II	Stade II A	T2a, N0, M0
	Stade II B	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T2a, N1, M0 T2b, N0, M0 T2b, N1, M0
	Stade III	T1, N2, M0 T2a, N2, M0 T2b, N2, M0 T3, N0, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Stade IV	Stade IVA	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
	Stade IVB	tout T, N3, M0
	Stade IVC	tout T, tout N, M1

c. Classification OMS des carcinomes du cavum :

Type 1 : Carcinome épidermoïde kératinisant

Type 2 : Carcinome épidermoïde non kératinisant

Type 3 : Carcinome indifférencié de type naso-pharyngé (UCNT)

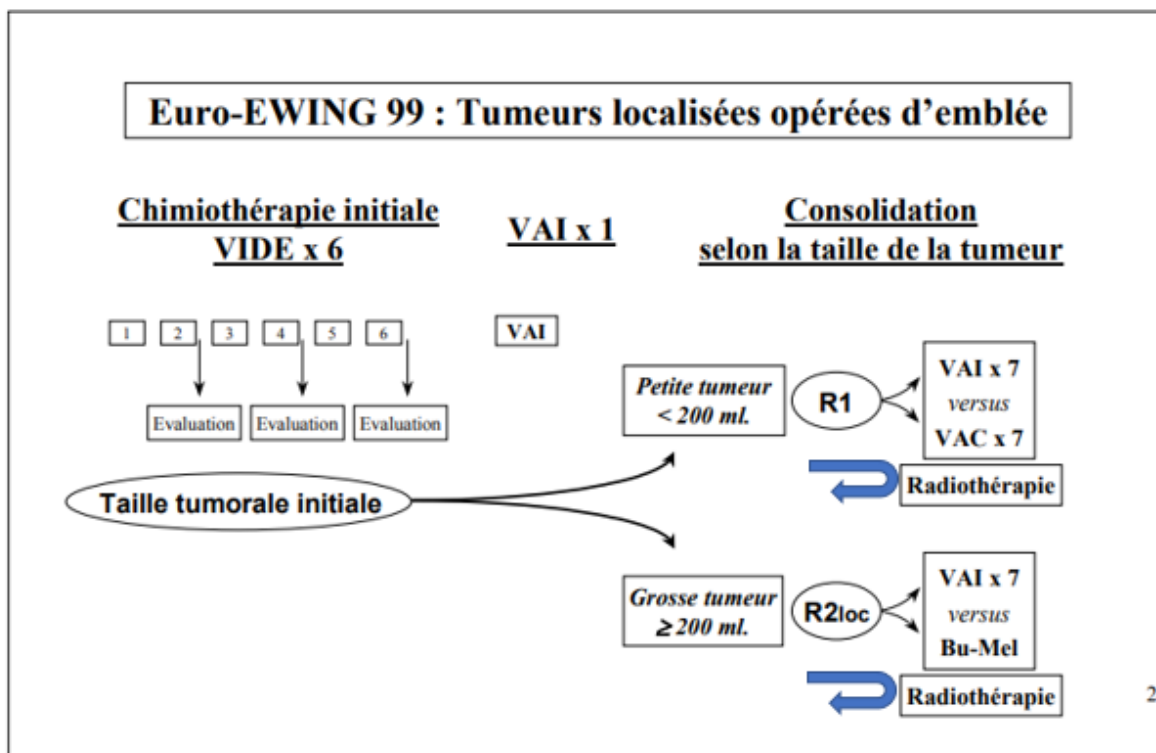
XVI-Protocole Euro-E.W.I.N.G 99 / V8-2003:
Protocole de traitement des Tumeurs d'Ewing

XVI- Protocole Euro-E.W.I.N.G 99 / V8- 2003: Protocole de traitement des Tumeurs d'Ewing

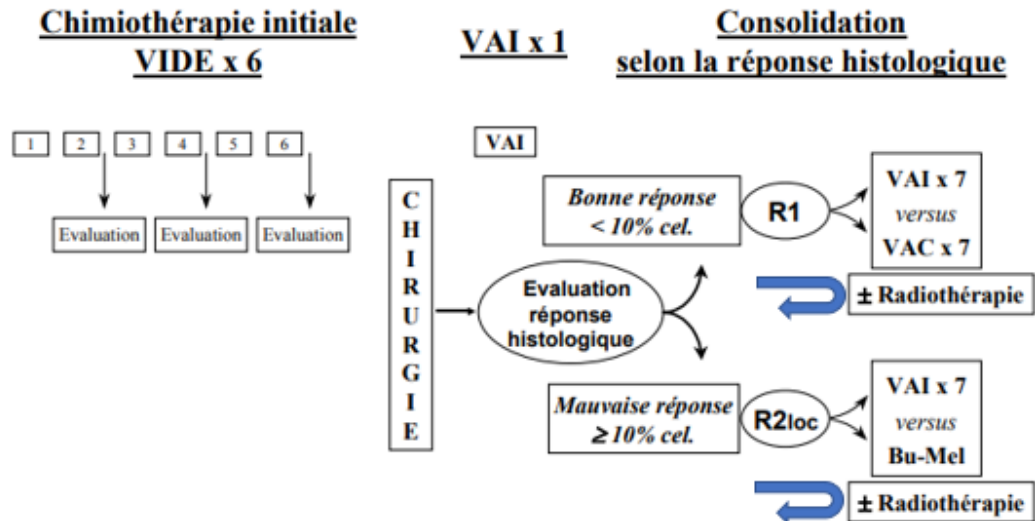
1. Recommandations générales :

- Dans le protocole Euro- EWING 99-V8-2003, la radiothérapie est planifiée dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale. Elle entraîne des adaptations de la chimiothérapie et est souvent complémentaire de la chirurgie.

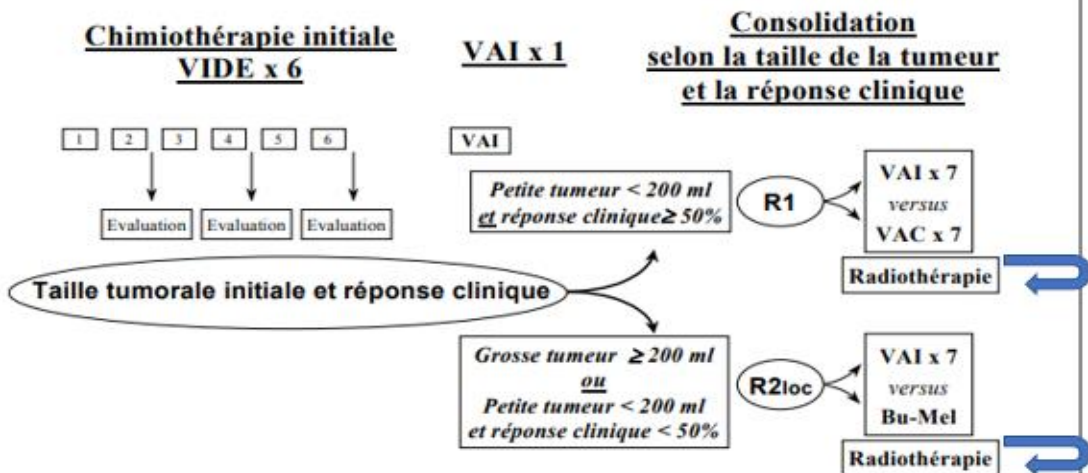
2. Schéma général du protocole Euro- EWING 99- V8- 2003 :



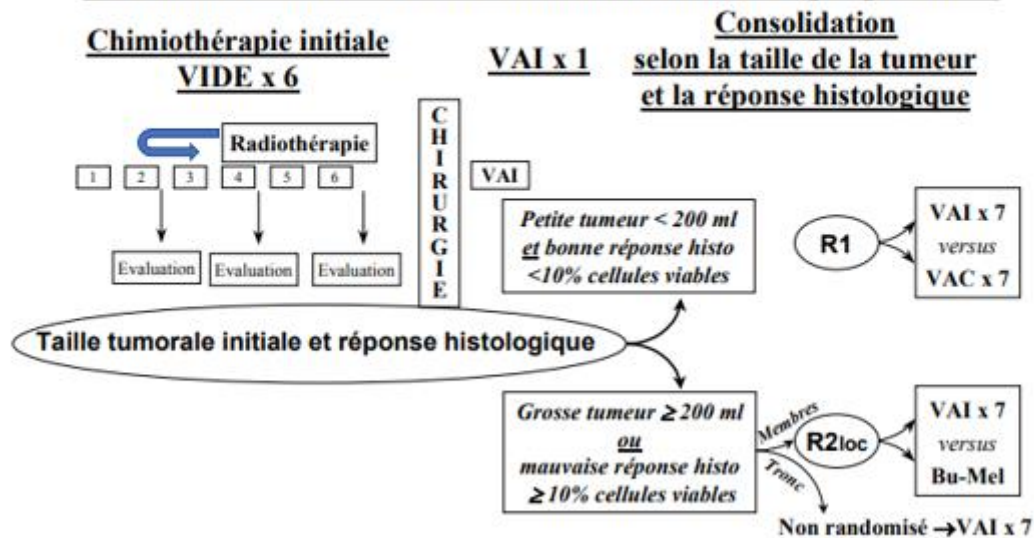
Euro-EWING 99 : Tumeurs localisées opérables



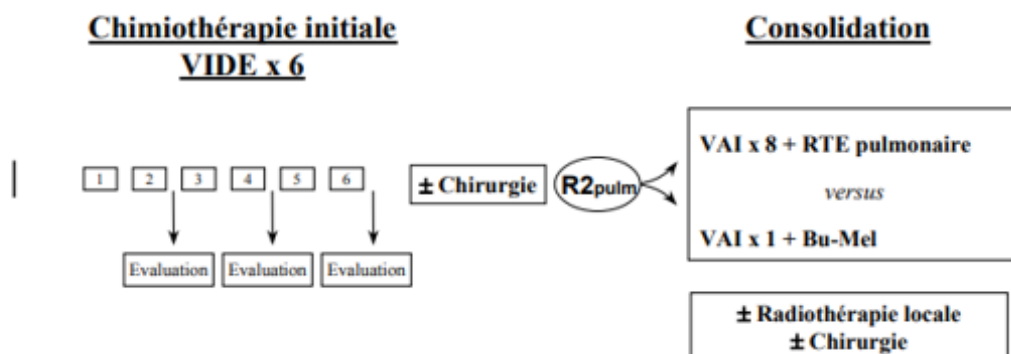
Euro-EWING 99 : Tumeurs localisées inopérables

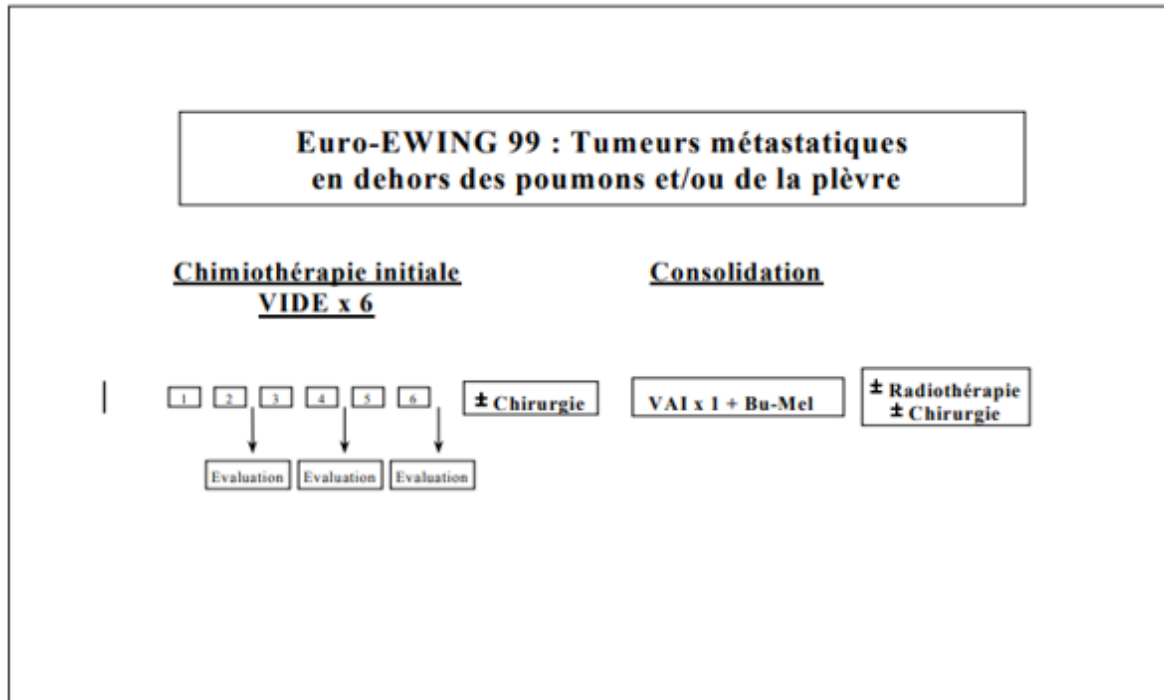


**Euro-EWING 99 - Cas particulier :
Tumeurs localisées nécessitant une radiothérapie précoce**



**Euro-EWING 99 : Tumeurs métastatiques
uniquement aux poumons et/ou à la plèvre**





3. Indications de la radiothérapie :

3-1 La Radiothérapie est indiquée de façon certaine dans les situations suivantes :

- a) Exérèse chirurgicale incomplète
- b) Exérèse chirurgicale complète d'une tumeur ayant mal répondu à la chimiothérapie (> 10 % cellules résiduelles)
- c) Exérèse d'une tumeur costale avec épanchement pleural au diagnostic, quel que soit la réponse histologique
- d) Exérèse d'une tumeur vertébrale

3-2 La Radiothérapie doit être discutée dans la situation suivante:

- Exérèse chirurgicale complète d'une tumeur ayant bien répondu à la chimiothérapie mais avec des cellules résiduelles. On prendra en compte le pourcentage de cellules résiduelles, leur situation (regroupées en un seul îlot ou dispersées sur la pièce de résection), l'âge du patient, etc...

3-3 La Radiothérapie pré-opératoire. Elle n'a que d'exceptionnelles indications :

- Réponse à la chimiothérapie insuffisante (régression de la tumeur des parties molles inférieure à 50 % après 2 cures de VIDE),
- Risque d'exérèse chirurgicale conservatrice non carcinologique.

Elle est délivrée en même temps que les 5^{ème} et 6^{ème} cures de VIDE, ou exceptionnellement les 3^{ème} et 4^{ème} cures.

3-4 La Radiothérapie n'est pas indiquée dans la situation suivante:

- Exérèse chirurgicale complète d'une tumeur complètement nécrosée siégeant en dehors des côtes ou des vertèbres.

1- Modalités de la Radiothérapie :

- Elle est délivrée après la période de cicatrisation et en fonction de la chimiothérapie de consolidation : **2 à 4 semaines après la chirurgie si la chimiothérapie de consolidation est une chimiothérapie conventionnelle.** 8 à 10 semaines après la chimiothérapie à haute dose par Busulfan - Melphalan.

a) Doses de la radiothérapie :

1- La radiothérapie préopératoire

La dose standard est de 44.8 Gy. S'il existe un risque d'exérèse incomplète, la dose peut être augmentée à 54.4 Gy.

Chez les enfants < 10 ans et ayant une tumeur très petite (< 100 ml), la dose peut être réduite à 36-40 Gy ; cependant, l'indication de radiothérapie préopératoire dans cette situation devrait être exceptionnelle.

b) La radiothérapie post-opératoire

La dose dépend des indications :

- Exérèse incomplète macroscopiquement → 54 Gy
- Exérèse incomplète microscopiquement et mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10% cellules) → 54 Gy

- Exérèse incomplète microscopiquement et bonne réponse à la chimiothérapie (< 10% cellules) → 44 Gy

- Exérèse complète et mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10% cellules) → 44 Gy

- Exérèse complète et réponse à la chimiothérapie < 10% cellules, indications à discuter.
Dose → 44 Gy

2- La Radiothérapie exclusive :

La dose recommandée est de 54 Gy, avec une surimpression jusqu'à 60 ou 64 Gy en fonction du site de la tumeur et de l'âge du patient.

Chez les enfants < 10 ans, ayant une tumeur très petite et ayant très bien répondu cliniquement à la chimiothérapie, cette dose peut être réduite à 48 Gy.

3- La Radiothérapie pulmonaire :

Cette irradiation est indiquée pour les patients porteurs de tumeurs métastatiques aux poumons ou à la plèvre au diagnostic et traités par une chimiothérapie d'entretien conventionnelle (VAI + radiothérapie pulmonaire), **même en cas de rémission pulmonaire complète en fin de chimiothérapie**. Les deux poumons doivent être irradiés à la dose de **15 grays** pour les patients de moins de 14 ans et à la dose de **18 grays** pour les patients de plus de 14 ans, compte tenu de la correction-air. L'irradiation doit être délivrée aux photons par des champs antéro-postérieurs opposés.

b) Le fractionnement :

Lors d'une irradiation conventionnelle le fractionnement recommandé est de 1.8 à 2 Gy par fraction, à l'exception des grands volumes au niveau de l'abdomen, du pelvis ou des poumons où la dose n'excédera pas 1,6 Gy. La dose est délivrée en 5 séances hebdomadaires. Les faisceaux opposés seront traités le même jour.

Une irradiation hyperfractionnée peut être utilisée. Son avantage théorique est la meilleure tolérance des tissus sains et la possibilité de réaliser la chimiothérapie de façon concomitante sans modification importante. Le fractionnement recommandé est de 1.6 Gy deux séances par jour, séparées d'au moins 6 heures, avec un arrêt de 7 à 12 jours à mi-dose. Cette

modalité d'irradiation est contre-indiquée lors d'une irradiation comprenant des structures du SNC.

c) Les Volumes cibles :

Le volume d'irradiation est habituellement le volume initial avec une marge de sécurité d'environ 2 cm. Les cicatrices de biopsie ou d'exérèse, les orifices de drainage doivent être inclus dans le champ. Pour les patients devant recevoir 54 Gy ou plus, une surimpression peut être réalisée sur un volume correspondant au volume résiduel avec une marge de sécurité minimum jamais inférieure à 2 cm.

La dose aux organes critiques ne devra pas excéder la tolérance généralement admise : moelle épinière: 45 grays ; foie en totalité : 25 grays ; 2 reins in toto : 12 grays ; chiasma et nerfs optiques : 50 grays ; tronc cérébral, encéphale : 55 grays ; gros vaisseaux : 45 grays.

Pour les tumeurs des extrémités avec extension dans les parties molles, une irradiation étendue est préconisée avec une marge de 3-5 cm au moins par rapport à l'extension proximale et distale, et de 2 cm par rapport à l'extension latérale de la tumeur au diagnostic. En cas d'atteinte intramédullaire étendue ou d'existence de skip métastases, l'irradiation de tout l'os est nécessaire. Pour les tumeurs situées à l'une des extrémités, l'épiphyse controlatérale doit être respectée. Dans tous les cas, une bande des parties molles sera protégée pour préserver le drainage lymphatique.

d) Recommandations de radiothérapie en fonction de la localisation :

1. Une tumeur costale qui s'accompagnait d'un épanchement pleural nécessite l'irradiation de l'hémithorax à 35 grays, même si la cytologie du liquide pleural réalisée au diagnostic ne montrait pas de cellule tumorale.

En cas de tumeur costale, il est indispensable de rechercher l'existence d'un épanchement pleural. En présence d'un épanchement pleural, sa nature (tumorale ou réactionnelle) sera recherchée par une ponction cytologique. La présence d'un épanchement pleural (même positif) ne fait pas considérer le patient comme métastatique mais comme porteur d'une maladie loco-régionale.

2. Les tumeurs du pelvis peuvent être irradiées par des techniques utilisant plusieurs champs pour assurer une distribution de dose optimale. Les tumeurs de l'aile iliaque peuvent être irradiées par des champs tangentiels opposés.

3. Les tumeurs vertébrales doivent être irradiées par un champ incluant les vertèbres sus et sous-jacentes, ainsi que l'extension dans les parties molles. La chirurgie d'exérèse d'une vertèbre ne peut être considérée comme carcinologique et même si la réponse histologique est complète, la vertèbre atteinte recevra une irradiation post-opératoire.

La recherche d'une extension dans le canal rachidien Elle doit être faite pour les tumeurs vertébrales, sacrées ou costales postérieures. Elle se fait au mieux par l'IRM du canal rachidien non seulement dans la partie contiguë à la lésion mais aussi par une exploration de tout l'axe cérébro-spinal. Une ponction lombaire doit être faite si la tumeur ou son extension ne siège pas sur les premières vertèbres lombaires.

4. Les tumeurs de l'omoplate peuvent être irradiées par des champs tangentiels opposés incluant une petite partie du parenchyme pulmonaire. Dans les tumeurs de la partie supérieure de cet os, il est souvent nécessaire d'inclure l'articulation de l'épaule et la tête de l'humérus.

5. Les atteintes ganglionnaires : Il faut différencier les atteintes ganglionnaires - loco-régionales - qui seront traitées localement, lors du traitement local de la tumeur primitive des atteintes ganglionnaires à distance, qui font classer le patient comme métastatique.

e) Adaptation de la chimiothérapie pendant la radiothérapie :

Les patients recevant une chimiothérapie de consolidation de type VAI ou VAC poursuivent la chimiothérapie pendant la radiothérapie.

→ La vincristine, le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont poursuivis à doses pleines.

→ L'actinomycine ne doit pas être donnée après le début de la radiothérapie et jusqu'à 4 semaines après la fin de l'irradiation lorsque les champs inclut :-

- La totalité d'un héli-thorax (cœur, poumons)

- Le rachis cervical ou dorsal ou lombaire jusqu'à la limite inférieure de la moelle épinière,

- Une partie importante des viscères abdominaux (foie, tube digestif)
- L'administration d'actinomycine doit aussi être discutée lorsque sont irradiés d'autres organes : système nerveux central, œsophage, vessie, etc...

→ Les cures de VAI de la chimiothérapie d'entretien seront donc remplacées par des cures de VI et les cures de VAC par des cures de VC.

→ Les injections d'actinomycine non réalisées pendant la radiothérapie seront données à la fin du traitement. En monothérapie, les injections d'actinomycine peuvent être administrées tous les 15 jours.

f) Précautions associées :

Des interventions chirurgicales visant à déplacer certains organes et à améliorer la tolérance de l'irradiation devront être discutées avec le chirurgien pour toutes localisations abdominales ou pelviennes. Il s'agira selon les cas de repositionnement des ovaires ou de la mise en place de prothèses temporaires pour refouler la vessie et/ou le grêle. En cas d'irradiation pelvienne, des clichés pris lors de la simulation permettent de déterminer s'il est préférable de faire des séances de radiothérapie vessie vide ou vessie pleine pour diminuer l'irradiation de celle-ci.

g) Récapitulatif des indications et des doses de la Radiothérapie dans le sarcome d'Ewing:

Radiothérapie	Indications	Doses
Radiothérapie Post - opératoire	Exérèse incomplète macroscopiquement	54 Gy
	Exérèse incomplète microscopiquement et mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10% cellules)	54 Gy
	Exérèse incomplète microscopiquement et bonne réponse à la chimiothérapie (< 10% cellules)	44 Gy
	Exérèse complète et mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10% cellules)	44 Gy
	Exérèse complète et réponse à la chimiothérapie < 10% cellules (indications à discuter)	44 Gy
Radiothérapie exclusive	Tumeurs inopérables	54 Gy , surimpression jusqu'à 60 ou 64 Gy 48 Gy , si âge < 10 ans, et tumeur petite et ayant bien répondu à la chimiothérapie
Radiothérapie préopératoire	régression de la tumeur des parties molles inférieure à 50 % après 2 cures de VIDE), Risque d'exérèse chirurgicale conservative non carcinologique.	44.8 Gy 54.4 Gy si risque d'exérèse incomplète,
Radiothérapie pulmonaire	même en cas de rémission pulmonaire complète en fin de chimiothérapie	15 Gy si âge < 14 ans 18 Gy si âge ≥ 14 ans
Pas de radiothérapie	Exérèse chirurgicale complète d'une tumeur complètement nécrosée siégeant en dehors des côtes ou des vertèbres.	
Le fractionnement recommandé est de 1.8 à 2 Gy par fraction , à l'exception des grands volumes au niveau de l'abdomen, du pelvis ou des poumons où la dose n'excédera pas 1,6 Gy par fraction.		

4. Définition/ Classifications :

a. Définition des métastases pulmonaires :

- **Un nodule de plus de 1 cm** ou

- **Plusieurs nodules** dont l'un est au moins **> 0.5 cm** Sont considérés comme des métastases (en l'absence d'autre explication à ces nodules).

- **Un seul nodule de 0.5 à 1 cm ou plusieurs nodules de 0.3 à 0.5 cm** ne suffisent pas pour considérer le patient comme métastatique et **nécessitent une confirmation histologique** par biopsie.

- La présence d'un épanchement pleural ne fait pas considérer le patient comme métastatique mais comme porteur d'une maladie loco- régionale.

- La présence de nodules pleuraux fait considérer le patient comme métastatique si un des **nodules est > 1 cm. Un seul nodule < 1 cm doit être confirmé histologiquement**

b. Définition du grading histo-pathologique :

L'efficacité de la chimiothérapie est évaluée par **le grading de Salzer-Kuntschik**. Les résultats doivent être rendus selon les fourchettes suivantes qui permettront de comparer aux études européennes antérieures comme celles de la SFOP ou celles du groupe allemand utilisant le grading de Salzer-Kuntschik:

Pas de cellules résiduelles → Salzer-Kuntschik: grade 1

< 1% de cellules résiduelles → Salzer-Kuntschik: grade 2

< 5% de cellules résiduelles → Salzer-Kuntschik: not def.

< 10% de cellules résiduelles → Salzer-Kuntschik: grade 3

< 30% de cellules résiduelles → Salzer-Kuntschik: not def.

< 50% de cellules résiduelles → Salzer-Kuntschik: grade 4

> 50% de cellules résiduelles → Salzer-Kuntschik: grade 5+6

c. Définition de la réponse tumorale:

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions tumorales. Des modifications osseuses persistantes avec disparition des lésions intramédullaires et des composantes des tissus mous peuvent être qualifiées de réponse complète.
Réponse partielle (PR)	Réduction d'au moins 30% du volume tumoral de toutes les lésions tumorales mesurables.
Maladie stable (SD)	Ni PR ni PD
Maladie progressive (PD)	Augmentation d'au moins 20% du volume tumoral ou apparition de nouvelles lésions.

XVII-Protocole Os 2005:

Protocole de Traitement des Ostéosarcomes

XVII- Protocole Os 2005 : Protocole de traitement des ostéosarcomes

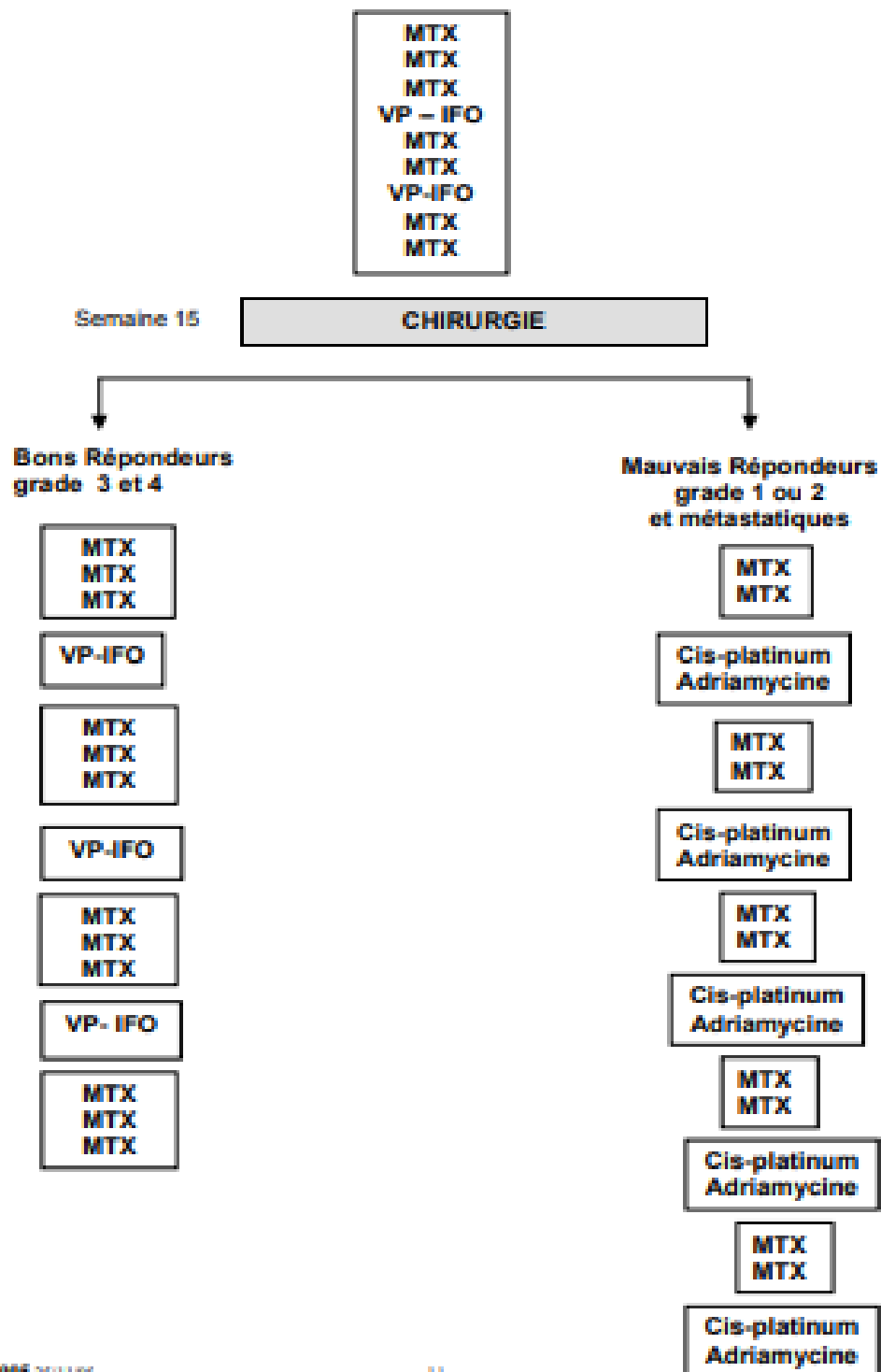
1. Recommandations générales:

Dans le protocole os 2005 pour le traitement de l'ostéosarcome. L'indication de la radiothérapie est limitée à :

- **L'Ostéosarcome avec métastases osseuses** : dans ce cas, la chimiothérapie est identique à l'ostéosarcome non métastatique. La réponse doit être évaluée avec le PET scan. Le traitement local doit s'efforcer de faire l'exérèse de la tumeur primitive et des métastases osseuses si elles sont peu nombreuses. En cas de métastases inopérables, sera discutée la possibilité d'irradiation des sites métastatiques.

- **L'ostéosarcome non opérable** : reçoit une chimiothérapie identique puis évaluation de la réponse. Un traitement local par irradiation (associant si possible photons et neutrons) à une **dose ≥ 60 Gy**. La Chimiothérapie post-opératoire sera selon les mêmes modalités que les formes métastatiques.

2. Schéma général du protocole:



3. Définitions/ Classifications :

a. Définition des grades de Huvos et de la réponse histologique :

La réponse histologique est classée selon le score de Huvos modifié en quatre grades :

- **Grade 4** : 0% de cellules viables
- **Grade 3** : $\leq 5\%$ de cellules viables (1-5%)
- **Grade 2** : 5-50% de cellules viables (6-49%)
- **Grade 1** : $\geq 50\%$ de cellules viables (50 - 100%)

Les grades 1 et 2 définissent les **Mauvais répondeurs** à la chimiothérapie préopératoire.

Les grades 3 et 4 définissent les **Bons répondeurs** à la chimiothérapie préopératoire.

b. Définition des métastases pulmonaires selon le protocole os 2005 :

Les lésions pulmonaires visibles sur la radio standard ou le scanner pulmonaire seront considérées comme des métastases s'il existe :

- Au moins un nodule de plus de 10 mm ou
- Plusieurs nodules dont au moins un de plus de 5 mm.
- Dans les autres cas, les métastases seront considérées comme douteuses et le scanner doit être recontrôlé à la fin de la chimiothérapie pré-opératoire.
- Si les images persistent, il faut organiser une thoracotomie pour réaliser l'exérèse de tous les nodules suspects. Dans le cas contraire le malade est considéré comme non métastatique et la chimiothérapie post-opératoire est adaptée à la réponse histologique.

XVIII-Protocole TGM 95 :

Protocole de traitement des Tumeurs Germinales Malignes extra- Cérébrales de l'Enfant :

- Dysgerminomes ou séminomes
- Tératomes immatures et les tératomes matures
- Tumeurs du sac villetin ou Yolk sac tumor,
- Choriocarcinomes,
- Carcinomes Embryonnaires,
- Tumeurs mixtes

Le protocole TGM 95 propose également une stratégie thérapeutique pour des tumeurs qui ne sont pas des tumeurs germinales :

- **Gonadoblastomes,**
- **Tumeurs Endocrines de l'Ovaire**
- **Tumeurs des cordons sexuels (Tumeur de la Granulosa Juvénile, Tumeur des cellules de Leydig et Sertoli)**

XVIII- Protocole TGM 95 : Protocole de traitement des tumeurs germinales malignes extra- cérébrales de l'enfant, des gonadoblastomes et des tumeurs endocrines de l'ovaire

1. Recommandations générales:

- Les moyens thérapeutiques sont la chirurgie et la chimiothérapie à base de sels de platine. La chirurgie se situe, soit à la phase initiale de la maladie soit après la chimiothérapie.

- LA RADIOTHERAPIE n'a pas fait preuve de son efficacité dans les TGM non séminomateuses. La curiethérapie peut encore être utilisée dans certaines localisations vaginales.

- La chirurgie initiale est indiquée pour l'exérèse complète d'une tumeur, sécrétante ou non, quand le bilan pré-opératoire permet d'espérer une chirurgie complète et non délabrante. C'est avant tout le cas des localisations ovariennes et testiculaires. Dans les localisations sacro-coccygiennes, en dehors de rares TI non sécrétants, une chirurgie première complète n'est guère possible et la chimiothérapie initiale est recommandée.

- La chirurgie après chimiothérapie est indiquée s'il n'y a pas eu de chirurgie initiale sur la tumeur primitive. La chirurgie s'impose pour enlever l'organe initialement atteint, même s'il n'y a pas de résidu tumoral et même si les marqueurs sont négatifs. Dans les tumeurs sacro-coccygiennes, l'exérèse du coccyx est indispensable.

- La chimiothérapie est différente selon le groupe pronostique :

On définit :

Des formes de risque standard (α FP initiales < 15000 ng/ml sans métastases), la chimiothérapie est des cures VBP.

Vinblastine	3mg/m ² /j	J1,J2
Bléomycine	15mg/m ² /j	J1, J2
Cisplatine	100mg/m ² /j	J3

Des formes de risque élevé (α FP initiales ≥ 15000 ng/ml et/ou présence de métastases au diagnostic), la chimiothérapie est des cures VIP. La durée de la chimiothérapie est adaptée à la date de négativation des marqueurs: 2 cures supplémentaires sont administrées après normalisation des marqueurs biologiques.

Ifosfamide	3g/m ² /j	J1,J2
Etoposide	75mg/m ² /j	J1, J2, J3, J4, J5
Cisplatine	20mg/m ² /j	J1, J2, J3, J4, J5

2. Schéma général du protocole :

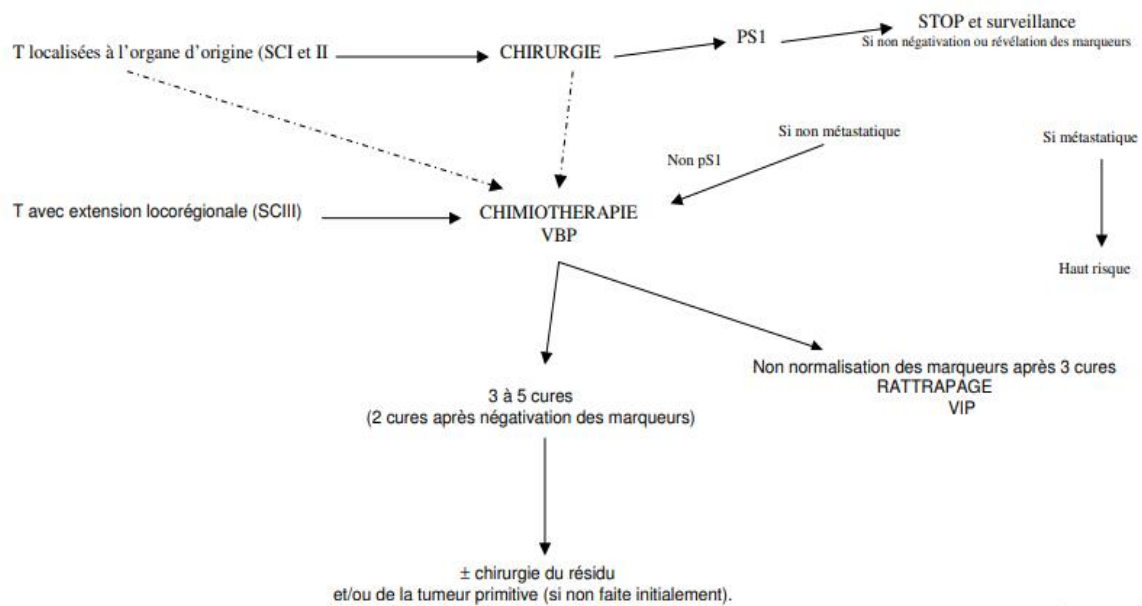
a. Les tumeurs germinales malignes non séminomateuses :

Pas d'indication à la radiothérapie dans les TGMnS

Stratification initiale de la tumeur	Indications thérapeutiques	En cas de non rémission
Tumeurs germinales malignes non séminomateuses TGMnS de risque standard		
TGMnS localisées avec exérèse initiale complète stade clinique (CS) I ou II, stade post-opératoire (PS) 1	- Pas de traitement complémentaire - Surveillance clinique et dosage des marqueurs	
TGMnS opérées d'emblée avec résidu microscopique ou macroscopique ou extension au delà de l'organe d'origine (non PS1)	- Chimiothérapie complémentaire par des cures de VBP - 2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs - Un minimum de 3 cures et un maximum de 5 cures	si les marqueurs ne sont pas négatifs après 3 cures non rémission et rattrapage par VIP chirurgie secondaire après chimioth
TGMnS inopérable d'emblée	Chimiothérapie VBP Nécessité d'une obtention de la négativation des marqueurs après 3 cures	- Si non rémission après 3 cures → rattrapage par des cures VIP - 2 cures supplémentaires après négativation des

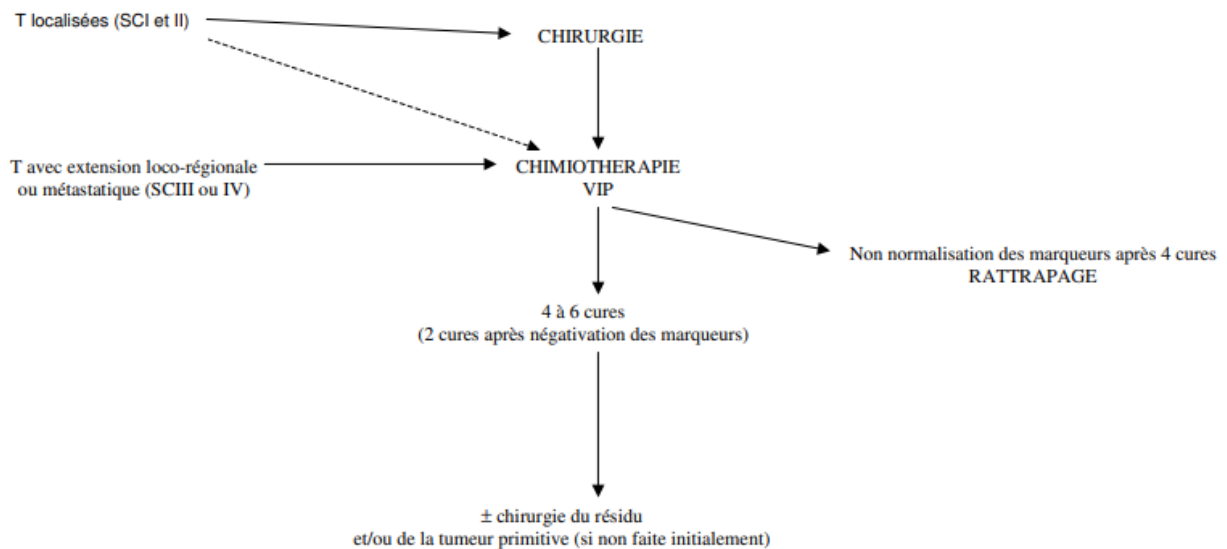
		marqueurs, - Un minimum de 3 cures et un maximum de 5 cures
Tumeurs germinales malignes non séminomateuses TGMnS de risque élevé		
TGMnS localisées avec exérèse initiale complète	Chimiothérapie complémentaire par des cures de VIP (malgré le caractère PS 1) 2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et un maximum de 6 cures	Si marqueurs non négatifs après 4 cures non rémission et rattrapage
TGMnS opérées d'emblée avec résidu microscopique ou macroscopique ou extension au delà de l'organe d'origine avec ou sans métastases	Chimiothérapie complémentaire par des cures de VIP (2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et un maximum de 6 cures	Si marqueurs non négatifs après 4 cures non rémission et rattrapage Chirurgie secondaire après chimiothérapie sur la tumeur primitive et/ou sur les métastases
TGMnS de haut risque inopérable d'emblée avec ou sans métastases	- Chimiothérapie VIP -Nécessité d'une obtention de la négativation des marqueurs après 4 cures - Chirurgie de la masse résiduelle et de l'organe initialement atteint - Chirurgie des métastases	Si non rémission après 4 cures → Rattrapage 2 cures supplémentaires après négativation des marqueurs avec un minimum de 4 cures et un maximum de 6 cures

TGMnS DE RISQUE STANDARD : α FP <15000ng/ml et pas de métastase



Activer Winc

TGMnS de haut risque : α FP $\geq$ 15000 ng/ml et/ou présence de métastase



b. Les Dysgerminomes :

➔ Cas de l'exérèse complète d'une tumeur localisée (pS1)

Radiothérapie prophylactique 20 grays en 14 jours et 10 séances sur :

- la chaîne ganglionnaire iliaque homo-latérale
- les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques
- le ganglion sus-claviculaire où s'abouche le canal thoracique (si lymphographie faite) ou les deux creux sus-claviculaires si cette information manque.

➔ Autres stades, non métastatiques :

- Chimiothérapie : 3 cycles VBP,
- Pas de vérification chirurgicale systématique sauf en cas de résidu.
- **En cas de résidu tumoral positif, la radiothérapie complémentaire sera à discuter** au cas par cas.

➔ Dysgerminomes purs métastatiques :

Ils sont à traiter comme les TGMnS métastatiques

c. Les Gonadoblastomes :

- L'exérèse des deux gonades doit être systématique (ovaires de toute façon non fonctionnels ➔ dysgénésie) :
- Si le dysgerminome est « in situ », c'est à dire inclus dans le gonadoblastome : pas de traitement complémentaire
- Si le dysgerminome a dépassé la capsule de la gonade : le traitement est identique à celui d'un dysgerminome de stade III

d. Les Tumeurs des cordons sexuels :

Elles incluent les tumeurs de la granulosa juvénile et les tumeurs à cellules de Sertoli et de Leydig.

➔ **Tumeur localisée, exérèse complète, pas d'ascite, stade pS1**

- Pas de traitement complémentaire,
- Surveillance clinique et biologique des marqueurs (sécrétions hormonales, inhibine).

➔ **Tumeur ovarienne avec ascite (hémorragique ou non)**

- S'il n'y a pas de cellule tumorale dans le liquide d'ascite, pas de traitement complémentaire et surveillance identique au stade pS1.
- S'il y a de cellules tumorales : A traiter comme des TGMnS de haut risque, la vérification chirurgicale est systématique si la tumeur n'est pas sécrétante.

➔ **Tumeur avec extension loco- régionale ou métastatique (stade clinique III ou IV)**

- A traiter comme des TGMnS de haut risque
- La vérification chirurgicale est systématique si la tumeur est non sécrétante

3. Définitions / Classifications :

a. Stades cliniques –SFOP :

Stade C I	Tumeur 5cm Pas de ganglion Pas de métastase
Stade C II	Tumeur >5cm Pas de ganglion Pas de métastase
Stade C III	Tumeur quelle que soit sa taille Avec extension locorégionale (péritonéale et/ou ascite tumorale) Avec ou sans atteinte ganglionnaire Pas de métastase
Stade C IV	Tumeur quelle que soit sa taille, son extension locorégionale Et l'atteinte ganglionnaire Avec métastase à distance

b. Classification post-opératoire TNM- SFOP :

Stade pS I	Tumeur sans extension locorégionale complètement enlevée sans métastase à distance
Stade pS II	Tumeur avec extension locorégionale avec ou sans envahissement ganglionnaire complètement enlevée, sans métastase
Stade pS III	Tumeur avec extension locorégionale dont l'exérèse est incomplète, sans métastase à distance
Stade pS IIIa	Avec résidu microscopique
Stade pS IIIb	Avec résidu macroscopique ou ascite tumorale
Stade pS IV	Métastase à distance

c. Définition des non rémissions :

Les non rémissions concernent :

- Les TGMnS avec marqueurs non négativés après : 3 VBP pour les TGMnS à risque standard, 4 VIP pour les TGMnS à haut risque
- Les TGMnS dont le résidu après chimiothérapie VBP ou VIP contient des cellules tumorales viables autres que du tératome mature ou immature (L'indication d'une chimiothérapie de rattrapage peut être discutée)
- Les TI inextirpables et, n'ayant pas répondu à la chimiothérapie initiale VBP e1 VIP

d. Valeurs de référence du taux d'alpha foeto- protéines :

AGE	NOMBRE	Moyenne $\pm$ DS (ng/ml)
Prématuré	11	134.734 $\pm$ 41.444
Nouveau-Né	55	48.406 $\pm$ 34.718
Nouveau-né – 2 semaines	16	33.113 $\pm$ 32.503
Nouveau né – 1 mois	43	9.452 $\pm$ 12.610
2 semaines – 1 mois	12	2.654 $\pm$ 3.080
2 mois	40	323 $\pm$ 278
3 mois	5	88 $\pm$ 87
4 mois	31	74 $\pm$ 56
5 mois	6	46,5 $\pm$ 19
6 mois	9	12.5 $\pm$ 9.8
7 mois	5	9,7 $\pm$ 7,1
8 mois	3	8.5 $\pm$ 5,5

e. Classification anatomo-pathologique OMS des TGM extra-cérébrales:

- Les Dysgerminomes ou séminomes,
- Les tératomes immatures et les tératomes matures (ces dernières sont des tumeurs bénignes)
- Les tumeurs du sac villetin ou Yolk sac tumor,
- Les Choriocarcinomes,
- Les Carcinomes Embryonnaires,
- Les tumeurs mixtes : les différents contingents tumoraux peuvent être associés de façon variable au sein d'une même

XIX- Protocole SIOPEL3 -Version 2006 :

**Protocole de Traitement des
Hépatoblastomes et des Hépatocarcinomes**

XIX- Protocole SIOPEL3- Version 2006 : Protocole de traitement des hépatoblastomes et des hépato-carcinomes

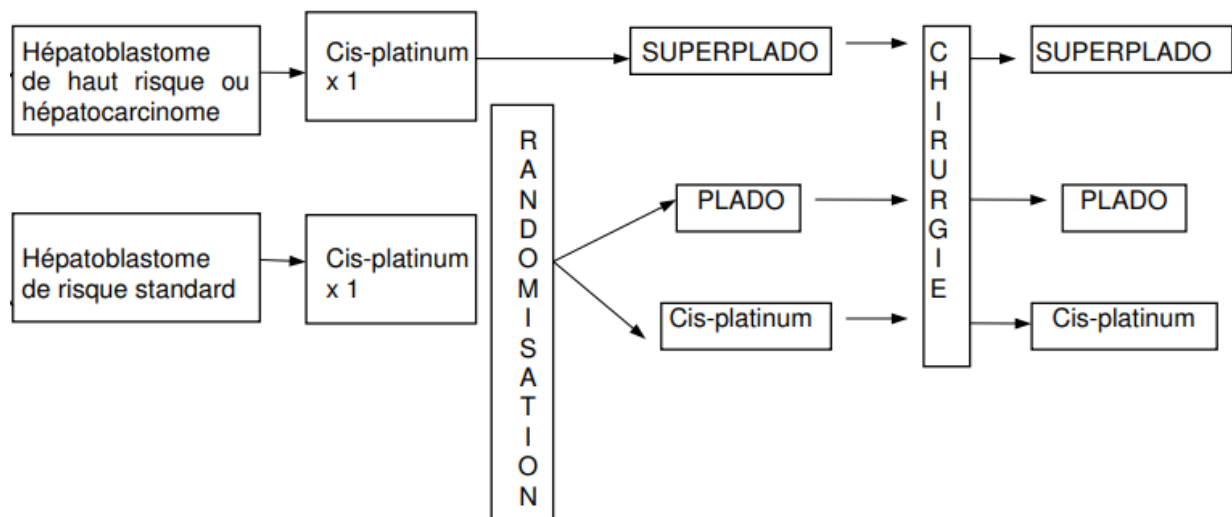
1. Recommandations générales :

- L'indication de la radiothérapie dans le traitement des hépatoblastomes (protocole SIOPEL3) est exceptionnelle. La radiothérapie est une option thérapeutique à discuter dans le cas d'un résidu tumoral inextirpable

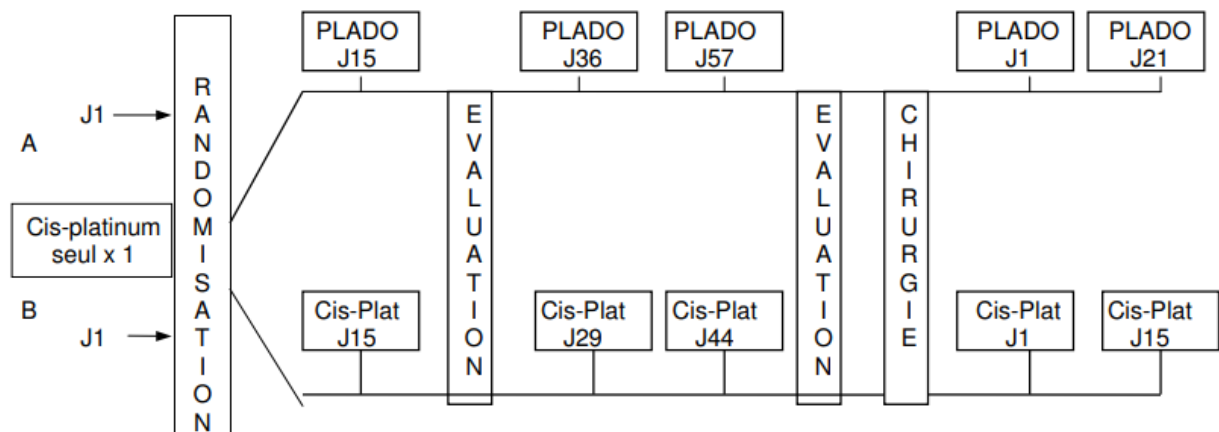
- le traitement est axé sur la chimiothérapie et la chirurgie.

- L'exérèse doit être complète et doit consister (dans la majorité des cas) en une hépatectomie réglée.

2. -Schéma général de traitement :



a. Hépatoblastome de risque standard :



b. Hépatoblastome de haut risque :

✓ Chimiothérapie pré-opératoire :

- cis-platinum J1, 29, 57, 85 (administré quelles que soient les conditions hématologiques)

- carboplatine-adriamycine J15, 43 et 71

✓ Chimiothérapie post-opératoire :

2 cures de carboplatine adriamycine J1 et J29

1 cure de cis-platinum J15

c. Recommandations de traitement pour les hépatocarcinomes :

1 Pour les tumeurs opérables : chirurgie première suivie de la chimiothérapie du protocole haut risque jusqu'au J85 (4 cures de cis-platinum et 3 cures de carboplatine- adriamycine).

2 Pour les tumeurs non opérables ou métastatiques, traitement selon le protocole haut risque.

3 Pour les carcinomes fibrolamellaires, pas de traitement complémentaire si l'exérèse chirurgicale complète est possible.

d. Cas de l'exérèse incomplète (résidu) :

- S'il s'agit d'un résidu microscopique minime d'une tumeur en apparence unifocale, il suffit dans la majorité des cas de poursuivre la chimiothérapie selon le protocole en surveillant étroitement le taux d'AFP qui doit se normaliser dans les semaines suivant la chirurgie.

- S'il persiste un résidu macroscopique de petite taille ou une tranche de section massivement envahie, il est souhaitable de discuter **une reprise chirurgicale ou si celle-ci est irréalisable de discuter une irradiation localisée.**

- Dans certains cas, la présence d'un résidu microscopique au niveau de la tranche de section signe l'existence d'un hépatoblastome multifocal avec présence de tumeur au niveau du foie sain. Dans ces situations, si l'AFP ne se normalise pas, il faut probablement discuter une transplantation hépatique si la réponse à la chimiothérapie a été bonne et s'il n'y a pas de maladie extra-hépatique.

3. Définitions/ Classifications:

a. Classification PRETEXT (Pre Treatment Tumor Extension) :

Elle est basée sur la classification anatomique de Couinaud..

Le foie droit et le foie gauche sont séparés tant sur le plan anatomique que fonctionnel. Chaque partie est divisée en 2 sections :

- Section gauche latérale (segments 2 et 3)
- Section gauche médiane (segments 4 et partie gauche du 1)
- Section droite postérieure (segments 6 et 7)
- Section droite médiane (segments 5, 8 et partie droite du 1)

Groupe 1	3 sections adjacentes saines 1 seule envahie
Groupe 2	2 sections adjacentes saines 2 sections envahies
Groupe 3	2 sections saines non adjacentes ou une seule section saine
Groupe 4	Aucune section n'est libre - les 4 sections sont envahies

b. Extension loco- régionale et métastatique :

L'extension de la tumeur en dehors du foie doit être précisée par :

V → Extension dans la veine cave et/ou dans les 3 veines hépatiques

P → Indique une extension dans la veine porte et/ou dans ses 2 branches droite et gauche

E → Indique une extension extra-hépatique régionale (en dehors des atteintes vasculaires, l'extension extra-hépatique est rare et doit donc être prouvée histologiquement).

M → Indique la présence de métastases pulmonaires visibles sur la radio et/ou le scanner thoracique.

c. Définition des groupes de risque :

- **Risque standard** : tumeurs de groupe I, II ou III sans extension extra-hépatique, ni métastase

- **Haut risque** : tumeurs de groupe IV et/ou avec extension extra-hépatique (VPE ou M).

- **les hépatocarcinomes** sont traités selon le groupe haut risque sauf les tumeurs opérables qui sont opérées d'emblée et reçoivent la chimiothérapie du protocole haut risque en post-opératoire

d. Taux normaux d'AF chez le nouveau-né et le nourrisson :

AGE	Nb	Moyenne
Prématuré	11	134 734 $\pm$ 41 444
Nouveau-né	55	48 406 $\pm$ 34 718
Naissance-2semaines	16	33 113 $\pm$ 32 503
2 semaines-1 mois	43	9 452 $\pm$ 12 610
1 mois	12	2 654 $\pm$ 3 080
2 mois	40	323 $\pm$ 278
3 mois	5	88 $\pm$ 87
4 mois	31	74 $\pm$ 56
5 mois	6	46,5 $\pm$ 19
6 mois	9	12,5 $\pm$ 9,8
7 mois	5	9,7 $\pm$ 7,1
8 mois	3	8,5 $\pm$ 5,5
> 8 mois	-	8,5 $\pm$ 5,5

d'après Wu, Book et Sudar. Serum AFP levels in normal infants. Pediatric Research, 15, 50-52, 1981

XX- Protocole LCH III - Version 03:

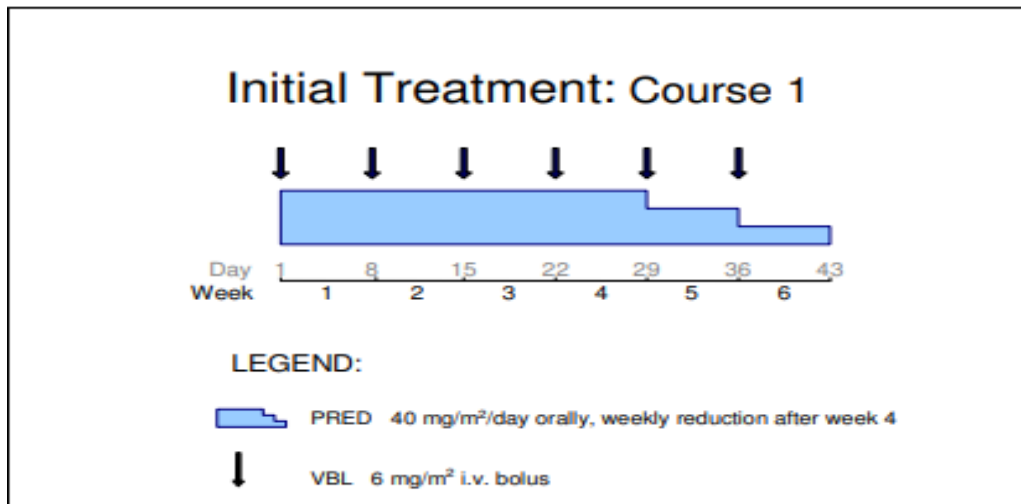
Protocole de Traitement de l'Histiocytose Langheransienne

XX- Protocole LCH III -Version 03: Protocole de Traitement de l'histiocytose Langheransienne

Dans le protocole LCH III, **la radiothérapie locale n'est pas recommandée.** (Aucune indication).

1. Schéma général du protocole:

Induction n°1 :

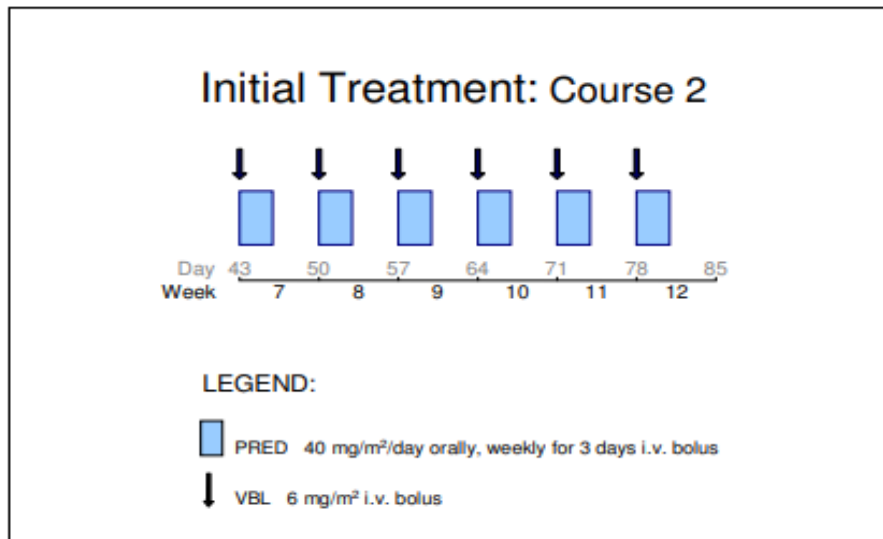


→ Evaluation de la réponse à la sixième semaine

→ En l'absence d'activité (maladie non active) → Traitement d'entretien

→ En cas de maladie encore active (régressive ou stable) → 2^{ème} induction

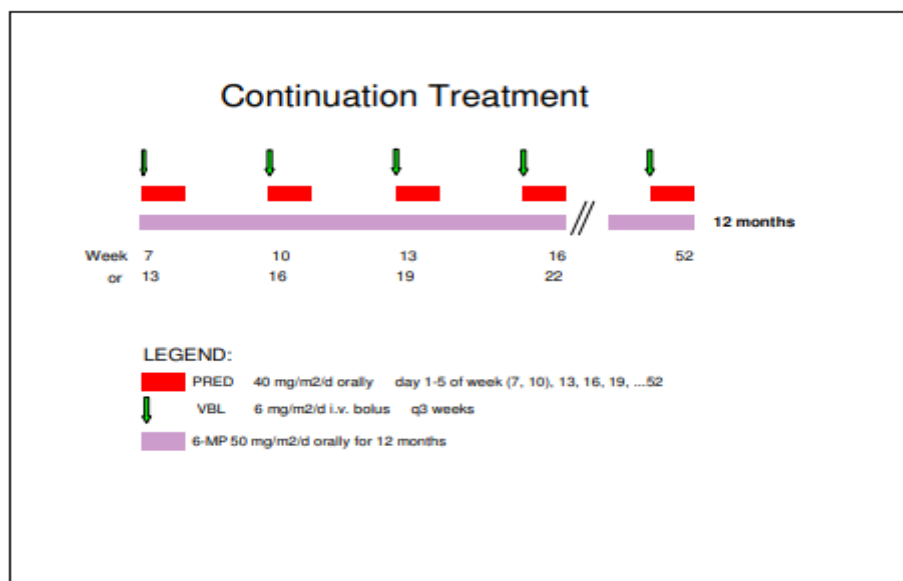
Induction n°2 de la semaine 6 à la semaine 12 (identique à l'induction n°1)



→ Evaluation de la réponse à la 12^{ème} semaine

→ En l'absence d'évolution (maladie non active ou régressive) → Entretien

Traitement d'entretien :



→ En cas de progression: Sortie du protocole et chimiothérapie 2^{ème} ligne (Aracytine/ 2 cda : 2 chloro-deoxy-adénosine)

2. Définitions/ Classifications :

a. Stratification des patients :

Groupe a : patient de moins de 18 ans de « Haut risque »

Atteinte multisystémique avec une ou plusieurs atteintes d'un organe à risque (atteinte hématopoïétique, du foie, de la rate ou des poumons).

Groupe b : patients de moins de 18 ans de « Bas risque »

Atteinte multisystémique mais sans atteinte d'organe à risque

Groupe c : atteinte osseuse multifocale et localisations particulières, adultes ≥ 18 ans, toutes localisations

- Atteinte osseuse multifocale : 2 ou plus de deux os atteints.
- Localisations particulières : Atteinte du SNC, localisation vertébrale, ou autre localisation menaçant le pronostic fonctionnel.

b. Définition des atteintes d'organes :

Atteinte hématopoïétique	Hémoglobine <10 g/dl (nourrisson si <9 g/dl), sauf en cas de carence martiale, et/ou plaquettes $<100 \times 10^9/l$, et/ou leucocytes $<4 \times 10^9/l$
Atteinte médullaire	Définie par la présence de cellules CD1a positives dans la moelle osseuse. Elle ne peut, à elle seule, constituer la définition de l'atteinte hématologique
Atteinte splénique	Débord de plus de 2 cm sur la ligne médio claviculaire, confirmé à l'échographie
Atteinte hépatique	Débord de plus de 3 cm sur la ligne médio claviculaire et/ou anomalies du bilan hépatique (hyperbilirubinémie, hypoprotidémie, augmentation des γ GT, des phosphatases alcalines, des transaminases, ascite, oedèmes), et diagnostic histo-pathologique
Atteinte pulmonaire	Lésion radiologique typique, et/ou diagnostic histopathologique

c. Evaluation de la réponse au traitement / Définition du statut de la maladie :

La non réponse au traitement initial est définie par :

Maladie non active	Pas de signes évocateurs de la maladie	Disparition de tous les signes ou symptômes
Maladie active	Régressive	Régression des signes ou des symptômes de la maladie, pas de nouvelle lésion
	Stable	Persistance des signes ou symptômes de la maladie, absence de nouvelle lésion
	Progressive	Progression des signes ou des symptômes et/ ou apparition de nouvelles lésions

- Le décès au cours des 12 semaines du traitement initial
- La progression au sein d'un organe à risque à la semaine 6
- L'absence de réponse (réponse intermédiaire ou progression) dans un organe à risque à la semaine 12 comparée à la semaine 6.

Discussion et Commentaires

1. Analyse des protocoles étudiés:

Tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, l'analyse a porté sur 20 protocoles thérapeutiques.

a. Répartition par groupes de cancers

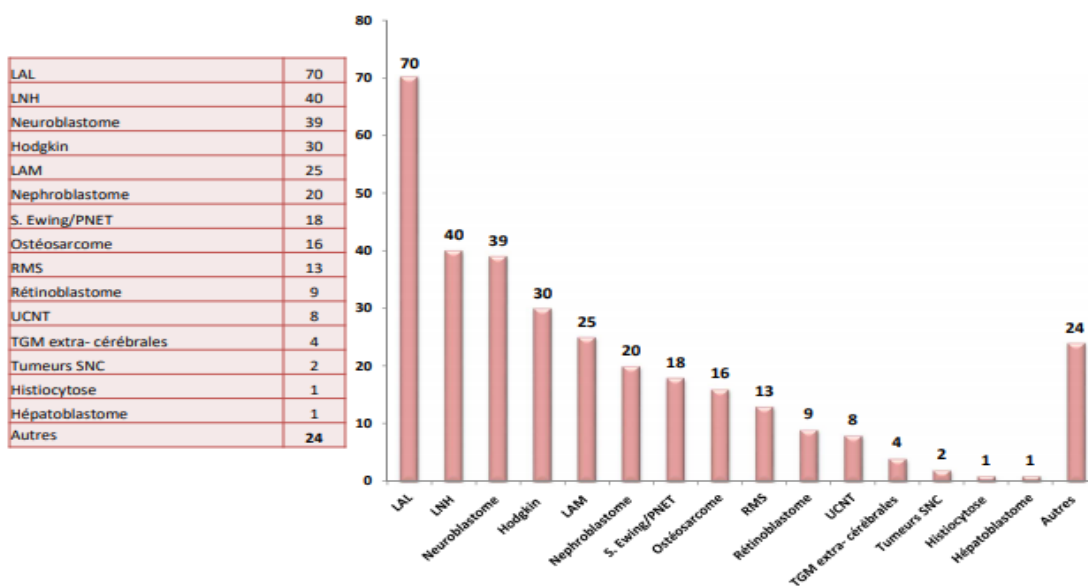
- Ces protocoles sont répartis selon les groupes de pathologies comme suit :

Pathologies	Nombre de protocoles
Leucémies	3
Lymphomes	4
Tumeurs cérébrales	3
Néphroblastomes	1
Neuroblastomes	1
Rétinoblastomes	1
Tumeurs osseuses malignes	2
Tumeurs mésenchymateuses malignes	1
Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales	1
Hépatoblastomes	1
Histiocytoses	1

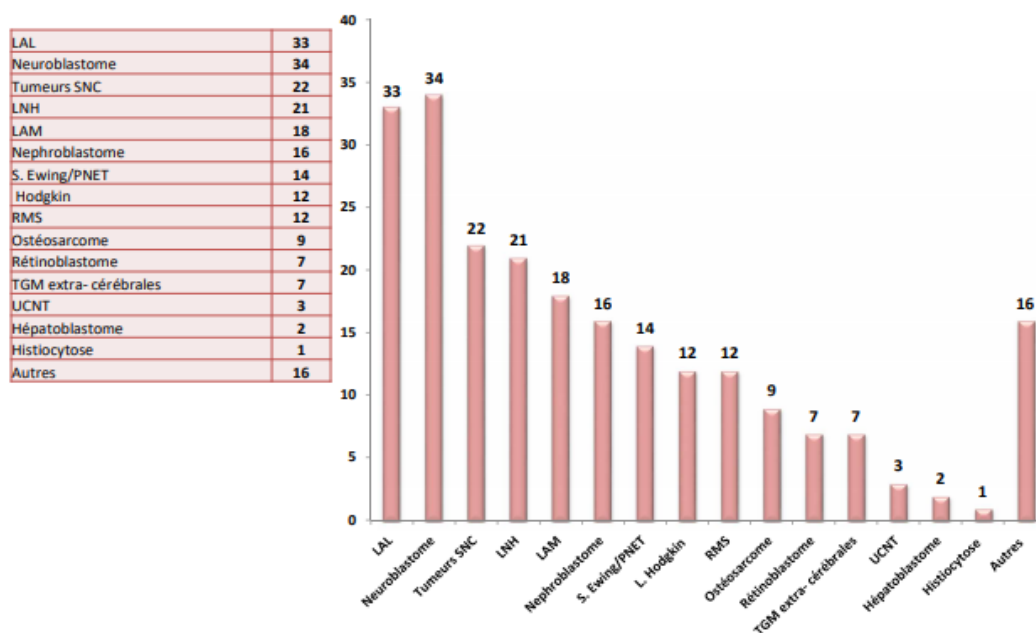
- Ces protocoles correspondent à la majorité des cancers traités au SHOP.

A titre indicatif la répartition des cancers admis au SHOP pendant les années 2001 et 2019 est représentée dans les graphiques ci-dessous :

Répartition des nouveaux cas de cancers en 2001 n = 320 cas



Répartition des nouveaux cas de cancers en 2019 n = 227 cas



Le profil de recrutement du SHOP des années 2001 et 2009 reflète les changements de recrutement générés par :

- 1- L'ouverture de nouvelles unités d'oncologie pédiatriques régionales entre les années 2010 et 2015. Il s'agit successivement des unités de Fès, Marrakech et Oujda.
- 2- D'autre part, l'augmentation évidente du recrutement des tumeurs cérébrales est en rapport avec le changement du circuit des patients atteint de tumeurs cérébrales et qui n'étaient pas obligatoirement référés au service d'oncologie.

• Dans tous ces groupes de cancers la radiothérapie trouve son indication en dehors des hépatoblastomes et des histiocytoses langheransiennes où les indications restent exceptionnelles voire inexistantes.

b. Répartition par type de protocole :

Les protocoles thérapeutiques étudiés se répartissent en :

- Protocole Nationaux Collaboratifs : **PNC**
- Protocoles Internationaux Consensuels (ou commun) à l'échelle nationale : **PINC**
- Protocoles Internationaux non Consensuels (ou non commun) à l'échelle nationale :

PINNOC

98Cancers		Protocoles Thérapeutiques	Type de Protocole
1	leucémies aiguës lymphoblastiques de novo	Protocole MARALL – 2006	PNC
2	Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	Protocole COPRALL 2007	PINNOC
3	Leucémies aiguës myéloblastiques	Protocole AML- MA 2011	PNC
4	Lymphomes de Hodgkin	Protocole MDH- MA- 2012	PNC
5	Lymphomes de Burkitt	Protocole GFA- LB 2005	PNC
6	Lymphomes lymphoblastiques	Protocole Euro – LB 02	PINC
7	Lymphomes anaplasiques	Protocole ALCL 99- V12- 2006	PINC
8	Médulloblastomes	Protocole Médullo-SMHOP – 2012	PNC
9	Gliomes de bas grade	Protocole SIOP LGG- V6- 2004	PINC
10	Les tumeurs germinales cérébrales	SIOP CNS GCT II – 2012	PINNOC
11	Néphroblastomes	Protocole GFA- NEPHRO- 2005	PNC
12	Rétinoblastomes	Protocole RB- SMHOP- 2007	PNC
13	Neuroblastomes de haut risque	Protocole HR- NBL- MA- 2010	PNC
14	Rhabdomyosarcomes	Protocole RMS- 2005	PINC
15	Carcinome indifférencié du nasopharynx	Protocole UCNT- BEC	PINNOC
16	Sarcomes d'Ewing	Protocole Euro- Ewing 99- V8- 2003	PINC
17	Ostéosarcomes	Protocole os 2005	PINC
18	Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales	Protocole TGM 95	PINC
19	Hépatoblastomes	Protocole SIOPEL 3-2006	PINC
20	Histiocytoses	Protocole LCH III- 2003	PINC

1-3 Les Protocoles Nationaux Collaboratifs (PNC) :

- Ils sont au nombre de 8 protocoles.

- 5 de ces protocoles concernent des cancers prioritaires de l'OMS (1) :

- ✓ Leucémie aigue lymphoblastique
- ✓ Lymphome de Burkitt
- ✓ Lymphome de Hodgkin
- ✓ Rétinoblastome
- ✓ Néphroblastome.

Cancers		Protocoles Thérapeutiques
1	leucémies aigues lymphoblastiques de novo (LAL)	Protocole MARALL – 2006
2	Leucémies aigues myéloblastiques	Protocole AML- MA 2011
3	Lymphomes de Hodgkin (LH)	Protocole MDH- MA- 2012
4	Lymphomes de Burkitt	Protocole GFA- LB 2005
5	Médulloblastomes	Protocole Médullo -SMHOP - 2012
6	Néphroblastomes	Protocole GFA- NEPHRO- 2005
7	Rétinoblastomes	Protocole RB- SMHOP- 2007
8	Neuroblastomes de haut risque	Protocole HR- NBL- MA- 2010

Le caractère collaboratif de ces protocoles était dans le cadre de partenariat de la société Marocaine de l'hématologie et oncologie pédiatrique (SMHOP) avec :

- Le Groupe Franco- Africain d'oncologie pédiatrique (GFAOP)
- Le Children's Hospital Saint –Jude
- Des experts internationaux pour chaque pathologie.

2. Limites et difficultés de l'étude :

a. Les détails sur la radiothérapie :

Bien que le recueil des données ait tenté d'être fidèle à la fiche d'exploitation, les informations collectées ne pouvaient être homogènes car le détail sur la radiothérapie n'est pas le même selon les protocoles et les items détaillés ne sont pas obligatoirement pareils.

b. Les versions des protocoles :

- Pour les protocoles internationaux, certaines versions ont été amendées et nous étions contraints de consulter les amendements ou/et les lettres des comités de chaque protocole et/ou les publications relatives aux résultats des protocoles et des randomisations.

- Certains protocoles existent en 2 versions : Anglais et Français et les détails des annexes (définitions, classifications...), des recommandations en général et des recommandations de la radiothérapie en particulier étaient disponibles sur la version en anglais ce qui impliquait un effort de traduction et le recours aux 2 versions. Par ailleurs certains protocoles n'étaient disponibles qu'en version 'Anglais'.

- Pour les protocoles nationaux, certaines modifications dans la prescription n'étaient pas rapportées sur des versions actualisées (amendées). Ex :

- Protocole GFA- néphro- 2005 : Rapport de résultat de randomisation du bras omission de la doxorubicine pour les stades II et III de risque intermédiaire sur la version amendée du protocole SIOP 2001 et corrélation de la décision thérapeutique avec le volume tumoral pré- opératoire.

- Protocole GFA-LMB- 2005 : Le recours au Rituximab pour certaines indications se fait sans recommandations qui y soient relatives dans le protocole.
- Certains protocoles renvoyaient pour les recommandations de radiothérapie à d'autres protocoles. C'est le cas du :
 - Protocole GFA- néphro- 2005 qui renvoie au protocole SIOP- 2001
 - Protocole GFA-LMB 05 qui renvoie au protocole LMB- 89
 - Protocole ALCL 99 qui renvoie au protocole LMB 89 pour les formes neuro-méningées.

3. Recommandations et indications de radiothérapie dans les différents protocoles :

- ➔ **Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques**, la radiothérapie prophylactique sur le système nerveux central (SNC) est remplacée par des injections intra-thécales et du methotrexate à haute dose. Dans les atteintes (clinique et/ou biologique et/ou radiologique) du SNC, la radiothérapie curative est indiquée à 24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2 (2). En cas de rechute, la radiothérapie sur le SNC est toujours indiquée avant le traitement d'entretien quel que soit le site de rechute quand le cas ne relève pas d'une allogreffe de cellules souches. Dans les rechutes testiculaires, l'orchidectomie est indiquée avec une irradiation prophylactique du testicule controlatéral.
- ➔ **Dans le lymphome de hodgkin**, la radiothérapie est recommandée par le protocole MDH-MA-2012 pour les 2 groupes favorable et défavorable à la dose de 25,5 Gy. Un nouveau protocole collaboratif avec le GFAOP est en cours de validation. La dose de radiothérapie est réduite à 20 Gy et la radiothérapie sera omise pour les enfants de moins de 7 ans, situation certes rares mais possible. Ce protocole s'inspire du protocole européen EuroNet-PHL-C1 dans lequel la TEP joue un rôle prépondérant dans la stratification des groupes thérapeutiques (3). La TEP est actuellement disponible au Maroc mais n'est pas de pratique courante vus la contrainte du coût.

- ➔ **Dans le lymphome de Burkitt**, la chimiothérapie est la pierre angulaire du traitement. La radiothérapie n'est plus utilisée dans les stades IV avec atteinte neuro-méningée ni pour la prophylaxie neuro-méningée (2, 4, 5,7).

Dans l'étude des facteurs pronostiques du protocole LMB89 (dont dérive le protocole GFA-LMB 05, les patients ayant une atteinte neuro-méningée initiale et les patients non répondeurs au COP ont été identifiés comme un groupe de patients de plus mauvais pronostic et il était recommandé d'utiliser le méthotrexate à haute dose à 8g/m^2 en perfusion de 24h avec des injections intrathécales triples de méthotrexate, cytarabine et hydrocortisone (2, 7).

La prophylaxie neuro- méningée dans les formes SNC (-) est assurée par du méthotrexate à 3g/m^2 et des injections intrathécales doubles de méthotrexate et d'hydrocortisone (6).

- ➔ **Dans les lymphomes lymphoblastiques** : Le protocole Euro-LB 02 utilise le Protocole allemand BFM 90 comme bras de référence avec notamment la suppression de l'irradiation crânienne prophylactique. La prophylaxie neuro-méningée est assurée par du méthotrexate à haute dose en perfusion de 24 h et des injections intra-thécales. Dans les stades IV avec atteinte neuro-méningée, il est recommandé une radiothérapie de 12 à 18Gy (en fonction de l'âge) et des injections intra-thécales supplémentaires (6, 9,10, 11).

Dans les atteintes testiculaires, la radiothérapie est indiquée en cas de persistance de cellules lymphomateuses à la biopsie d'un testis douteux (cliniquement et/ou à l'échographie) après la chimiothérapie du protocole M.

- ➔ **Dans les tumeurs cérébrales**, la radiothérapie détient une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique et est souvent complémentaire de la chirurgie et/ou la chimiothérapie. Les risques neurologiques post-opératoires d'une ablation complète, rend la radiothérapie incontournable dans l'approche thérapeutique de certaines tumeurs. Les modalités, indications et doses de la radiothérapie tiennent compte de l'âge de l'enfant, du volume tumoral à traiter, de la localisation et du mode de dissémination tumorale. Dans le médulloblastome, la radiothérapie est évitée pour les enfants de moins de 3 ans. Dans les gliomes de bas grade, la chirurgie est le traitement

de choix quand elle est possible, la radiothérapie est généralement réservée aux situations de progression tumorale. Par ailleurs l'indication de la radiothérapie est établie dans le traitement du médulloblastome, les tumeurs germinales cérébrales (essentiellement non séminomateuses) et les gliomes de haut grade (12, 13, 14).

- ➔ **Dans le néphroblastome** la radiothérapie est indiquée pour le contrôle local des stades III de la SIOP et dans les histologies à haut risque. Le contrôle des métastases pulmonaires, hépatiques ou d'autres sites persistantes après la chimiothérapie et non opérables repose également sur la radiothérapie (15, 16, 17, 18).
- ➔ **Dans le Rétinoblastome**, la radiothérapie est évitée au maximum mais son indication est incontournable dans les stades V, les tumeurs avec extension extra-oculaire et dans les facteurs histologiques de risque élevé (19, 20).
- ➔ **Dans le Neuroblastome de haut risque**, la radiothérapie est systématique sur le site tumoral primitif, les ganglions envahis et les sites métastatiques actifs après la chimiothérapie intensive (21).
- ➔ **Dans le Rhabdomyosarcome**, les indications de la radiothérapie sont liées à plusieurs critères dont le volume de la tumeur à plus de 5cm, l'âge de l'enfant de plus de 10 ans, le groupe IRS III, le site défavorable de la tumeur, les ganglions régionaux (N1) et l'histologie alvéolaire.
- ➔ **Dans le Carcinome indifférencié du nasopharynx** : la radiothérapie est le traitement loco- régional de référence, elle est toujours indiquée quel que soit le stade de la tumeur (22, 23).
- ➔ **Dans le Sarcome d'Ewing**, la radiothérapie locale est indiquée en cas d'exérèse chirurgicale incomplète, en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10 % cellules résiduelles) quel que soit la qualité de l'exérèse chirurgicale et dans les tumeurs costale et vertébrale quel que soit la réponse histologique. L'irradiation des 2 poumons en cas de métastases pulmonaires est toujours indiquée, même en cas de rémission pulmonaire complète en fin de chimiothérapie.

- ➔ **Dans les Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales**, la radiothérapie n'a pas de place dans les tumeurs germinales non séminomateuses. Dans les dysgerminomes, la radiothérapie est indiquée en prophylactique en cas d'exérèse complète pSI sur la chaîne ganglionnaire iliaque homo-latérale, les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques, le ganglion sus-claviculaire où s'abouche le canal thoracique (si lymphographie faite) ou les deux creux sus-claviculaires si cette information manque. En cas de résidu tumoral positif, la radiothérapie sera discutée au cas par cas (24).
- ➔ **Dans l'Ostéosarcome**, la radiothérapie est d'indication limitée aux localisations primitives inopérables et aux irradiations palliatives (25).
- ➔ **Dans l'Hépatoblastome**, La radiothérapie reste une option thérapeutique à discuter dans le cas d'un résidu tumoral inextirpable (26).
- ➔ **Dans l'Histiocytose**, Le traitement local de l'atteinte osseuse repose sur le curetage, les injections intra tumorales de stéroïdes et toutes les mesures d'immobilisation adaptées au site anatomique atteint (corset ou plâtre). La radiothérapie, largement utilisée dans les années 1960-1970 n'a plus sa place dans l'arsenal thérapeutique de l'histiocytose et ce vu le risque de seconde tumeur en territoire irradié. La radiothérapie est même contre indiquée dans ce cas, en fonction du principe ALARA (as low as reasonable achievable) généralement admis en radioprotection (27).

4. Opportunités d'amélioration :

- Inclure les tumeurs exclus en rédigeant des recommandations de traitement ou des protocoles. C'est le cas en particulier

- Neuroblastomes de bas risque et de risque intermédiaire
- Les sarcomes des parties molles non rhabdomyosarcomes
- Les rhabdomyosarcomes métastatiques

- Noter clairement dans les protocoles la définition utiles et nécessaires au diagnostic, aux évaluations... ex : définition des métastases pulmonaires (wilms...).

- Combler les lacunes de certains protocoles nationaux collaboratifs et y inclure les

définitions utiles et les recommandations pour les cas particuliers ex : les rechutes, les progressions, les formes réfractaires et les situations particulières (ex : Néphroblastomes bilatéraux, les néphroblastomatoses)

- Veiller à l'élimination des versions anciennes (obsolètes) de certains protocoles pour éviter tout risque d'erreur.

- Assurer une veille via un groupe ou un comité pour suivre et collecter en temps réel les amendements et les résultats des évaluations intermédiaires ou finales des protocoles internationaux.

Conclusion :

Ce travail propose une lecture autrement des protocoles thérapeutiques. Cette lecture est axée sur la radiothérapie mais reste indissociable de la stratégie thérapeutique globale.

- 1- Le résultat de ce travail sera la base d'une 1^{ère} version d'un guide de radiothérapie appliquée aux protocoles de traitement adoptés au SHOP de Rabat. D'autres versions revues à la lumière des révisions, des discussions avec les radiothérapeutes et les mises à jour doivent suivre.
- 2- Situer la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique, cerner l'indication ou la non indication, cerner la dose de radiothérapie et ses modalités est la finalité de ce travail.
- 3- Ce travail est aussi l'occasion de :
 - Faire une mise à jour des versions de protocoles à lumière des amendements et des résultats des randomisations pour les protocoles internationaux ;
 - Revoir les protocoles nationaux collaboratifs pour des versions complètes intégrant les détails de radiothérapie en particulier et les détails dans les différentes rubriques en général.

Résumé :

Titre : La Radiothérapie en oncologie pédiatrique: Application aux protocoles thérapeutiques adoptés au service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Rabat

Auteur : ECHARFAOUI Othmane

Mots clés : Protocoles Thérapeutiques - Cancers – Enfant - Radiothérapie

Le service d'Hémo-Oncologie pédiatrique de l'hôpital des enfants de Rabat reçoit en moyenne 300 nouveaux cas de cancer chaque année. Ces cancers sont traités selon des protocoles thérapeutiques nationaux collaboratifs ou des protocoles internationaux. Ce travail est une étude descriptive transversale des recommandations relatives à la radiothérapie incluses dans 20 protocoles thérapeutiques adoptés au SHOP- Rabat pour le traitement des cancers de l'enfant. Son objectif est de contribuer à la maîtrise des recommandations relatives à la radiothérapie par tous les intervenants et d'en établir un guide pour standardiser les pratiques cliniques et anticiper la programmation thérapeutique. L'analyse a concerné 20 protocoles thérapeutiques concernant 11 groupes de cancers dont les leucémies aiguës, les lymphomes non Hodgkiniens, le lymphome de Hodgkin, les tumeurs cérébrales, les néphroblastomes, les neuroblastomes, les rhabdomyosarcomes, les tumeurs osseuses, les tumeurs germinales extra-cérébrales, l'hépatoblastome, l'histiocytose langerhansienne. Ce travail a soulevé certaines opportunités d'amélioration dont la mise à jour et/ou la rédaction de versions amendées de certains protocoles thérapeutiques.

Abstract

Title : Radiotherapy in pediatric oncology: Application to the therapeutic protocols adopted at the Department of Pediatric Hematology and Oncology in Rabat

Author : ECHARFAOUI Othmane

Keywords : Child - Cancers - Radiotherapy - Therapeutic Protocols

The Pediatric Hematology and Oncology unit of Rabat's Children's Hospital receives an average of 300 new cases of cancer each year. These cancers are treated according to collaborative national therapeutic protocols or international protocols. This work is a transverse descriptive study of the radiotherapy recommendations included in 20 therapeutic protocols adopted at the pediatric hematology-oncology center of Rabat's children's hospital for the treatment of childhood cancers. Its objective is to contribute to the mastery of recommendations related to radiotherapy by all physicians and to establish a guide to standardize clinical practices and anticipate therapeutic programming. The analysis concerned 20 therapeutic protocols concerning 11 groups of cancers, including acute leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, brain tumors, nephroblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, bone tumors, extracerebral germinal tumors, hepatoblastoma, Langerhansian histiocytosis. This work has raised certain opportunities for improvement, including updating and/or drafting amended versions of certain therapeutic protocols.

ملخص

العنوان: العلاج الإشعاعي في أورام الأطفال :تطبيق على البروتوكولات العلاجية المعتمدة في قسم أمراض الدم والأورام للأطفال بالرباط

الكاتب : الشرفاوي عثمان

الكلمات الرئيسية: بروتوكولات علاجية - سرطان - الأطفال -علاج بالأشعة

تتلقى وحدة طب الدم والأورام بمستشفى الأطفال بالرباط متوسط 300 حالة جديدة من حالات السرطان سنويا .يتم علاج هذه السرطانات وفقا لبروتوكولات علاجية وطنية تعاونية أو بروتوكولات دولية. هذا العمل دراسة وصفية مقطعية للتوصيات المتعلقة بالعلاج الإشعاعي المدرجة في 20 بروتوكولات علاجية معتمدة في قسم أمراض الدم والأورام للأطفال بالرباط. الهدف من هذه الدراسة هو الإسهام في وضع توصيات بشأن العلاج الإشعاعي لدى جميع الأطباء المكلفين بالإستراتيجية العلاجية ووضع دليل لتوحيد الممارسات السريرية واستباق البرمجة العلاجية .وقد شملت الدراسة 20 بروتوكول من 11 مجموعة من أنواع السرطان تشمل اللوكيميا الحادة ، الأورام اللمفاوية اللاهودجكينية ، ورم الغدد اللمفاوية هودجكين ،أورام المخ ،الأورام الأرومية الكلوية ، الأورام الأرومية العصبية ، ساركوما العضلية المخططة ، أورام العظام ، أ ورام الخلايا الجرثومية الخارج دماغية ، الورم الأرومي الكبدي ، كثرة المنسجات لخلايا لانجرهانز .تستنتج هذه الدراسة عدة فرص وإمكانيات تحسين من أهمها ضرورة تحديث و/أو تحرير نسخ معدلة لبعض البروتوكولات.

Références bibliographiques :

- [1]. Interventions clés de prévention et lutte anticancéreuses dans la région africaine. Manuel de l’OMS-2012. Bureau régional de l’Afrique.
- [2]. Leverger G, Patte C. Progrès thérapeutiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes stade IV de type Burkitt chez l’enfant. Bull Acad Natl Med. 2003; 187 (4):743–57.
- [3]. T. Leblanc. Traitement du lymphome de Hodgkin de l’enfant: évolution des protocoles thérapeutiques en Europe. Correspondances en Onco-Hématologie - Vol. VIII - n° 1 - Janvier-février 2013.
- [4]. Patte C, Michon J, Frappaz D et al. Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. Baillieres Clin Haematol. 1994; 7:339–48.
- [5]. Magrath I. B-Cell Lymphoma/Burkitt Lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, éditeurs. Pediatric Lymphomas Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007 p. 141-74.
- [6]. Janet L. Franklin, Jonathan Finlay. Leukemias and lymphomas: Treatment and prophylaxis of the central nervous system. Current Treatment Options in Neurology, **volume 8**, pages 335–345 (2006).
- [7]. Patte, C., Auperin, A., Michon, J., Leverger, G., Frappaz, D., Lutz, P. et al. Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood, 97(11), 3370-3379.

- [8]. Xiao-Fei Sun, Wen-Qi Jiang, Dong-Gen Liu et al. Modified BFM-90 regimen greatly improves treatment outcomes of chinese childhood and adolescent lymphoblastic lymphoma. CJC, 2004 décembre; 23 (12): 1687-91.

- [9]. Eva Landmann, Birgit Burkhardt, Martin Zimmermann,..., Catherine Patte and Yves Bertrand . Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. Haematologica, 2017 Volume 102(12):2086-2096.

- [10]. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. J Clin. Oncol. 2006;24(3):491-499.

- [11]. J. T.Sandlund et al. Results of treatment of advanced-stage lymphoblastic lymphoma at St Jude Children's Research Hospital from 1962 to 2002Annals of Oncology 24: 2425–2429, 2013.

- [12]. Fattet.S .Tumeurs cérébrales de l'enfant : le point et les enjeux actuels, Rev Med Suisse 2007; volume 3. 2562.

- [13]. Moura DB, Migliorini D, Bourhis PJ, Daniel R, Levivier M. Prise en charge des tumeurs cérébrales primaires : une approche multidisciplinaire. Rev Med Suisse 2016; 12 : 821-5.

- [14]. Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Référentiel des tumeurs germinales cérébrales. Mai 2016.

- [15]. Israels T, Moreira C, Scanlan T, Molyneux L, Kampondeni S, Hesseling P, et al. SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting: Wilms Tumour in Low Income Settings - a Guideline. *Pediatr Blood Cancer*. janv 2013;60(1):5-11.
- [16]. Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. déc 2017; 14(12):743-52.
- [17]. Godzinski J. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2015; 20(1):16–20.
- [18]. Kathy Pritchard-Jones , Christophe Bergeron ... et al. SIOP Renal Tumours Study. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1156–64
- [19]. Zucker J-M, Desjardins L, Stoppa-Lyonnet D, Doz F. Rétinoblastome. *EMC - Pédiatrie*. nov 2005;2(4):322-31.
- [20]. F. Doz. Rétinoblastome: Aspects récents. *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 1329–1337.
- [21]. M. Beck Popovic J.-M. Joseph. Le neuroblastoma. *Rev Med Suisse* 2006; volume 2. 2113.
- [22]. Oudidi A. Cancer du cavum. *La Lettre d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* – n° 300 - sept-oct 2005.

- [23]. A. J-bortolotti. Etude rétrospective multicentrique évaluant l'impact de l'étalement de la radiothérapie dans les cancers indifférenciés du cavum non métastatiques de l'enfant et du jeune adulte. Thèse de médecine. Université lille 2, faculté de médecine Henri Warembourg, 2016.

- [24]. Patte C. Les tumeurs malignes de l'ovaire chez les adolescentes : diagnostic, fréquence et prise en charge. La Lettre du Gynécologue - n° 323 - juin 2007.

- [25]. Anract P. Ostéosarcomes : Diagnostic et résultats du traitement. La Lettre du Rhumatologue - n° 325 - Octobre 2006.

- [26]. Vermeulen S. Hépatoblastome réfractaire et en rechute : épidémiologie et état des lieux de la prise en charge en France . thèse de médecine n°191/ 2019. Université de Nantes , Faculté de médecine.

- [27]. Donadieu J. et al. Protocole HL 2010. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique, le suivi des patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne. Société Française des cancers de l'enfant. Société d'Hématologie Immunologie Pédiatrique. Groupe d'Etude des Histiocytoses. Centre de référence des histiocytoses. Mai 2010. https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Histiocytose_recommandationsHL2010.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرقي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - < وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرقي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
بالرباط جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرباط



الأطروحة رقم: 359

سنة: 2020

العلاج الإشعاعي في أورام الأطفال: تطبيق على البروتوكولات العلاجية المعتمدة في قسم أمراض الدم والأورام للأطفال بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2020 / 11 /

من طرف:

السيد الشرفاوي عثمان

المزداد في 04 أكتوبر 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: بروتوكولات علاجية - سرطان - الأطفال - علاج بالأشعة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرفة

عضوة

عضوة

عضوة

السيد محمد خطاب
أستاذ في طب الأطفال
السيدة أمينة كيلى
أستاذة في طب الأطفال
السيدة ليلي حسيسن
أستاذة في طب الأطفال
السيدة ماري الكابري
أستاذة في طب الأطفال
السيدة حنان القاسمي
أستاذة في العلاج الإشعاعي