

# Médulloblastomes chez l'enfant :

## Expérience du service de radiothérapie du Centre Anti-Cancer d'Oran " Emir Abdelkader "

### Résumé

**Introduction et objectif :** Le médulloblastome est l'une des tumeurs cérébrales les plus fréquentes chez l'enfant, il s'agit d'une tumeur neuro-ectodermique primitive localisée au niveau du cervelet et du 4ème ventricule. Notre objectif était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives du médulloblastome chez l'enfant. **Patients et méthodes :** C'est une cohorte rétrospective menée à partir des dossiers des 11 patients de moins de 17 ans atteints d'un médulloblastome qui ont été traités au service de radiothérapie du Centre Anti-Cancer d'Oran "Emir Abdelkader" entre janvier 2015 et décembre 2016. **Résultats :** La médiane d'âge des patients était de 8 ans (4-17 ans). Le sexe masculin était légèrement prédominant avec un sex-ratio de 1,2. La symptomatologie clinique était dominée par le syndrome d'hypertension intracrânienne dans 72,7% des cas. Tous les patients ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale, une chirurgie a été pratiquée chez dix malades, suivie d'une chimiothérapie et une irradiation crano-spinale à la dose de 23,4 à 36 Gy et sur la fosse postérieure à la dose de 54 Gy. Une rémission complète a été obtenue chez 30% des patients et deux cas décédés. Le suivi médian était de 11,5 ± 3 mois (2,7-35,5), la survie globale à un an et à deux ans était respectivement de 80% (± 1,8%) et 53,3% (± 2,4%). **Conclusion :** La prise en charge de cette pathologie doit nécessairement être multidisciplinaire, dont l'objectif est l'amélioration du pronostic et la diminution des risques de séquelles.

#### >>> Mots-clés :

Enfant, médulloblastome, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie.



A. MOUS<sup>(1)</sup>, A. BOUKERCHE<sup>(2,3)</sup>

(1) Radiothérapie Centre de Lutte Contre le Cancer, Ahmed Ben Bella, Tlemcen

(2) Radiothérapie Centre Anti-Cancer, Emir Abdelkader, Oran

(3) Faculté de Médecine, Université d'Oran 1.

### Abstract

**Introduction and purpose :** Medulloblastoma are one of the most frequent brain tumours in the child. It is a primary neuroectodermal tumour located in the cerebellum and 4th ventricle. The objective was to analyse the characteristics of epidemiological, clinical, therapeutic and evolutive of medulloblastoma in children. **Patients and methods :** This is a retrospective cohort of 11 patients under the age of 17 years (32.3%) with medulloblastoma treated in radiotherapy department of "Emir Abdelkader" Anti-Cancer Centre, Oran. **Results :** The median age of patients was 8 years (4-17 years). The male sex was predominant with a sex ratio of 1.2. Clinical symptomatology was dominated by intracranial hypertension syndrome in 72.7% of cases. All patients underwent ventriculo-peritoneal diversion, surgery was performed in ten patients, followed by chemotherapy and crano-spinal irradiation of 23.4-36 Gy and on the posterior fossa of 54 Gy. 54.4% of patients received adjuvant chemotherapy. Complete remission was obtained in 30% of patients, and two deaths. The median follow-up was 11.5 ± 3 months (2.7-35.5). Overall survival of 1 year and 2 years was 80% (± 1.8%) and 53.3% (± 2.4%), respectively. **Conclusions :** The management of this pathology must necessarily be multidisciplinary, treatment usually includes surgical excision followed by radiotherapy and chemotherapy, the objective of which is to improve the vital prognosis on the one hand and, on the other hand, to reduce the risk of sequelae.

#### >>> Key-words :

Medulloblastoma, child, surgery, radiotherapy, chemotherapy.

## Introduction

C'est en 1925 que Bailey et Cushing ont publié la première série anatomo-pathologique de 29 cas, et ont introduit le terme de médulloblastome comme une entité tumorale distincte qui diffère de tous les autres néoplasmes <sup>[1]</sup>.

Le médulloblastome est la plus fréquente des tumeurs primitives neuro-ectodermiques (PNET) du système nerveux central et la tumeur maligne cérébrale la plus fréquente chez l'enfant <sup>[2]</sup>. Le médulloblastome représente 25% des tumeurs cérébrales malignes primitives chez l'enfant <sup>[3]</sup>. Sa localisation est principalement vermienne chez l'enfant <sup>[4,5]</sup>. La prise en charge du médulloblastome est pluridisciplinaire faisant appel à la chirurgie, la radiologie, l'anatomopathologie, la radiothérapie et la chimiothérapie <sup>[4,6,7,8]</sup>.

L'objectif de cette étude est de rapporter l'expérience du service et de confronter les différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs du médulloblastome chez l'enfant dans l'ouest Algérien, à ceux décrits dans la littérature.

## Patients et méthodes

Sur 34 patients âgés de moins de 17 ans pris en charge au service de radiothérapie, EHS d'Oran entre janvier 2015 ET décembre 2016 ; une cohorte de 11 patients (32,3%), atteints d'un médulloblastome et traités, a fait l'objet d'une étude rétrospective. Le bilan d'extension a compris une ponction lombaire avec une cytologie du liquide céphalorachidien, une scanographie cérébrale et/ou une IRM cérébro-médullaire.

Le stade métastatique a été défini selon la classification de Chang et al <sup>[9]</sup>. Il classe la tumeur de T1 à T4 selon la taille et l'envahissement des structures locorégionales, et distingue le médulloblastome non métastatique, M0 ; de ceux avec des cellules tumorales dans le liquide céphalorachidien, M1 ; des métastases cérébrales, M2 ; des métastases spinales, M3 ; et des métastases à distance du système nerveux central, M4 (tableau 01).

Les médulloblastomes avec un résidu post-chirurgical ou d'histologie anaplasique / à grandes cellules ou métastatiques ont été considérés à haut risque <sup>[10]</sup> (tableau 02).

Tableau 01 : Classification des médulloblastomes selon Chang et al.

<b>T1</b>	Tumeur de moins de 3 cm de diamètre limité au vermis, au toit du IVe ventricule, voire aux hémisphères cérébelleux
<b>T2</b>	Tumeur de diamètre supérieur ou égal à 3 cm, envahissant une structure adjacente ou comblant partiellement le IVe ventricule
<b>T3a</b>	Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant complètement le IVe ventricule, avec extension à l'aqueduc de Sylvius, au foramen de Magendie ou au foramen de Luschka, entraînant ainsi une hydrocéphalie
<b>T3b</b>	Tumeur atteignant le plancher du IVe ventricule ou le tronc cérébral et comblant le IVe ventricule
<b>T4</b>	Tumeur s'étendant au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au IIIe ventricule ou envahissant la moelle cervicale supérieure
<b>M0</b>	Pas d'évidence de métastase sous-arachnoïdienne ou hémato-gène
<b>M1</b>	Cellules métastatiques dans le liquide céphalorachidien
<b>M2</b>	Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien dans le cervelet, l'espace sous-arachnoïdien cérébral, le IIIe ventricule ou les ventricules latéraux
<b>M3</b>	Envahissement méningé de l'espace médullaire sous-arachnoïdien

Tableau 02 : Stratification du risque de médulloblastome.

	<b>Bas risque</b>	<b>Risque standard</b>	<b>Haut risque</b>
Basée sur le résidu postopératoire et le statut métastatique	Sans résidu ni métastase	Sans résidu ou résidu < 1,5 cm <sup>2</sup> et M-	Résidu ≥1,5 cm <sup>2</sup> ou M+
Basée sur l'histologie	Desmoplastique chez l'enfant âgé de 3 ans ou moins	Indifférencié	Anaplasique/à grandes cellules
Basée sur la biologie moléculaire	Expression nucléaire ou mutation de β-caténine		Amplification de C-Myc ou de N-Myc

La stratégie thérapeutique a comporté une exérèse chirurgicale la plus complète possible, puis des cures de chimiothérapie avant et après l'irradiation. Plusieurs protocoles ont été utilisés ; un protocole de huit drogues en un jour « 8 en 1 » : vincristine, hydroxyurée, procarbazine, CCNU, cisplatine, aracytine, méthylprednisolone, cyclophosphamide ou dacarbazine. Le protocole de la société française d'oncologie pédiatrique (BBS-FOP) qui comporte l'association de plusieurs molécules (carboplatine/procarbazine, cisplatine/etoposide et vincristine/cyclophosphamide), et le protocole VPC (vincristine, carboplatine et cyclophosphamide).

Sur le plan radiothérapie, tous les malades ont été irradiés en décubitus ventral, immobilisés par des systèmes de contention personnalisés. La radiothérapie était conformationnelle tridimensionnelle, des photons X de 6 MV d'accélérateur linéaire ont été délivrés pour l'ensemble de l'axe cranio-spinal avec un faisceau antérieur au niveau du névraxe et deux faisceaux latéraux au niveau cérébral à une dose totale de 23,4 à 36 Gy suivie d'un complément au niveau de la fosse postérieure pour atteindre une dose totale de 54 Gy avec un fractionnement et l'étalement classique à raison de 1,8 à 2 Gy par séance, cinq séances par semaine (figure 1).

La surveillance repose au minimum sur un examen clinique et la réalisation d'une IRM cranio-spinale tous les trois mois les deux premières années.

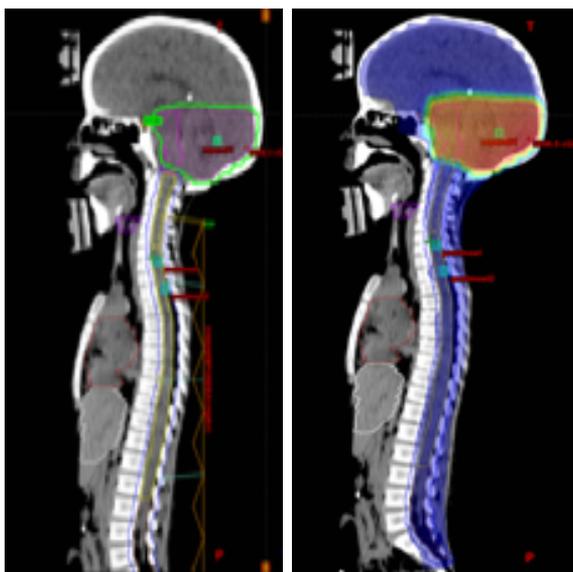


Figure 1 : Radiothérapie conformationnelle 3D du médulloblastome de haut risque (T2M3) chez un enfant de 6 ans.

## Résultats

Il s'agit de 06 garçons et 05 filles (sex-ratio 1.2) âgés de 4 à 17 ans avec un âge moyen de 9 ans  $\pm$  1,2. La notion de cancer familial a été retrouvée chez deux cas (tumeur cérébrale et sarcome). Le délai moyen de la consultation était de 6,7 mois (1-24 mois). Les circonstances de découverte étaient dominées par un syndrome d'hypertension intracrânienne dans 72,7% des cas, un syndrome cérébelleux dans 9,1% des cas et des troubles visuels dans 18,2% des cas. Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale (scanographie et/ou IRM). 72,7% des médulloblastomes étaient de localisation médiane et 18,2% étaient métastatiques M3. Une ponction lombaire a été réalisée chez 45,5% des patients et était d'aspect normal.

Dix patients ont été opérés, l'exérèse était complète dans 70%, partielle dans 20% et subtotale dans 10%. Cette chirurgie a été précédée par une dérivation ventriculo-péritonéale chez tous les patients

Le diagnostic histologique a été posé à la fois par une biopsie stéréotaxique qui a été pratiquée chez trois cas et par l'étude anatomo-pathologique suite à une exérèse chirurgicale qui a été pratiquée chez huit cas.

Sur le plan histologique 72,7% étaient sans précision supplémentaire, deux de types histologiques classiques et un à nodularité extensive.

Dans cette série, 6 patients (54,5%) étaient atteints de médulloblastomes de haut risque, 3 patients (27,3%) étaient de risque standard et deux patients (18,2%) étaient de bas risque.

La stratégie thérapeutique a comporté des cures de chimiothérapie avant l'irradiation pour tous les patients. Deux enfants (18,2%) ont été traités selon le protocole de la BBSFOP, quatre enfants selon le protocole 8 en 1 (36,4%) et cinq enfants (45,5%) ont été traités selon le protocole VPC avec 5 cures en moyenne (2-8). Une chimiothérapie a été administrée après l'irradiation chez 54,5% des cas en moyenne de 4 cures.

Le temps moyen écoulé entre la chirurgie et le début de la radiothérapie était de 239 jours (84-720). La dose moyenne délivrée dans l'axe cranio-spinal était de 26,9 Gy (23,4-36) et celle délivrée dans la fosse postérieure étaient de 53,5 Gy (52,2- 54) (tableau 03).

A la fin de la procédure thérapeutique, et après une évaluation ; 27,2% des patients étaient en situation de rémission complète, 36,3% avaient une réponse partielle ;

18,2% étaient en stabilité ; 9,1% était en progression et un cas est décédé après une seule séance de radiothérapie.

Le suivi médian était de 11,5 ± 3 mois (2,7-35,5), la survie globale à un an et à deux ans était respectivement de 80% (±1,8%) et 53,3% (±2,4%) et (figure 2).

Tableau 03 : les caractéristiques des patients.

Caractéristiques	N (%) ou moyenne
Âge (ans) moyen	9 ± 1.2(4-17)
<b>Sexe</b>	
Masculine	6 (54.5)
Féminin	5 (45.5)
<b>Symptôme révélateur</b>	
Sd HTIC	8 (72.7)
Sd visual	2 (18.2)
Sd neurologique	1 (9.1)
<b>Localisation</b>	
Médiane	8 (72.7)
Latérale	3 (27.3)
Médullaire	2 (18.2)
LCR Normal	5 (45.5)
Résidu chirurgical	9 (81.9)
<b>Histologie</b>	
Sans précision	8 (72.7)
Classique	2 (18.2)
À nodularité extensive	1 (9.1)
Dose de l'irradiation craniospinale	26.9Gy
Dose dans la fosse postérieure	53.5Gy
Délai chirurgie/radiothérapie > 90 jours	239(84-720)

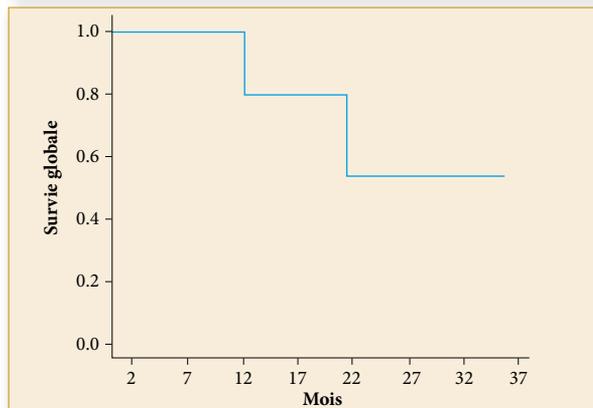


Figure 2 : La survie globale des patients

## Discussion

L'âge médian au moment du diagnostic est de 6-7 ans [11], dans notre série était de 8 ans. Il existe une prépondérance masculine avec un sex-ratio d'environ 1,5 [12] ; ce qui est comparable à notre série. La présentation clinique la plus courante est un tableau d'hypertension intracrânienne [13].

Le délai diagnostique médian était long par rapport à ceux rapportés dans la littérature qui est de 65 jours [14]. Ce retard diagnostique s'expliquait en partie par l'évocation d'autres diagnostics.

Les médulloblastomes métastatiques au moment du diagnostic représentaient 18,2% des cas. Ce pourcentage pouvant atteindre 50% dans la littérature [11].

Selon les séries publiées, le sous type histologique le plus fréquent est le médulloblastome classique suivi par le médulloblastome desmoplasique [15,16]. Notre étude est limitée, vu le manque de précision histologique.

Le pourcentage élevé de médulloblastome à haut risque au sein de cette étude était de 54,5% contre 14 à 37% selon les séries [17].

Dans notre série, le délai entre la chirurgie et le début de l'irradiation discordait avec les 90 jours recommandés [6,14]. Ce retard à la mise en place de la radiothérapie pourrait s'expliquer par le retard à la première consultation après la chirurgie et par la réalisation de la chimiothérapie avant l'irradiation.

Cette irradiation contribue fortement aux séquelles neuropsychiques, endocrinologiques, auditives et musculo-squelettiques chez l'enfant [4,18]. L'insuffisance de réalisation de suivi neuropsychologique souligne encore les limites de cette étude.

La survie du médulloblastome s'est améliorée ces dernières décennies grâce à l'ajout de la chimiothérapie au traitement standard avec la chirurgie et la radiothérapie [19,20,21].

Le petit nombre de patients, le manque de précision histologique, et la durée de l'étude constituent des facteurs des limites de cette série qui nous empêche de donner plus de précisions afin de les comparer à ceux décrits dans la littérature.

## Conclusion

Le médulloblastome est un cancer bien connu chez l'enfant pour lequel des nouvelles perspectives thérapeutiques se dessinent, à la fois en termes de stratégies adaptées au risque évolutif, de substances de chimiothérapie associées ou non à l'irradiation, de cibles thérapeutiques et de techniques d'irradiation.

La prise en charge de cette pathologie doit nécessairement être multidisciplinaire par l'action concertée des équipes de neurochirurgie, neuroradiologie, oncologie pédiatrique, neuro-oncologie, radiothérapie et de « réhabilitation » physique et cognitive, habitués à cette pathologie.

### Date de soumission

25 Février 2020.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

1. Bailey, H. Cushing. Medulloblastoma cerebelli. A common type of mid-cerebellar glioma of childhood. Archives of Neurology and Psychiatry, Chicago, 1925, 14: 192-224.
2. Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
3. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. Neuro-surgery 2000 ;47 :623-31 [discussion 31-2].
4. Padovani L, André N, Carrie C, Murracchiole X. Le médulloblastome de l'enfant et de l'adulte : quelle différence ? Cancer Radiotherapie 2009; 13:530-5.
5. Khalil EM. Treatments results of adults and children with medulloblastoma NCI. Cairo University experience. J Egypt Natl Canc Inst 2008 ;20 :175-86.
6. Taillandier L, Blonski M, Carrie C, Bernier V, Bonnetain F, Bourdeaut F, et al. Les médulloblastomes : revue générale. Rev Neurol (Paris) 2011 ;167 :431-48.
7. Brandes AA, Park MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. Crit Rev Oncol Hematol 2004 ;50 :121-8.
8. Kochbati L, Ghorbet I, Chaari N, Besbes M, Maalej M. Rechute frontale du médulloblastome causes et conséquences. Cancer Radiother 2008 ; 12 :860-2.
9. Chang CH, Housepian EM, Herbert Jr C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. Radiology 1969;93:1351-9.
10. C. Vignerona, N. Entz-Werléb, P. Lutz, A. Spiegel, S. Jannierb, S. Helfrec, C. Alapetitec, A. Cocad, P. Kehrlid, G. Noëla Évolution de la prise en charge des médulloblastomes de l'enfant et de l'adulte Cancer/Radiothérapie Volume 19, Issue 5, August 2015, Pages 347-357
11. Chastagner P, Klein O, Bernier V, Doz F. Tumeurs cérébrales primitives de l'enfant. In: Pédiatrie EMC. Paris: Elsevier Masson SAS; 2009 [4-160-B10].
12. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyper-fractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. J Clin Oncol 2012; 30:3187-93.
13. Fritsch MJ, Doerner L, Kienke S, Mehdorn HM. Hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: role of endoscopic third ventriculostomy. J Neurosurg 2005; 103:40-2.
14. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. Eur J Pediatr 2012; 171:25-32.
15. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas. A pediatric oncology group study. J Neuropathol Exp Neurol. 2000; 59:857-65.
16. Garrè ML, Cama A, Bagnasco F, Morana G, Giangaspero F, Brisigotti M, et al. Medulloblastoma variants: age-dependent occurrence and relation to Gorlin syndrome: a new clinical perspective. Clin Cancer Res. 2009 ; 15 :2463-71.
17. Vignerona C, et al. Médulloblastomes de l'enfant : étude rétrospective portant sur 52 patients. Cancer Radiotherapie
18. Packer RJ, Gajjar R, Vezina G, Langston D, Rorkel L, Burger P, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy. Curr Neurol Neurosci Rep 2007; 7:129-32.
19. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Results of a randomized study of pre-radiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic medulloblastoma: the international Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study group-Pnet 3 Study. J Clin Oncol. 2003; 21:1581-91.
20. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyper-fractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. J Clin Oncol. 2012; 30:3187-93.
21. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol 2006; 24:42028.