

Les recommandations suivantes sont basées sur et adaptées du protocole EuroEwing 2008 de la GPOH. Ces adaptations ne sont à utiliser que dans le cadre du traitement des sarcomes pédiatriques pris en charge dans le Centre des sarcomes du CHUV, Lausanne.

Sarcomes de l'enfant : Sarcome d'Ewing	1
Investigations initiales	2
Evaluation initiale du volume tumoral	2
Chimiothérapie	3
Schéma général	3
Chimiothérapie neo-adjuvante	4
Définition de la réponse	4
Stratification par groupes de risque	4
Chimiothérapie adjuvante	5
Examens avant chaque cycle	5
Critères de début de cycle	5
Critères d'adaptation des doses	6
Doses cumulatives théoriques	7
Chirurgie	7
Biopsie diagnostique	7
Chirurgie définitive	8
Recommandations générales	8
Définitions des marges de résection	8
Reconstruction après chirurgie conservatrice	8
Chirurgie des métastases primaires	10
Radiothérapie	10
Remarques générales	10
Planification	11
Doses et volumes	11
Radiothérapie pré-opératoire	11
Radiothérapie post-opératoire	11
Radiothérapie définitive	12
Cas particuliers	12
Tumeurs des extrémités	12
Tumeurs de la tête, du cou et du crâne	12
Tumeurs du pelvis ou de la cage thoracique	13
Doses limites pour les tissus sains	13
Techniques d'irradiation de sites particuliers	13
Radiothérapie palliative	15
Suivi à long terme	16
Récidives	16
Références	16

			
Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Diezi M	Beck-Popovic M, Joseph MJJ, Schiapacasse L, Zambelli PY	01.01.2017	12.05.2017

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

INVESTIGATIONS INITIALES

Clinique	☐ Poids ☐ Taille ☐ Surface corporelle ☐ Lansky/Karnovsky
Laboratoire	☐ FSC ☐ Na, K, Ca, Mg, PO4, LDH ☐ Gazo ☐ Créatinine, urée ☐ FSH, LH, T4L, TSH ☐ Urine : PO4, glucose, créatinine, protéines ☐ GFR calculé ☐ AST, ALT, Bilirubine T/D, PAL ☐ Protéines totales, albumine ☐ Crase ☐ Sérologies VZV, HIV, CMV, EBV, HAV, HBV, HCV
Imagerie	☐ ECHO cardiaque, ECG ☐ Thorax face/profil ☐ CT Thorax ☐ Rx site primaire face/profil ☐ IRM site primaire ☐ Rx métastases osseuses face/profil ☐ IRM métastases osseuses ☐ Scintigraphie osseuse
Autres	☐ Préservation fertilité ☐ Fonctions pulmonaires ☐ PBM bilatérales

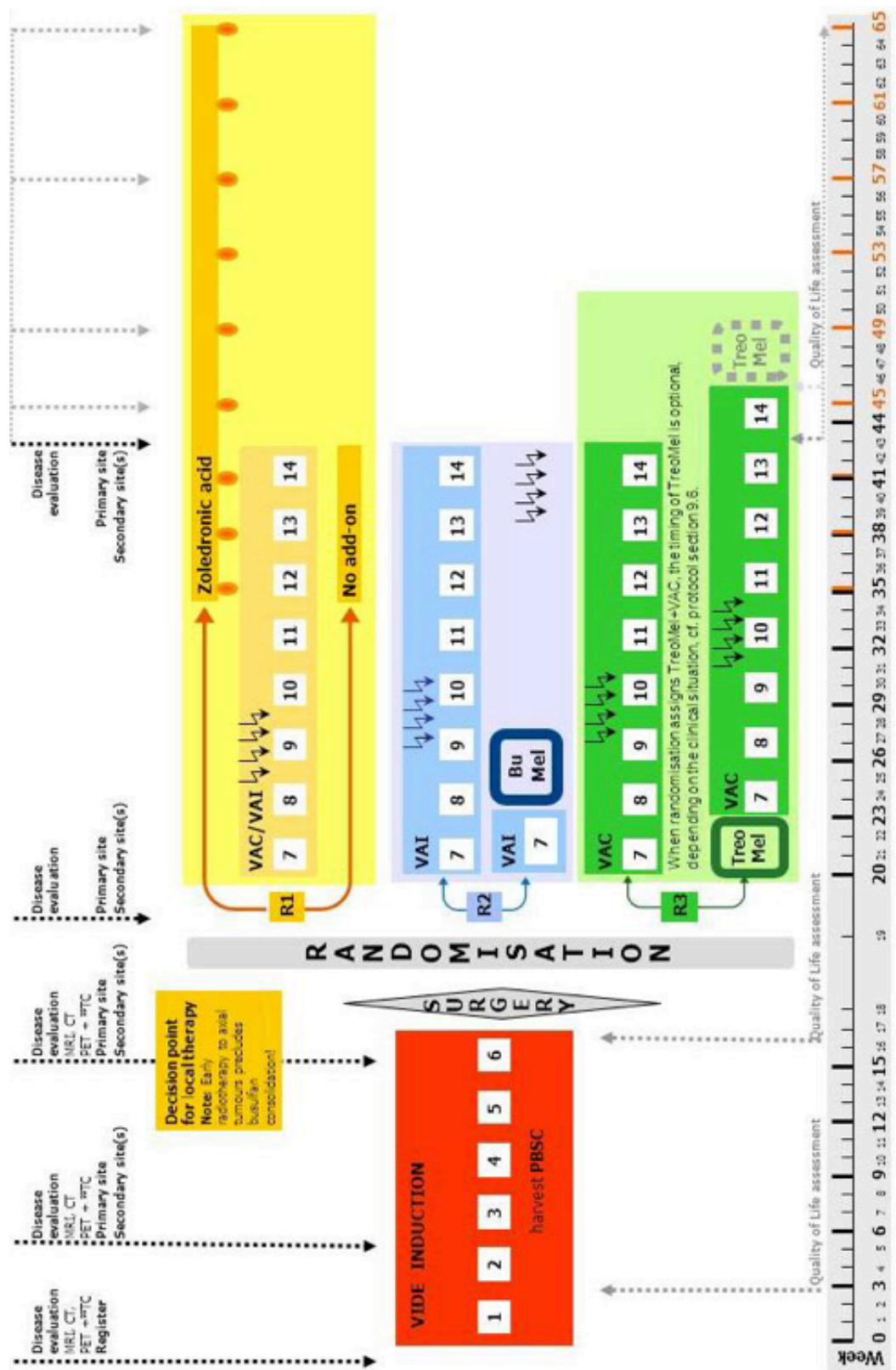
EVALUATION INITIALE DU VOLUME TUMORAL

Estimation du volume tumoral initial : **a x b x c x F**

(a,b, et c = dimensions de la tumeur dans les 3 axes et $F = \pi/6 = 0.52$ pour les tumeurs sphériques et $\pi/4 = 0.785$ pour les tumeurs cylindriques).

CHIMIOTHÉRAPIE

SCHÉMA GÉNÉRAL



CHIMIOTHÉRAPIE NEO-ADJUVANTE

VIDE (q21 jours si leuco > 2.0 G/L, ANC > 1.0 G/L, plaquettes > 80 G/L)

Vincristine	1.5mg/m2/d IV push	J1	1.5mg/m2/cycle	D.U. max 2mg
Ifosfamide	3.0g/m2/d IV sur 1-3h	J1, J2, J3	9.0g/m2/ cycle	+MESNA
Doxorubicine	20mg/m2/d IV sur 4h	J1, J2, J3	60mg/m2/ cycle	
Etoposide	150mg/m2/d IV sur 1h	J1, J2, J3	450mg/m2/ cycle	
GCSF	5mcg/kg/d SC 1x/j	J5-J14		

Doses de MESNA recommandées :

1.0g/m2/d	J1	IV push 1h avant ifosfamide
3.0g/m2/d	J1, J2, J3	IV sur 24h

Ces cycles de VIDE sont répétés à 6 reprises. A la récupération de la 6^{ème} cure est effectué le contrôle local, en général chirurgical. Le type de chimiothérapie adjuvante dépend du groupe de risque (R1 à R3).

DÉFINITION DE LA RÉPONSE

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.

STRATIFICATION PAR GROUPES DE RISQUE

R1 (risque standard) :

Patients avec tumeurs localisées, quel que soit le volume au diagnostic, réséquées après chimiothérapie seule, avec bonne réponse histologique (<10% cellules viables)
Patients avec tumeurs localisées, <200ml au diagnostic, non résécables, avec réponse radiologique partielle
Patients avec tumeurs localisées, <200ml au diagnostic, réséquées en première intention

R2 (haut risque):

Patients avec tumeurs localisées, quel que soit le volume au diagnostic, réséquées après chimiothérapie seule, avec mauvaise réponse histologique (>10% cellules viables)
Patients avec tumeurs localisées au niveau des extrémités, après chimiothérapie et radiothérapie, quel que soit le volume au diagnostic, avec mauvaise réponse histologique (>10% cellules viables)
Patients avec tumeurs localisées au niveau des extrémités, après chimiothérapie et radiothérapie, >200ml, quelle que soit la réponse histologique.
Patients avec tumeurs localisées au niveau des extrémités, non résécable, >200ml, sans progression sous chimiothérapie néoadjuvante
Patients avec tumeurs localisées au niveau des extrémités, <200ml, mauvaise réponse clinique

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

Patients avec tumeurs localisées, >200ml au diagnostic, réséquées en première intention

Patients avec tumeurs localisées, quel que soit le volume au diagnostic, quelle que soit la réponse histologique, avec métastases pulmonaires ou pleurales (R2pulm)

R3 (très haut risque)

Patients avec maladie disséminée

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

VAI (q21 jours si leuco > 2.0 G/L, ANC > 1.0 G/L, plaquettes > 80 G/L)

Vincristine	1.5mg/m2/d IV push	J1	1.5mg/m2/ cycle	D.U., max 2mg
Actinomycine D	0.75mg/m2/d IV push	J1, J2	1.5mg/m2/ cycle	D.U., max 1.5mg
Ifosfamide	3.0g/m2/d IV sur 1-3h	J1, J2	6g/m2/ cycle	+MESNA
GCSF	5mcg/kg/d SC 1x/j	J5-J14		

Doses de MESNA recommandées

1.0g/m2/d	J1	IV push 1h avant ifosfamide
3.0g/m2/d	J1, J2, J3	IV sur 24h

VAC (q21 jours si leuco > 2.0 G/L, ANC > 1.0 G/L, plaquettes > 80 G/L)

Vincristine	1.5mg/m2/ d IV push	J1	1.5mg/m2/ cycle	D.U. max 2mg
Actinomycine D	0.75mg/m2/ d IV push	J1, J2	1.5mg/m2/ cycle	D.U. max 1.5mg
Cyclophosphamide	1.5g/m2/d IV sur 1-3h	J1	1.5g/m2/ cycle	+MESNA

Doses de MESNA recommandées

0.5g/m2/d	J1	IV push 1h avant ifosfamide
1.5g/m2/d	J1, J2, J3	IV sur 24h

EXAMENS AVANT CHAQUE CYCLE

FSC, Na, K, PO4, Mg, Ca, gazo, Urée, Créatinine, PAL, Bilirubine T/D, AST/ALT, GFR calculé, ECHO cardiaque.

Après VIDE cycle 3 ou 4, si haut risque, discuter de l'intérêt d'une récolte de PBSC.

CRITÈRES DE DÉBUT DE CYCLE

Le cycle #1 de la chimiothérapie adjuvante commence dans les 14 jours suivant le contrôle local.

Les cycles sont administrés chaque 21 jours, si Leuco > 2.0 G/L, ANC > 1.0 G/L, plaquettes > 80 G/L

CRITÈRES D'ADAPTATION DES DOSES

Grade	Action
-------	--------

Myélosuppression

Récupération hématologique retardée de > 6j ou après J21	• Réduire ETOP de 20% pour VIDE suivant • Réduire IFO/CYC de 20% pour VAI/VAC suivant • Si nécessaire, réduire de 20% supplémentaires pour cycles suivants • Si nécessaire, omettre ETOP • Si nécessaire, réduire IFO de 9 à 6gr/cycle
Sepsis (CTC Gr 3-4)	• Réduire ETOP de 20% pour VIDE suivant • Réduire IFO/CYC de 20% pour VAI/VAC suivant • Si nécessaire, réduire de 20% supplémentaires pour cycles suivants • Si nécessaire, omettre ETOP • Si nécessaire, réduire IFO de 9 à 6gr/cycle

Mucité, toxicité GL

Gr 3-4	• Réduire ETOP de 20% pour VIDE suivant • Réduire IFO/CYC de 20% pour VAI/VAC suivant • Si nécessaire, réduire de 20% supplémentaires pour cycles suivants • Si nécessaire, omettre ETOP
--------	---

Néphrotoxicité

Ajustement IFO GFR et fraction réabsorbée de PO4 [FrPO4=PO4 _{serum} /(PO4 _{urine} *Creat _{serum} /Creat _{urine})] <table><tr><th colspan="3">Valeurs réf FrPO4 [μmol/ml]</th></tr><tr><th>Mois</th><th>Moyenne</th><th>Limite</th></tr><tr><td><1</td><td>2.13</td><td>1.90</td></tr><tr><td>1-12</td><td>2.10</td><td>1.00</td></tr><tr><td>> 12</td><td>1.50</td><td>1.07</td></tr></table>	Valeurs réf FrPO4 [μmol/ml]			Mois	Moyenne	Limite	<1	2.13	1.90	1-12	2.10	1.00	> 12	1.50	1.07	Grade	GFR (ml/min /1.73m ²)	FrPO4 (μmol/ml)	HCO3 (mmol/L)	Action (moins bon grade)
	Valeurs réf FrPO4 [μmol/ml]																			
	Mois	Moyenne	Limite																	
	<1	2.13	1.90																	
1-12	2.10	1.00																		
> 12	1.50	1.07																		
0-1	≥60	≥1.00	≥17	IFO 100%																
2	40-59	0.8-0.99	14-16.9	IFO 70%																
3-4	≤40	≤0.8	≤14	Remplacer IFO par CYC à 1500mg/m2/j, J1																
Ajustement ETOP GFR<60ml/min/1.73m ²	Diminuer dose d’ETOP à 70%																			

Cardiotoxicité

SF < 28% ou LVEF < 40% ou diminution ≥ 10% depuis le test précédent	• Retarder chimiothérapie de 7j et répéter ECHO • Si SF ≥ 29%, ad chimiothérapie • Si SF < 29%, omettre DOX et remplacer par DACT 0.75mg/m2/j, J1 + J2, IV push (1.5mg/m²/cycle, dose max 1.5mg/j)
---	--

Neurotoxicité centrale

Gr 3-4	• Bleu de méthylène 1mg/kg/dose, q4h (adulte 50mg q4h) • Clonazepam si nécessaire • Prévention pour les cycles suivants : 1mg/kg/dose q6h le jour de l'IFO, en prolongeant l'administration sur 4-8h • En cas de récurrence de neurotoxicité, remplacer IFO par CYC 1500mg/m2/cycle J1 seulement (pas J2 ni J3)
--------	--

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

DOSES CUMULATIVES THÉORIQUES

VIDE

Vincristine	1.5 mg/m ²	6 cycles	9 mg/m ²
Ifosfamide	9000 mg/m ²	6 cycles	54000 mg/m ²
Doxorubicine	60 mg/m ²	6 cycles	360 mg/m ²
Etoposide	450 mg/m ²	6 cycles	2700 mg/m ²

VAI

Vincristine	1.5 mg/m ²	8 cycles	12 mg/m ²
Actinomycine D	1.5 mg/m ²	8 cycles	12 mg/m ²
Ifosfamide	6000 mg/m ²	8 cycles	48000 mg/m ²

VAC

Vincristine	1.5 mg/m ²	8 cycles	12 mg/m ²
Actinomycine D	1.5 mg/m ²	8 cycles	12 mg/m ²
Cyclophosphamide	1500 mg/m ²	8 cycles	12000 mg/m ²

BuMel

Busulfan	Adultes	0.8 mg/kg	1 cycle	Adultes	12.8 mg/kg
	<9kg	1mg/kg		<9kg	16mg/kg
	9-15.9kg	1.2 mg/kg		9-15.9kg	19.2 mg/kg
	16-23kg	1.1 mg/kg		16-23kg	17.6 mg/kg
	23.1-34kg	0.95 mg/kg		23.1-34kg	15.2 mg/kg
	> 34kg	0.8mg/kg		> 34kg	12.8 mg/kg
Melphalan	140 mg/m ²			140 mg/m ²	

TreoMel

Treosulfan	12 g/m ²	1 cycle	36 g/m ²
Melphalan	140 mg/m ²	1 cycle	140 mg/m ²

CHIRURGIE

BIOPSIE DIAGNOSTIQUE

- La biopsie diagnostique lors de suspicion de tumeur d'Ewing se fait dans le centre où le patient sera opéré à la fin de la phase néoadjuvante, par le chirurgien prévu pour cette procédure.
- L'échantillon prélevé est envoyé en pathologie non fixé, enveloppé dans une compresse stérile imbibée de sérum physiologique.

CHIRURGIE DÉFINITIVE

- La chirurgie définitive a lieu après la chimiothérapie néoadjuvante de 6 cycles de VIDE.
- La seule indication pour une chirurgie première est en cas d'urgence telle que compression spinale ou douleurs intolérables.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

- Une résection chirurgicale adéquate (large/radicale selon Enneking) est désirable.
- Le trajet de biopsie doit être inclus dans le spécimen chirurgical.
- Un debulking n'est pas recommandé.
- Une résection large avec marges histologiques négatives est nécessaire pour optimiser le contrôle local.
- Les techniques de reconstruction devraient être employées autant que possible, mais le contrôle oncologique est plus important que la préservation du membre.

DÉFINITIONS DES MARGES DE RÉSECTION

- Chirurgie radicale/large (**R0**): tumeur excisée en totalité, sans rupture pendant la procédure chirurgicale, couverte en totalité par du tissu sain/capsule. Ce dernier point est confirmé par les pathologues, macroscopiquement et microscopiquement. Le trajet de biopsie est retiré en bloc, avec des marges adéquates.
- Chirurgie marginale (**R1**): tumeur excisée en totalité, sans rupture pendant la procédure chirurgicale, mais du tissu tumoral atteint les tranches de section microscopiquement, sans évidence de résidu macroscopique in situ.
- Chirurgie intralésionnelle (**R2**): tumeur excisée partiellement ou avec rupture pendant la procédure chirurgicale, ou tissu tumoral atteignant les tranches de résection avec évidence de résidu tumoral in situ.

RECONSTRUCTION APRÈS CHIRURGIE CONSERVATRICE

Fémur

Fémur distal	Chez les patients qui présentent une tumeur de petite taille et avec marges de résection adéquates, l'utilisation d'une endoprothèse (système modulaire) est en général possible. Chez les enfants en croissance et les adolescents, une prothèse allongeable devrait être utilisée. Chez les petits enfants sans infiltration du nerf sciatique, une plastie de rotation peut être considérée.
Diaphyse fémorale	L'utilisation d'une greffe à partir d'os tibial vascularisé peut être une option chez certains patients, en particulier les plus jeunes. L'implantation d'une endoprothèse est en général faisable, un système modulaire recommandé. L'utilisation d'une bipolar cup permet la croissance normale du pelvis chez les adolescents et une fonction acceptable chez les adultes.
Fémur proximal	Une endoprothèse est en général utilisable si la biopsie initiale a été faite de manière adéquate (latéralement avec une petite cicatrice longitudinale) et qu'il y a suffisamment de tissu pour recouvrir la prothèse. Un système modulaire et allongeable est recommandé. Une prothèse totale de fémur est possible s'il y a assez de tissu pour recouvrir. L'utilisation d'une bipolar cup permet la croissance normale du pelvis chez les adolescents et une fonction acceptable chez les adultes.

Tibia

	Dans les cas où la tumeur primaire est en contact avec le péroné, la partie concernée de ce dernier devrait être considérée comme contaminée et partiellement réséquée
Tibia proximal	L'implantation d'une endoprothèse est possible. Dans la plupart des cas, un flap du muscle gastrocnémien (muscle jumeau du triceps sural) est nécessaire pour la reconstruction.
Diaphyse du tibia	Une greffe osseuse à partir d'un morceau de péroné vascularisé ou d'un donneur est possible, de même que l'utilisation d'une endoprothèse.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

Tibia distal	L'utilisation d'une endoprothèse associée à une résection/arthrodèse de l'articulation tibio-calcanéenne est possible.
--------------	--

Péroné/Fibula

	Le péroné est un os qui peut être réséqué sans reconstruction. Si la tumeur primaire est en contact avec le tibia et/ou en cas de suspicion radiologique d'infiltration du tibia, une résection partielle de ce dernier doit être discutée, suivie d'une reconstruction telle que décrite plus haut.
--	--

Humérus

Humérus proximal	L'implantation d'une endoprothèse est possible si les vaisseaux et les nerfs ne sont pas contaminés. Pour la reconstruction, l'utilisation de la clavicule comme humérus de substitution peut être considérée.
Diaphyse humérale	L'utilisation d'un greffon péroné vascularisé peut être discutée pour la reconstruction, de même qu'une endoprothèse.

Pelvis

Une radiothérapie post-opératoire est en général indiquée dans les cas de tumeurs du pelvis, même chez les patients avec marges de résection saines et bonne réponse histologique à la chimiothérapie d'induction (cf EICESS 92 et EURO-E.W.I.N.G.99). Les résultats de ces deux études montrent un avantage de la prise en charge bi-modale par chirurgie et radiothérapie, en particulier pour les tumeurs > 200ml. Une chirurgie avec technique de préservation des membres est la règle, en évitant en particulier les hémipelvectomies. Les complications après chirurgie pelvienne pour un sarcome peuvent être réduites en évitant une reconstruction squelettique et en choisissant des techniques telles que transposition de la hanche après résection de l'acétabulum.

Le but principal reste une résection large, après une chimiothérapie d'induction destinée à réduire autant que possible la taille tumorale afin de diminuer le champ d'irradiation, la radiothérapie étant associée à un haut risque de morbidité secondaire (Shamberger, 2003). Le bilan de fin d'induction est essentiel pour planifier au mieux la technique chirurgicale qui va être employée. Une résection large des côtes ou de la paroi thoracique peut être discutée chez des patients ayant terminé leur croissance, alors que chez les plus petits, un impact sur la croissance doit être anticipé pour définir l'importance de la résection. A la fin de l'intervention, une exploration visuelle et en palpant de la cavité thoracique et des poumons est indispensable. La reconstruction de la paroi thoracique a pour but de préserver la stabilisation et la mécanique ventilatoire, ainsi que l'aspect cosmétique. La reconstruction peut se faire à l'aide de patches synthétiques (PTFE, prolène, vicryl), en particulier lors de résections larges. Une fermeture primaire des tissus mous est possible dans la plupart des cas. La chirurgie doit être complétée par de la radiothérapie dans les cas de marges de résection insuffisantes et/ou de réponse histologique insatisfaisante (>10% de cellules viables).

En cas de maladie résiduelle pulmonaire (métastases suspectées ou prouvées histologiquement) ou lors d'élargissement du médiastin, une biopsie et/ou résection de ces lésions doit être discutée à la fin de l'induction. L'exploration pulmonaire et une résection nécessitent une ventilation pulmonaire sélective.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

CHIRURGIE DES MÉTASTASES PRIMAIRES

- En cas de persistance de métastases pulmonaires après chimiothérapie néoadjuvante, des biopsies/résections chirurgicales devraient être discutées.
- La prise en charge chirurgicale de métastases à d'autres endroits doit être discutée au cas par cas.

RADIOTHÉRAPIE

REMARQUES GÉNÉRALES

- Le contrôle local chirurgical doit être complété par de la radiothérapie en cas de marges étroites et/ou réponse histologique mauvaise (>10% de cellules viables).
- La chirurgie est préférée lorsqu'elle est possible.
- La radiothérapie est une modalité thérapeutique utile dans les cas de tumeurs inopérables ou en combinaison avec la chirurgie en pré- ou post-opératoire.
- Des toxicités sévères post radiothérapie sont observées après des chimiothérapies à haute dose, en particulier Busulfan/Melphalan (BuMel).
- Chez les patients présentant une indication à la radiothérapie, les chimiothérapies à base de BuMel devraient être évitées si des organes tels que la moelle épinière, poumons ou intestins se trouvent dans le champ d'irradiation, sauf si des techniques permettant de limiter la dose sur ces organes peuvent être employées.
- Si une irradiation des intestins est indispensable, elle devrait avoir lieu au plus tôt 8-10 semaines après l'administration du busulfan.
- Toute irradiation de tissu pulmonaire doit être évitée chez les patients recevant du busulfan.
- Dans des cas individuels, lorsqu'une petite partie seulement de tissu pulmonaire est irradiée, une radiothérapie peut se justifier.
- Dans les cas de patients avec tumeurs de la paroi thoracique, et effusion pleurale maligne, ou dans les cas de chirurgie incomplète, une radiothérapie de l'hémithorax peut être considérée, malgré la toxicité pulmonaire attendue.
- La dose sur la moelle épinière des patients ayant reçu BuMel ne devrait pas excéder 30 Gy.
- Dans les cas où une radiothérapie est indispensable et que la maladie est à haut risque, une omission du BuMel pour des cycles de VAI est préférable.
- L'actinomycine D n'est pas administrée pendant la radiothérapie. Un délai d'une semaine avant le début de la radiothérapie et d'une semaine après la fin de celle-ci doit être respecté.
- Pour les patients qui reçoivent de la radiothérapie durant la phase d'induction par VIDE, si une atteinte intestinale ou cutanée est notée, la dose de doxorubicine devrait être réduite ou interrompue.

PLANIFICATION

- Lors du premier bilan, les modalités du contrôle local doivent être discutées lors d'une réunion multidisciplinaire.
- La chirurgie doit être considérée comme prioritaire dans le contrôle local sauf dans le cas où celle-ci entraînerait des conséquences fonctionnelles importantes pour le patient (amputation, énucléation, etc.).
- Une radiothérapie pré-opératoire est indiquée en cas de progression clinique ou en cas d'anticipation de marges de résection inadéquates ou de résection intralésionnelle.
- Une radiothérapie post-opératoire est indiquée en cas de résection intralésionnelle ou à marges de résection inadéquates, ainsi qu'en cas de réponse histologique mauvaise, quelle que soit l'étendue des marges de résection, ainsi que lors de grosses tumeurs pelviennes
- Une radiothérapie exclusive n'est indiquée que sur des lésions inopérables (ie tumeurs qui ne peuvent être réséquées complètement sans mutilation ou risque chirurgical important).
- Chez les patients qui vont recevoir une chimiothérapie à haute dose TreoMel, l'intervalle entre la réinfusion de cellules souches et le début de la radiothérapie doit être d'au moins 8-10 semaines, sauf chez ceux avec maladie résiduelle macro ou microscopique, chez qui la radiothérapie peut être débutée plus tôt, en parallèle au VAC post TreoMel. Chez les patients qui vont recevoir une chimiothérapie à haute dose BuMel, l'intervalle entre la réinfusion de cellules souches et le début de la radiothérapie doit être d'au moins 8-10 semaines

DOSES ET VOLUMES

- Le volume à irradier est défini comme celui de la tumeur au diagnostic avec des marges de sécurité adéquates.
- Les cicatrices de biopsie ou de résection tumorale doivent être incluses dans le volume irradié.
- Pour les patients qui reçoivent 54.0 Gy ou plus, des techniques de diminution des champs ou IMRT devraient être utilisées, en donnant le boost sur un volume défini comme celui de la tumeur après chimiothérapie d'induction plus une marge de sécurité de 1.5 à 2 cm, selon la localisation anatomique, pour la définition du CTV (clinical target volume) (cf Guidelines EE2012, GSF/GETO et SFCE).

RADIOTHÉRAPIE PRÉ-OPÉRATOIRE

- La dose volumique cible standard pour la radiothérapie pré-opératoire est de 54.0 Gy administrée en doses quotidiennes de 1.8Gy 5j/7.
- Des boosts peuvent éventuellement être administrés en utilisant des techniques IMRT (intensity-modulated radiotherapy), protons, radiothérapie intraopératoire par électrons ou curiethérapie.

RADIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE

- Les doses de radiothérapie postopératoire dépendent des marges de résection:
 - Chirurgie intralésionnelle (R2): 45/54.0 Gy (option de boost à 60.0 Gy en fonction de la taille, de la localisation de la tumeur ainsi que de l'âge du patient)
 - Chirurgie marginale (R1) avec réponse histologique inadéquates (>10% de cellules viables résiduelles): 54.0 Gy

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- Chirurgie marginale (R1) avec réponse histologique adéquate (<10% de cellules viables résiduelles): 45.0 Gy
- Résection large (R0) avec réponse histologique inadéquate (>10% de cellules viables résiduelles): 45.0 Gy
- Résection large (R0) avec réponse histologique adéquate (<10% de cellules viables résiduelles): pas de radiothérapie
- Tous les patients avec tumeurs pelviennes ou spinales doivent être irradiés, indépendamment des marges de résection.

RADIOTHÉRAPIE DÉFINITIVE

- La dose de radiothérapie définitive est à priori de 45.0 Gy avec un boost à 54.0 Gy. Dans certains cas, une dose de 54 Gy en fractions de 1.8 Gy suivi par un boost de 5.4 Gy en 3 fractions peut être discuté (protocole EE2012)
- Dans certains cas, en fonction de la localisation de la tumeur et de l'âge de l'enfant, le boost peut être adapté (augmenté ou réduit). Lorsque c'est possible, des techniques récentes d'irradiation (IMRT, protons...) devraient être utilisées.
- Chez les enfants de moins de 10 ans avec facteurs de pronostic favorable (tumeurs de < 100ml, réponse complète à la chimiothérapie), la dose de radiothérapie peut être réduite à 45 Gy, dose minimale recommandée.

CAS PARTICULIERS

TUMEURS DES EXTRÉMITÉS

- Les tumeurs des extrémités qui impliquent des compartiments musculaires nécessitent une radiothérapie avec des champs étendus associée à un boost de petit volume.
- Les marges de sécurité doivent comprendre une zone de 3-5 cm dans le sens de l'extension distale/proximale et 2cm dans le sens latéral et en profondeur, en se basant sur le volume de la tumeur initiale.
- Dans les cas de signes d'envahissement médullaire ou de présence de skip métastases, une irradiation de l'os complet est recommandée.
- Les plaques épiphysaires devraient être épargnées si possible.
- L'irradiation de tout le compartiment n'est pas nécessaire si les marges de sécurité mentionnées plus haut peuvent être assurées.
- Une zone des tissus mous sains adéquate devrait être épargnée pour maintenir le drainage lymphatique et réduire le risque de lymphœdème.

TUMEURS DE LA TÊTE, DU COU ET DU CRÂNE

- Des marges de sécurité d'au moins 1.5 à 2 cm dans tous les axes, en se basant sur l'extension pré-traitement de la tumeur, devraient être assurées.
- Des marges plus petites sont acceptables dans les cas où des structures critiques, non-envahies, avec des

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

frontières anatomiques préservées pourraient être irradiées (œil, chiasma optique).

TUMEURS DU PELVIS OU DE LA CAGE THORACIQUE

- Les tumeurs du pelvis ou de la paroi thoracique avec extension non-infiltrante dans des cavités anatomiques pré-existantes nécessitent un volume particulier. Ces tumeurs présentent en général des volumes importants au diagnostic qui ont tendance à diminuer de façon importante après la chimiothérapie d'induction. L'irradiation du volume initial signifierait que d'importantes portions de tissus sains (intestins, vessie, poumons) seraient incluses dans le volume irradié.
- Le volume cible dans ces cas n'englobe que le volume tumoral résiduel avec une marge de sécurité de 2 cm dans tous les axes dans les zones non-infiltrantes. Pour toutes les autres parties (muscles infiltrés, os), les marges de sécurité décrites plus haut doivent être utilisées.
- Pour les patients qui reçoivent du busulfan, les champs d'irradiation incluant les intestins ou les poumons devraient être évités dans la mesure du possible. S'ils ne peuvent être évités au niveau intestinal, un délai d'au moins 8-10 semaines après l'administration du busulfan devrait être observé. Dans tous les cas, une irradiation pulmonaire doit être évitée. Dans des situations exceptionnelles, chez des patients avec tumeur résiduelle ou effusion maligne, une irradiation d'un hémithorax peut se discuter, en prenant en considération la toxicité pulmonaire attendue.

DOSES LIMITES POUR LES TISSUS SAINS

Les doses suivantes devraient être respectées dans la mesure du possible.

- Moelle épinière: 40 Gy (jusqu'à 45 Gy selon QUANTEC) (exceptions: tumeurs spinales où la dose peut être augmentée à 50-54 Gy)
- Cœur: 30 Gy
- Foie: 20 Gy si >1/3 du volume hépatique irradié
- Chez les patients avec tumeurs de la paroi thoracique, l'irradiation de grands volumes pulmonaires devrait être évitée si une chimiothérapie à haute dose avec BuMel a été administrée.

TECHNIQUES D'IRRADIATION DE SITES PARTICULIERS

Extrémités :

La radiothérapie peut être administrée par l'intermédiaire de champs opposés, avec des marges de sécurité proximale et distale suffisantes en fonction du volume tumoral au diagnostic. Pour les patients traités par technique d'IMRT, VMAT ou tomothérapie, la dose délivrée en dehors du PTV doit être limitée, et la zone des tissus mous sains à épargner doit recevoir une dose inférieure à 35 Gy. La zone opérée (cicatrice chirurgicale) est incluse dans le champ.

- Un boost sur la cicatrice chirurgicale est possible.
- Pour éviter les fibroses constrictives et le lymphœdème, une bande cutanée/sous-cutanée devrait être épargnée.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- L'épiphyse distale peut être épargnée lors d'irradiation des os longs, pour autant que cela n'entraîne pas de diminution dans la couverture du PTV.
- Dans le cas des tumeurs para-articulaires, une irradiation de l'articulation à 45 Gy est nécessaire.
- Lors d'irradiation après pose de matériel prothétique, ce dernier doit être inclus dans le champ d'irradiation avec une marge de sécurité de 2 cm.
- Des dispositifs d'immobilisation individualisés doivent être utilisés pour s'assurer de la reproductibilité de la zone irradiée.

Pelvis :

- Dans le cas de tumeurs pelviennes, des plans IMRT, VMAT ou tomothérapie doivent être considérés devant les potentiels bénéfices en distribution de dose.
- Les tumeurs de l'os iliaque peuvent être irradiées par champs tangentiels opposés.
- Dans certains cas, en particulier les tumeurs pelviennes, l'utilisation de techniques telles qu'IMRT peut être avantageuse.

Vertèbres :

- Le volume irradié comprend un corps vertébral en dessus et un en dessous de la vertèbre atteinte.
- Le volume irradié doit inclure des marges de sécurité adéquates en ce qui concerne les tissus mous environnants.
- Des techniques modernes de radiothérapie, comme l'IMRT devraient être utilisées.
- La dose maximale acceptable sur la moelle épinière est de 50 Gy (en fractionnement conventionnel).

Omoplate :

- Des champs tangentiels opposés en position couchée avec inclusion d'une petite partie de tissu pulmonaire sont recommandés.
- Dans le cas de tumeur de la partie supérieure de l'omoplate, l'articulation humérale et la tête de l'humérus sont en général incluses dans le champ d'irradiation.

Paroi thoracique :

- Les tumeurs de la paroi thoracique avec extension dans la cavité pleurale devraient être réséquées et recevoir une radiothérapie si indiquée (cf plus haut, radiothérapie post-opératoire).
- Si un patient sous VAC/VAI présente une tumeur avec extension intrathoracique ou infiltrant la cavité pleurale, l'hémithorax ipsilatéral doit être irradié à une dose de 15 Gy (<14 ans) ou 18 Gy (>14 ans).
- La technique utilise celle de l'irradiation pulmonaire totale avec champs opposés optimisée (pour éviter les inhomogénéités de dose au niveau pulmonaire) ou les techniques d'IMRT, suivie d'un boost sur la zone tumorale en utilisant des "tangential photon portals" pour une dose totale de 45 Gy (incluant la dose déjà reçue sur l'hémithorax).
- Les marges de sécurité pour l'irradiation sur la lésion primaire sont d'au moins 2 cm dans chaque axe.
- Un petit boost par faisceau d'électrons par exemple, peut être administré sur les zones à haut risque de récurrence à

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

une dose cumulative totale de 54 Gy.

- Pour les tumeurs postérieures, une dose suffisante doit être administrée sur les extensions vertébrales des côtes.

Irradiation pulmonaire totale :

- Ne doit pas être administrée chez les patients recevant du busulfan.
- Une irradiation pulmonaire totale est indiquée chez les patients avec métastases pulmonaires au diagnostic et traités selon le bras conventionnel VAI+irradiation pulmonaire, même si une réponse complète est obtenue par la chimiothérapie.
- Les deux poumons sont irradiés par photons en utilisant des champs opposés à une dose de 15 Gy (<14 ans) ou 18 Gy (>14 ans).
- La fraction quotidienne est de 1 x 1.5 Gy ou 2 x 1.25 Gy.

Irradiation de métastases extra-pulmonaires :

- Les patients avec métastases extra-pulmonaires (en général osseuses) qui ne reçoivent pas de chimiothérapie à base de busulfan peuvent recevoir une irradiation sur les sites de métastases extra-pulmonaire avant la chimiothérapie à haute dose.
- Tous les sites cliniquement pertinents sont irradiés à hauteur de 45 Gy.
- Si le volume total implique plus de 30% de la masse de moelle osseuse, l'irradiation devrait se concentrer sur les zones les plus pertinentes, de façon à éviter une irradiation trop importante de la moelle osseuse.
- Une technique SBRT (stereotactic body radiotherapy) peut être utilisée.
- Si un surplus de cellules souches est disponible, une réinfusion après une irradiation importante peut être discutée.
- Les patients qui reçoivent du busulfan ne doivent pas être irradiés sur les sites métastatiques avant réinfusion.
- Une radiothérapie après réinfusion peut se discuter en fonction des cas.
- Les métastases cérébrales isolées peuvent être irradiées à hauteur de 30 Gy (5 x 2 Gy par semaine) sur l'encéphale, d'autres options à considérer étant la chirurgie et la radiochirurgie (sans irradiation panencéphalique).
- Un boost de 20 Gy sur les lésions isolées est recommandé si le nombre total de lésions n'excède pas 3 - 4, d'un diamètre maximal de 2 à 3 cm

RADIOTHÉRAPIE PALLIATIVE

- Chez les patients avec maladie progressive, une radiothérapie par petits volumes en 12 fractions de 3 Gy chacune est recommandée.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

SUIVI À LONG TERME

Année	Mois	Examen clinique	Hématologie, Chimie, Urine	Cardiologie	Fonctions pulmonaires	Endocrinologie	Radiologie		
							Tumeur primaire	Poumons	Métastases
		Taille, poids, BSA, TA	Sang : FSC, Na, K, Urée, créat, Cl, PO ₄ , Ca, Mg, AST, ALT, bili T/D, GGT, prot totales, albumine, Urines : PO ₄ , créat, glucose, protéines	ECG ¹ , ECHO ²	Chirurgie ou radiothérapie pulmonaire ou thoracique, HD tréosulfan ou HD busulfan	T4L, TSH, FSH, LH, GH, IGF1, IGFBP3	IRM et/ou CT	CXR ¹ , CT ²	
1	0	x	x	x ^{1,2}	x	x	x	x ²	x
	3	x	x				x	x ²	x
	6	x	x	x ¹			x	x ²	x
	9	x	x				x	x ²	x
2	0	x	x	x ^{1,2}	x	x	x	x ²	x
	3	x	x				x	x ¹	x
	6	x	x	x ¹			x	x ²	x
	9	x	x				x	x ¹	x
3	0	x	x	x ^{1,2}	x	x	x	x ²	x
	4	x	x					x ¹	x
	8	x	x				x	x ²	
4	0	x	x	x ^{1,2}				x ¹	x
	6	x	x				x	x ¹	x
5	0	x	x	x ^{1,2}				x ¹	x
>5 ans	0	x	x	x ^{1,2}			x	x ¹	

RÉCIDIVES

Les options suivantes peuvent être discutées :

- Topotecan/Cyclophosphamide [1,2]
- Temozolomide/Irinotecan [3]
- Docetaxel/Gemcitabine [4,5]
- Docetaxel/Irinotecan [6]
- HD Ifosfamide (3g/m² x 5jours = 15 g/m²) [7]

RÉFÉRENCES

- [1] Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al.: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. J Clin Oncol 19 (15): 3463-9, 2001.
- [2] Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al.: Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer 47 (6): 795-800, 2006.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- [3] Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al.: Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* 53 (6): 1029-34, 2009.
- [4] Fox E, Patel S, Wathen JK, et al.: Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 17 (3): 321, 2012.
- [5] Mora J, Cruz CO, Parareda A, et al.: Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol* 31 (10): 723-9, 2009.
- [6] Yoon JH, Kwon MM, Park HJ, et al.: A study of docetaxel and irinotecan in children and young adults with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors. *BMC Cancer* 14: 622, 2014.
- [7] Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, et al.: Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 52 (5): 581-4, 2009.