



THESAURUS EN NEURO ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

Région Auvergne Rhône Alpes



Rédacteurs et relecteurs :

Anne Pagnier (oncologue), Cécile Faure Conter (oncologue), Pierre Leblond (oncologue), Justyna Kanold (oncologue), Florantina Isfan (oncologue), Sandrine Thouvenin (oncologue), Claire Berger (oncologue), Carmine Mottolese (neurochirurgien), Federico Di Rocco (neurochirurgien), Alexandru Szathmari (neurochirurgien), Pierre Aurelien Beuriat (neurochirurgien), Eric Seigneuret (neurochirurgien), Guillaume Coll (neurochirurgien), Carine Villanueva (endocrinologue), Mélanie Daval Côte (endocrinologue), Alexandre Vasiljevic (neuropathologiste), David Meyronet (neuropathologiste), Anne Laure Vié (neuro-ophtalmologue), Isabelle Sabatier (neuropédiatre), Isabelle Lorthois-Ninet (radiologue), Marie Lemery Magnin (radiologue), Muriel Schneider (rééducateur fonctionnel), Anne Sophie Heyrault (rééducateur fonctionnel), Karine Guichardet (neuropsychologue), Jeanne Roche (neuropsychologue), Ronan Tanguy (radiothérapeute), Line Claude (radiothérapeute)



LEXIQUE	6
1. INTRODUCTION	7
2. ORGANISATION DE LA FILIERE NEURO-ONCOLOGIQUE	7
2.1 Organisation des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP)	7
2.2 Critères d'évaluation, indicateurs de qualité	8
3. ORIENTATION DU PATIENT	8
4. PRISE EN CHARGE RADIOLOGIQUE	9
4.1 Bilan d'imagerie diagnostique	9
4.2 Bilan post-thérapeutique précoce	10
4.3 Suivi à distance	10
5. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE	12
5.1 Hydrocéphalie	12
5.1.1 Bilan minimal avant dérivation	12
5.1.2 Choix de la modalité de traitement	12
5.1.3 Contrôle de la dérivation	13
5.2 Exérèse chirurgicale	13
5.3 Cas particulier : découverte d'une tumeur cérébrale en contexte d'hémorragie cérébrale	14
6. PRISE EN CHARGE ANATOMOPATHOLOGIQUE	15
6.1 Organisation du circuit de relecture	15
6.2 Tumeurs devant faire l'objet d'une relecture	15
6.3 Technique complémentaire selon pathologie	16
6.3.1 Gliome de haut grade (HGG)	16
6.3.2 Autre gliomes et tumeur glioneuronale	17
6.3.3 Ependymomes	17
6.3.4 Médulloblastomes	18
6.3.5 Tumeurs embryonnaires	19
6.4 Cytologie du LCR (Liquide Céphalo-Rachidien)	20



6.5	Résumé des indications de relecture, des techniques complémentaires.....	21
7.	PRISE EN CHARGE NEUROLOGIQUE.....	22
7.1	Données de la littérature	22
7.2	Prise en charge médicamenteuse	22
7.3	Prise en charge d'un état de mal épileptique	24
7.4	Indication d'un traitement prophylactique	24
7.5	Durée et modalité d'arrêt	25
8.	PRISE EN CHARGE ENDOCRINOLOGIQUE	26
8.1	Atteinte Hypothalamo-hypophysaire (centrale)	26
8.1.1	Déficit en hormone de croissance (GH)	26
8.1.2	Puberté précoce	27
8.1.3	Déficit gonadotrope.....	28
8.1.4	Déficit thyroïdienne.....	29
8.1.5	Déficit corticotrope.....	29
8.1.6	Diabète insipide.....	29
8.1.7	Timing de surveillance	30
8.2	Atteinte endocrinienne périphérique	31
8.2.1	Hypogonadisme.....	31
8.2.2	Surveillance thyroïdienne	32
9.	PRISE EN CHARGE OPHTALMOLOGIQUE	33
9.1	Indication d'un suivi ophtalmologique.....	33
9.2	Modalités de la surveillance	33
9.3	Prise en charge ophtalmologique d'une paralysie faciale	34
10.	SUIVI NEUROPSYCHOLOGIQUE.....	35
10.1.	Introduction	35
10.2.	Indications de la prise en charge.....	35
10.3.	Objectifs	36
10.4.	Modalités pratiques	36
11.	PRISE EN CHARGE RADIOTHERAPEUTIQUE	39
11.1	Aspect réglementaire	39



11.2	Choix du rayonnement, indication des RCT	39
11.3	Modalités pratiques de gestion des dossiers	39
12.	PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE	40
12.1	Ependymome	41
12.2	Gliome de bas grade	45
12.3	Gliome de haut grade	48
12.4	Médulloblastome	51
12.5	Tumeur embryonnaire du système nerveux central	59
12.6	Tumeur du parenchyme pinéal	63
12.7	Tumeur germinale intracrânienne	66
12.8	Tumeur des plexus choroïdes	71
12.9	Craniopharyngiome	75
13.	SUIVI POST-THERAPEUTIQUE	78
13.1	Résumé de traitement reçu	78
13.2	Modalités de suivi.....	78
13.3	Suivi par pathologie	78
13.3.1	Ependymome	79
13.3.2	Gliome de bas grade.....	80
13.3.3	Gliome de haut grade.....	81
13.3.4	Médulloblastome	82
13.3.5	Tumeur embryonnaire du système nerveux central	83
13.3.6	Tumeur germinale intracrânienne	84
13.3.7	Craniopharyngiome.....	85
13.4	Recommandations de suivi en fonction des doses de chimiothérapie reçues	86
13.5	Recommandations de suivi en fonction des doses et champs de	89
	radiothérapie reçues	89



Lexique

AG : Anesthésie **g**énérale

AMM : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché

ATRT : **A**typical **T**eratoid/**R**habdoid **T**umors

AV : **A**cuité **v**isuelle

CIR : **C**oordinateur **i**nter-**r**égional

CR : **C**ompte-**r**endu

CRO : **C**ompte-**r**endu **o**pératoire

DVE : **D**érivation **v**entriculaire **e**xterne

DVP : **D**érivation **v**entriculaire **p**éritonéale

EEG : **E**lectro-**e**ncéphalogramme

ETMR : **E**mbryonal **T**umor with **M**ultilayered **R**osettes

FCP : **F**osse **c**érébrale **p**ostérieure

GCL : **G**anglion **C**ell **L**ayer

GENOP : **G**roupe d'**E**tude de **N**euro**P**athologie **O**ncologie **P**édiatrique

GFRP : **G**roupe **F**rançais de **R**adio**t**hérapie **P**édiatrique

GH : **G**rowth **h**ormone, hormone de croissance

GVO : **G**liome des **v**oies **o**ptiques

HGG : **H**igh **g**rade **g**liome, **g**liome de **h**aut **g**rade

HTIC : **H**ypertension **i**ntra-**c**rânienne

IHC : **I**mmuno-**h**isto-**c**himie

LCR : **L**iquide **c**éphalo-**r**achidien

LGG : **L**ow **g**rade **g**liome, **g**liome de **b**as **g**rade

MAE : **M**édicament **a**nti-**é**pileptique

NFS : **N**umération **f**ormule **s**anguine

OCT : **T**omographie en **c**ohérence **o**ptique

PRL : **P**rolactine

pRNFL : **p**eripapillary **R**etinal **N**erve **F**iber **L**ayer

PUPD : **P**oly-**u**ro **p**oly-**d**ysique

RCP : **R**éunion de concertation

pluridisciplinaire

RCT : **R**éunion de concertation **t**echnique de radiothérapie

RENOCLIP : **R**éseau de **N**euro **O**ncologie **C**linico **P**athologique

SE : **S**pin **é**cho

SNC : **S**ystème **n**erveux **c**entral

TC : **T**umeur **c**érébrale

TSH : **T**hyroid **s**timulating **h**ormon

VCS : **V**entriculocisternostomie



1. Introduction

L'objectif de ce thesaurus est d'homogénéiser et de structurer la prise en charge des enfants et adolescents atteints de tumeur cérébrale (TC) ou médullaire dans les différents établissements de la région Rhône-Alpes Auvergne.

2. Organisation de la filière neuro-oncologique

Acteurs de la filière : Tout praticien impliqué dans la prise en charge des patients : neurochirurgien, neuropathologiste, radiothérapeute, oncologue pédiatre, radiologue, médecin traitant, pharmacien, anesthésiste, endocrinologue, neuropédiatre, ophtalmologue, médecin rééducateur fonctionnel, neuropsychologue, ophtalmologue, pédiatre.

2.1 Organisation des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP)

En dehors de l'urgence, il est recommandé que toute stratégie thérapeutique de tumeur cérébrale ou médullaire ou de suspicion de tumeur soit discutée en RCP avant de débiter le traitement.

La RCP de neuro-oncologie AURACLE a lieu le jeudi matin de 9h à 11h30. Elle se fait en visio-conférence avec les centres de Clermont Ferrand, Lyon, Saint Etienne et Grenoble.

Le quorum minimum doit comporter 3 spécialités dont au moins un neurochirurgien et un oncologue. La liste des dossiers à discuter avec la question posée est établie et diffusée 48h avant la RCP (sauf impératif de discussion urgente).

L'assistante médicale coordinatrice de RCP, se charge de récupérer les principaux éléments du dossier résumés dans une fiche pré-remplie par le médecin l'ayant inscrit et de faire en sorte que l'imagerie soit disponible.

Les dossiers impliquant une spécialité particulière (telle que radiothérapie, endocrinologie, ophtalmologie, neurologie), sont identifiés dans cette liste de manière à ce que les spécialistes concernés puissent se rendre disponibles.

Un minimum d'un représentant de chaque centre AURACLE est requis.



2.2 Critères d'évaluation, indicateurs de qualité

- Respect du quorum de RCP
- Conformité des décisions au thesaurus ou autre référentiel
- Délai de prise en charge :
 - délai imagerie initiale-RCP : ce délai devra être le plus court possible, en dehors des tumeurs de bas grade non symptomatiques.
 - délai chirurgie-diagnostic anatomopathologique
 - délai chirurgie-début traitement complémentaire
 - Respect des délais imposés, pour les patients inclus dans des études cliniques

3. Orientation du patient

Selon les centres et l'état clinique de l'enfant, les patients peuvent être orientés en premier lieu vers un service de neurochirurgie pédiatrique, de réanimation ou d'oncologie pédiatrique

Hors urgence vitale, la prise en charge doit être réalisée par les équipes les plus proches ayant une expertise dans le domaine de la neurooncologie pédiatrique

Lorsqu'une situation l'impose (par exemple accès à un programme de recherche spécifique), l'enfant peut être transféré pour sa prise en charge vers un centre plus éloigné mais toujours spécialisé en neuro-oncologie pédiatrique.



4. Prise en charge radiologique

Rédacteurs : Sylvie Lorthois, Marie Lemery Magnin, version du 28/08/2018

Message clefs

Le protocole technique doit être le plus reproductible possible au long de la prise en charge

4.1 Bilan d'imagerie diagnostique

En dehors de l'urgence, l'IRM est l'examen de référence. Une sédation adaptée à l'âge de l'enfant et sa compliance doit être mise en œuvre. Le bilan nécessite toujours une injection de gadolinium. L'exploration doit se faire dans les 3 plans de l'espace, en particulier après injection de gadolinium. On peut conseiller le bilan suivant : T1 AXIAL ; T2 FLAIR AXIAL ; injection de gadolinium aux doses usuelles puis T1 Axial en conditions de neuronavigation (120 coupes jointives du vertex cutané au trou occipital) puis reconstructions en Coronal et Sagittal. La séquence en écho de gradient T1 après gadolinium présente certains avantages : utile à la neuronavigation, moins sensible aux artefacts de flux sur la fosse cérébrale postérieure (FCP) et efficace grâce aux reconstructions multiplanaires qu'elle permet, mais elle présente l'inconvénient majeur de sous évaluer les prises de contraste tumorales, notamment en cas de dissémination métastatique sous-arachnoïdienne ; au moins une séquence T1 après gadolinium doit donc être réalisée en spin écho (SE).

Une IRM de moelle est systématiquement réalisée pour toute tumeur de la FCP, pinéale ou intraventriculaire. Elle doit être idéalement réalisée avant toute intervention chirurgicale (risques de faux positifs dus à des dépôts hématiques). Elle doit descendre jusqu'au cul-de-sac dural inférieur, et comporter des coupes sagittales fines (< 2,5 mm), en pondération T1 après gadolinium. Les calcifications intracrâniennes sont mieux visibles au scanner. Elles sont très mal visibles en IRM (hyposignal T1 et T2).

Un CR (compte rendu) de l'examen doit être validé dans un délai de 48h minimum.



4.2 Bilan post-thérapeutique précoce

Permet l'évaluation de l'étendue de la résection. Le protocole IRM est identique au diagnostic. Une réalisation entre 24 et 48h post-opératoire est recommandée. Alternative : scanner sans, puis avec injection $\leq 48h$ si IRM non réalisable. L'exérèse est considérée totale s'il n'y a pas de résidu visible.

4.3 Suivi à distance

Les séquences minimales à réaliser sont : T1 (SE) AXIAL ; T2 FLAIR AXIAL ; injection de gadolinium aux doses usuelles puis T1 (SE) Axial. Pour les tumeurs ne prenant pas le contraste, une IRM de suivi sans gadolinium est préférable. Il n'existe pas de consensus sur les critères d'évaluation de la réponse tumorale à utiliser en neuro-oncologie pédiatrique. Les mesures tumorales à deux dimensions (WHO response criteria) sont traditionnellement utilisées, mais d'autres échelles développées dans les gliomes de haut grade adulte sont utilisées (table 1).

Fréquence et timing du suivi : l'organisation du suivi est variable selon les centres. Elle est généralement assurée par les neurochirurgiens si le patient n'a pas de traitement complémentaire (chimiothérapie ou radiothérapie), ni de pathologie sous-jacente (type NF1 ou NF2) et par l'oncologue ou le radiothérapeute dans le cas contraire.



Criteria for response assessment in high-grade gliomas.

Response	Macdonald criteria	RANO criteria
Complete response	All: complete disappearance of all enhancing measurable and nonmeasurable diseases sustained for at least 4 weeks, no new lesions, no decreasing; new lesion, none; corticosteroids, and being stable or improved clinically.	All: T1 gadolinium enhancing disease, none; T2/FLAIR: stable or decreasing; corticosteroids: stable or decreasing; clinical status: stable or improving.
Partial response	All: $\geq 50\%$ decrease in sum of products of perpendicular diameters of all measurable enhancing lesions sustained for at least 4 weeks, no new lesions, stable or reduced corticosteroid dose, decreasing; clinical status: stable or improving and being stable or improved clinically.	All: T1 gadolinium enhancing disease, $\geq 50\%$ decrease; T2/FLAIR: stable or decreasing; corticosteroids: stable or decreasing; clinical status: stable or improving.
Stable disease	All: being not qualified for complete response, partial response, or progression; being stable clinically.	All: T1 gadolinium enhancing disease: $< 50\%$ increase; T2/FLAIR: stable or decreasing; corticosteroids: stable or decreasing; clinical status: stable or improving.
Progression	Any: $\geq 25\%$ increase in sum of the products of perpendicular diameters of enhancing lesions, any new lesion, or clinical deterioration.	Any: T1 gadolinium enhancing disease: $\geq 25\%$ increase; T2/FLAIR: any increasing; corticosteroids: any increasing; clinical status: deteriorating.

RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

Source : imagerie des TC de l'enfant EMC Philippe Thiesse; Deuxième Journée de Multidisciplinarité en Neuro-Oncologie Pédiatrie : ETATS GENERAUX DES FILIERES DE SOINS



5. Prise en charge chirurgicale

Rédacteur : Federico Di Rocco, version du 29/11/2018

La prise en charge d'une tumeur cérébrale pédiatrique doit être effectuée par une équipe formée à la neurochirurgie pédiatrique. Sauf en cas d'urgence vitale, l'enfant doit être transféré vers l'unité de Neurochirurgie pédiatrique la plus proche.

5.1 Hydrocéphalie

Une hydrocéphalie secondaire associée à une TC peut nécessiter un traitement spécifique. L'enfant doit être rapidement pris en charge dans un service de réanimation ou de neurochirurgie pédiatrique. Le délai de prise en charge va dépendre de sa répercussion clinique (céphalées, troubles de conscience, bradycardie..) et des possibilités de résolution de l'hydrocéphalie par une prise en charge directe de la tumeur cérébrale à son origine. Devant une hydrocéphalie menaçante, l'enfant doit être laissé à jeun et le traitement doit intervenir dans les heures suivant l'admission. Dans ce cas, il est préférable de contrôler l'HTIC et de faire baisser la pression endocrânienne avant d'envisager dans un deuxième temps opératoire, la résection de la tumeur.

5.1.1 Bilan minimal avant dérivation

Une IRM cérébrale ou à défaut un scanner cérébral seront réalisés avant tout traitement de l'hydrocéphalie si cela n'a pas été fait auparavant, de même qu'un bilan préopératoire comportant : NFS, coagulation, ionogramme sanguin, groupage sanguin. Dans les formes plus lentement progressives, un fond d'œil peut être utile dans certains cas pour confirmer une hypertension intracrânienne, mais devant une hydrocéphalie menaçante, sa réalisation ne doit pas retarder la prise en charge.

5.1.2 Choix de la modalité de traitement

Le traitement direct de l'hydrocéphalie peut se faire par une ventriculocisternostomie (VCS), par la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) ou d'une dérivation ventriculoperitoneale (DVP). La VCS doit être préférentiellement réalisée lorsqu'elle est possible. Au cours de la VCS, une exploration des parois ventriculaires et du plancher du V3 sera réalisée. Les lésions suspectes seront biopsiées. Une septostomie peut aussi être réalisée en cas de sténose existante ou prévisible d'un des foramen de Monro. Si nécessaire, la mise en place d'une dérivation peut être couplée au geste endoscopique. Dans tous les cas, une analyse cytologique du LCR sera envoyée à la recherche de



cellules tumorales dans le LCR. Dans le cas de tumeurs de la ligne médiane, un dosage des marqueurs HCG et AFP dans le LCR sera aussi réalisé en parallèle de leur dosage sanguin.

5.1.3 Contrôle de la dérivation

L'imagerie de contrôle de l'efficacité du traitement de l'hydrocéphalie dépendra de la modalité de dérivation choisie et de la prise en charge de la TC elle-même.

Une IRM « de flux » peut permettre en cas de doute de vérifier la fonctionnalité de la VCS. La correction de la taille des ventricules peut prendre plusieurs jours voir plusieurs semaines. Aussi, un scanner de contrôle post dérivation n'est réalisé qu'en cas de symptomatologie clinique.

5.2 Exérèse chirurgicale

La résection chirurgicale d'une tumeur ne s'envisage qu'après discussion de RCP, qui valide son indication, ses modalités (exérèse complète ou biopsie). Les conditions suivantes doivent être respectées :

- Hydrocéphalie contrôlée
- Absence de contre-indication anesthésique
- Echographie cardiaque ne retrouvant pas de foramen ovale perméable pour les patients opérés en position assise (tumeur de la FCP, tumeur pinéale),
- Evaluation psychologique positive dans le cas d'une chirurgie vigile
- IRM fonctionnelle pour chirurgie en zone éloquente (si l'état clinique du patient le permet)
- Lorsqu'une tumeur est placée à proximité d'un faisceau nerveux (Gliome des voies optiques par ex), une tractographie peut éventuellement être réalisée pour déterminer la voie d'abord la plus sûre.
- Pour toute tumeur de la ligne médiane, les marqueurs tumoraux (AFP et HCG) sanguins et LCR, doivent avoir été envoyés et leurs taux récupérés avant la chirurgie.
- Selon la topographie de la tumeur, des examens complémentaires (biologique, radiologique, ophtalmologique) peuvent être requis

Le Compte rendu opératoire (CRO) doit détailler la voie d'abord, l'extension de la résection, les complications éventuelles.



5.3 Cas particulier : découverte d'une tumeur cérébrale en contexte d'hémorragie cérébrale

Devant un tableau d'hémorragie cérébrale, l'imagerie recherchera une lésion tumorale sous-jacente. Un bilan d'hémostase complet avec recherche de thrombopathie sera réalisé à distance de l'hémorragie. En fonction de l'importance de l'hémorragie, de sa répétition et de la tolérance clinique, une indication chirurgicale d'évacuation de l'hématome sera portée.



6. Prise en charge anatomopathologique

Rédacteur : David Meyronet version du 01/12/2018

6.1 Organisation du circuit de relecture

Depuis l'intégration du GENOP (Groupe d'Etude de Neuropathologie Oncologique Pédiatrique) au RENOCLIP (Réseau de Neuro Oncologie Clinico Pathologique) fin 2016, le réseau de relecture anatomopathologique est commun, dans son organisation et dans ses experts, aux tumeurs du SNC (système nerveux central) de l'enfant et de l'adulte. L'interrégional Rhône-Alpes dispose d'un coordinateur interrégional (CIR). La liste des cas faisant l'objet d'une relecture est établie plus bas. Les cas de Grenoble, Saint Etienne et Clermont Ferrand sont adressés au CIR pour relecture. Les tumeurs de patients opérés à Lyon font l'objet d'une double lecture locale par deux neuro-pathologistes. En cas de désaccord ou de difficulté à classer la tumeur, ils sont adressés au CIR. Les cas ne pouvant pas être classés par les CIR font l'objet d'une relecture nationale à laquelle assistent les CIR. Le rythme des réunions interrégionales et nationales est environ tous les deux mois. Le délai de rendu d'un résultat local devrait prendre moins d'1 mois, et celui de la relecture nationale moins de 2 mois sauf situation particulière.

6.2 Tumeurs devant faire l'objet d'une relecture

- Tous les gliomes diffus présentant une discordance histomoléculaire et tout gliome présentant un problème de grading
- Les gliomes circonscrits présentant des discordances moléculaires
- Le groupe des « autres gliomes »
 - Gliome chordoïde du troisième ventricule
 - Gliome angiocentrique
- Le groupe des tumeurs neuronales et glioneuronales bénignes
- Les xantho-astrocytomes pléiomorphes de grade II et III
- Les variants rares des glioblastomes (rhabdoïdes, à cellules géantes, épithélioïdes, gliosarcomes, PNEToïdes).
- Les gangliogliomes anaplasiques
- Les tumeurs de la région pinéale
- Les tumeurs embryonnaires (sauf ATRT INI déficient)



- Les astroblastomes
- Les tumeurs des plexus
- Les épendymomes de grade 2 et grade 3
- Les méningiomes grade 3, les méningiomes choroïdes et à cellules claires et tout méningiome posant un problème de grading
- Les tumeurs malignes des petits nourrissons du fait de la difficulté à les classer

6.3 Technique complémentaire selon pathologie

Dans le cadre de protocoles de recherche biomédicale validés, la priorité est au respect de la procédure mise en place dans chaque projet

6.3.1 Gliome de haut grade (HGG)

Relecture systématique : HGG sans mutation d'IDH1/2, ni mutation des Histones et tous les gliomes diffus présentant une discordance histomoléculaire et/ou clinico-radiologique identifiée en RCP

Faire pratiquer localement :

1. Si la tumeur siège au niveau de la ligne médiane : IHC H3K27mutant +/- IHC H3K27me3
2. IHC ATRX et IHC P53
3. En fonction de l'âge et du contexte clinico-pathologique : IHC BRAF (toutefois aujourd'hui aucun protocole de BRAF n'utilise l'IHC comme critère d'inclusion), IHC IDH1R132H et protéines du système MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)

Analyses de biologie moléculaire à faire pratiquer pour la classification histomoléculaire :

→ Confirmer mutation des Histones mises en évidence en IHC (H3K27 et surtout si perte H3K27me3 sans expression de H3K27)

→ Sans aucune mutation des Histones et si ATRX perdu : rechercher une mutation minoritaire dans les gènes des Histones HIST1H3B et H3F3A (positions K27 et G34) et dans les gènes IDH.

→ D'autres altérations pourront être recherchées mais elles n'interviennent pas dans la classification histomoléculaire : amplification de EGFR, du PDGFRa, de N-MYC, et mutation des gènes PDGFRa, BRAF, PI3KCA...



6.3.2 Autre gliomes et tumeur glioneuronale

Relecture systématique en dehors des astrocytomes pilocytiques du cervelet

NB : En fonction de l'aspect anatomopathologique, les altérations à rechercher en priorité sont différentes. Ce sont les experts du RENOCIP qui priorisent les altérations à rechercher mais par ordre de fréquence décroissante. Aucune de ces altérations n'est exigée pour un diagnostic histomoléculaire selon l'OMS 2016. Elles sont cependant très utiles si l'examen anatomopathologique est ambigu et seront sans doute exigées dans un avenir proche.

Analyses de biologie moléculaire à faire pratiquer selon l'aspect anatomopathologique :

1. Fusion KIAA1549-BRAF et Mutation BRAF V600E (IHC +/- Biologie moléculaire). Pour la détection de KIAA1549-BRAF la technique utilisée devra reconnaître tous les types de fusions (intérêt particulier de la ddPCR très sensible et permettant la détection de tous les KIAA1549-BRAF sur peu de matériel)

2. Mutations de FGFR1, Duplication de FGFR1 (TKD, intérêt de la ddPCR)

3. Autres :

→ Réarrangements des gènes MYB et MYBL1 : par FISH si gliome angiocentrique ou de phénotype astrocytaire (FISH)

→ Fusion SLC44A1-PRKCA : par FISH si tumeur glioneuronale papillaire (FISH)

→ Mutation PIK3CA

→ Fusions NTKR

→ Si altérations d'intérêts retrouvées négatives, il est préconisé de refaire l'analyse sur une autre plateforme. Si toutes les techniques ci-dessus sont négatives, des techniques globales comme le méthylome ou le RNAseq sont à prioriser

6.3.3 Ependymomes

Pour les patients entrant dans l'étude SIOP ependymoma II, du matériel est envoyé dans le cadre de BIOMECA

Relecture systématique : Ependymomes supratentoriels sans fusion C11orf95-RELA ou si problème de grading

Faire pratiquer localement si possible :



- Ependymomes supratentoriels : IHC NFκB-p65 (relecture systématique si IHC non disponible localement)

- Ependymomes infratentoriels : IHC H3K27me3

Analyses de biologie moléculaire à faire pratiquer :

- Ependymomes supratentoriels : recherche de fusion C11orf95-RELA (intérêt du pre-screening par IHC : anticorps anti- NFκB-p65). Il est nécessaire de privilégier une technique qui reconnaît tous les types de fusions

- Ependymomes infratentoriels : Gain 1q25

- En pratique seule la mise en évidence de la fusion C11orf95-RELA a un intérêt pour le diagnostic OMS 2016

6.3.4 Médulloblastomes

Dès le diagnostic posé, des prélèvements doivent être adressés rapidement à l'institut Curie pour typage

La plateforme de Curie propose le panel suivant actuellement pris en charge dans le cadre des essais cliniques : TP53, CTNNB1, SUFU, PTCH, SMO +/- APC.

Relecture systématique : discordances histo-moléculaires ou outil IHC non disponible localement ou encore les médulloblastomes de classement difficile (anaplasie partielle, composante hétérologue)

L'OMS 2016 demande un typage moléculaire

Faire pratiquer localement si possible et à défaut par le CIR :

- IHC β-caténine (expression nucléaire)

- IHC GAB1 ou p75-NGFR, Filamine ou YAP1, OTX2

- IHC P53

Analyses de biologie moléculaire à faire pratiquer pour la classification histomoléculaire pour compléter/préciser l'analyse IHC :

- Selon OMS 2016, pour tous les médulloblastomes, SHH-activés : recherche de mutation de TP53



- Mutation de CTNNB1 : son absence alors qu'il y a une expression nucléaire de bêtacatenine doit faire évoquer une mutation constitutionnelle du gène APC

- Amplification de C-MYC et N-MYC.

6.3.5 Tumeurs embryonnaires

Relecture systématique sauf pour les Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT), INI1-déficient

Pour l'OMS 2016, il faut pouvoir faire un diagnostic d'ATRT (INI1 ou BRG1 déficient) et un diagnostic d'ETMR (Embryonal tumor with multiple rosettes) C19MC

Faire pratiquer localement si possible ou à défaut par le CIR :

- IHC INI1/BAF47

- IHC BRG1 (si aspect ATRT très évocateur et INI1/BAF47 normal)

- IHC LIN28

- IHC ATRX

- IHC Synaptophysine, vimentine, OLIG2, GFAP, CD56 et BCOR

Analyses de biologie moléculaire à faire pratiquer en fonction de l'orientation morphologique donnée par le RENOCCLIP :

- Duplication de BCOR

- Réarrangement de MN1 (FISH)

- Réarrangement de EWSR1 (FISH)

- Réarrangement de FOXR2

- Amplification de C19MC (FISH, CGH-array)

Confirmer à l'institut Curie, la présence de mutations SMACB1 ou SMARCA4 au niveau somatique et constitutionnel.

Pour les tumeurs pédiatriques inclassables après relecture nationale, une étude par le méthylome peut être prescrite par le panel des neuropathologistes du RENOCCLIP.



Le RNAseq est également identifié comme étant une technique intéressante pour la classification globale. Elle apporte un complément d'information différent du méthylome par la détection de transcrits de fusions

6.4 Cytologie du LCR (Liquide Céphalo-Rachidien)

L'analyse du LCR doit comporter une biochimie, une étude cytologique automatisée et une étude qualitative de la cytologie sur frottis. Le liquide doit être reçu rapidement (<24h) au laboratoire qui le prend en charge

Source : Deuxième Journée de Multidisciplinarité en Neuro-Oncologie Pédiatrie : ETATS GENERAUX DES FILIERES DE SOINS ;



6.5 Résumé des indications de relecture, des techniques complémentaires

Tumeurs Groupes relus systématiquement (et si techniques d'IHC non disponibles localement)	IHC indispensables au typage moléculaire (à pratiquer de préférence localement, et si non disponible, par un CIR du RENOCLIP)	Analyses moléculaires nécessaires (la hiérarchie des choix est donnée par le RENOCLIP)	Méthodes usuelles préférentielles de mise en évidence (et alternatives)
HGG HGG sans mutation d'IDH1/2 ni mutation des Histones et tous les gliomes diffus présentant une discordance histomoléculaire et/ou clinico-radiologique identifiée en RCP	- H3K27mutant - H3K27me3 - ATRX et P53 - BRAF - Protéines du système MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)	- Mutations minoritaires d' HIST1H3B et H3F3A - Mutations de PDGFRA, PI3KCA, BRAF - Amplification de PDGFRA, REGF, N-MYC	- Séquençage* - Séquençage*, NGS - Q-PCR, NGS (CGH-array)
LGG et tumeurs glioneuronales + astrocytomes diffus, oligodendrogliomes diffus corticaux et gliomes angiocentriques Sauf astrocytome pilocytique du cervelet	BRAFV600E	- Fusion KIAA1549-BRAF - Mutation BRAF V600E - Mutations de FGFR1 - Duplication de FGFR1 - Réarrangements de MYB et MYBL1 - Fusion SLC44A1-PRKCA - Mutation de PIK3CA - Fusions NTKR	- DDPCR (RT-PCR, FISH, RNAseq) - Séquençage* (DDPCR) - Séquençage* - DDPCR (RNAseq) - FISH (CGH-array) - FISH (RNAseq) - Séquençage* - RNAseq (FISH)
Ependymomes Ependymomes supratentoriels sans fusion C11orf95-RELA ou si problème de grading	- Supratentoriels : IHC NFκB-p65 - Infratentoriels : IHC H3K27me3	Supratentoriels : - Fusion C11orf95-RELA Infratentoriels : - Gain 1q25	- FISH (RNAseq) - FISH (CGH-array)
Médulloblastomes Discordances histomoléculaires ou si outil IHC non disponible localement ou formes particulières	- β-caténine - GAB1 ou p75-NGFR - Filamine - YAP1 - OTX2 - P53	- Mutations de TP53 pour les SHH - Mutation de CTNNB1 - Amplification de C-MYC et N-MYC	- Séquençage, NGS - Séquençage* - FISH (CGH-array)
Tumeurs embryonnaires Pas les ATRT , INI1 - deficient . Relecture pour tous les autres cas	- INI1/BAF47 - LIN28 - ATRX - Synaptophysine - VIM, OLIG2, GFAP - BRG1, BCOR	- Mutation de BRG1 - Duplication de BCOR - Réarrangement de MN1 - Réarrangement de EWSR1 - Réarrangement de FOXR2 - Amplification de C19MC	- Séquençage* - DDPCR (CGH-array) - FISH (RNAseq) - FISH (RNAseq) - FISH (RNAseq) - FISH (RNAseq) - FISH (CGH-array)

*alternatives au séquençage Sanger : Panels NGS, WES



7. Prise en charge neurologique

Rédacteur : Isabelle Sabatier, Christophe Rousselle, version du 15/05/2019

7.1 Données de la littérature

Aucun consensus, ni guideline, n'existe sur le plan international ou européen. Dans la littérature, on retrouve un taux de 10-20% des TC pédiatriques se révélant par une première crise d'épilepsie ou une épilepsie – maladie (au moins deux crises). Cependant, au cours de l'évolution tumorale, environ 30% des patients peuvent présenter une crise épileptique.

Il faut distinguer l'épilepsie pré-opératoire de l'épilepsie post-opératoire qui elle-même doit être séparée en trois périodes : post-opératoire précoce elle-même subdivisée en les 48 premières heures (où le risque épileptique est maximal) et de J3 à J7, et post-opératoire tardif au-delà de la 2ème semaine. Le risque épileptique dépend de facteurs tumoraux (pour la période pré-opératoire) et chirurgicaux (pour la période post-opératoire) :

Facteurs tumoraux : Les tumeurs de bas-grade ayant une composante neuronale plus que gliale (DNET ; gangliogliome plus qu'astrocytome) de localisation spécifique (tumeurs sustentorielles et corticales plus que sous-tentorielles et sous corticales ou ligne médiane); du lobe temporal, plus que pariétal, plus que frontal, plus qu'occipital

Facteurs opératoires : Œdème, hémorragie, voie d'abord (réclinaison prolongée d'un lobe), qualité et quantité de la résection chirurgicale. Se méfier de l'embolie gazeuse pro-épileptogène pour les tumeurs de la FCP opérées en position assise.

7.2 Prise en charge médicamenteuse

Même si les recommandations générales en épileptologie préconisent de ne pas traiter systématiquement une première crise épileptique chez l'enfant, la situation est différente dans le cadre d'une étiologie tumorale. L'attitude est d'opter pour l'introduction d'un traitement médical d'emblée, dès la première crise. Le choix de la molécule n'est pas codifié. Les médicaments anti épileptiques (MAE) ont de nombreux effets secondaires, notamment sur les lignées sanguines, et peuvent avoir des interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies. Les MAE de 2ème génération (levétiracétam, lacosamide, lamotrigine, topiramate, zonegran, gabapentine) sont mieux



tolérés et ne nécessitent pas de surveillance biologique contrairement aux MAE de 1ère génération (phénytoïne, phénobarbital, valproate de sodium, carbamazépine). Les quelques essais thérapeutiques ayant comparé les deux générations de MAE ont démontré une équivalence d'efficacité, mais les MAE de 2ème génération possèdent indiscutablement un rapport bénéfice / risque plus élevé. Leur titration plus rapide (sauf pour la lamotrigine) plaide également en leur faveur.

On peut proposer :

- Leviteracetam (Keppra, Levidcen) : posologie d'introduction à 10-15mg/kg/j en 2 fois, augmentée au bout de 48h à 30mg/kg/j en 2 prises. Possibilité de monter les doses jusqu'à 50mg/kg/j en 2 prises. Pas de surveillance biologique. Principaux effets indésirables : troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), comportement (agitation, irritabilité), troubles mnésiques, troubles de l'humeur (tristesse, angoisse, idées suicidaires).
- Lacosamide (Vimpat) : a maintenant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en 1ère intention chez l'enfant de plus de 4 ans dans les crises partielles. Débuter à 1-2mg/kg/j en 2 prises et augmenter jusqu'à 4mg/kg/j (par palier de 1 mg/kg/j toutes les semaines, maximum 10mg/kg/j). Pas de surveillance biologique. Principaux effets indésirables : céphalées, vertiges, nausées, diplopie. (Remarque : contre-indication : BAV)
- Clobazam (Urbanyl) : plutôt utilisé en association à un autre MAE, pour couvrir la période péri opératoire éventuellement en cas de crises persistantes, ou lors de l'introduction d'un traitement anti épileptique. Posologie 0.2-05mg/kg. Effets indésirables : somnolence, irritabilité, agitation.
- Lamotrigine (Lamictal) : introduction à 0.3mg/kg/j, augmenter très progressivement jusqu'à 4-5mg/kg/j (palier 0.3mg/kg toutes les 1-2 semaines, si monothérapie). Surveillance cutanée. Inconvénient : temps de titration long (palier de 1 à 2 semaines).
- Autres molécules à discuter : possibles effets indésirables à type de leucopénies, acidose, ou interactions médicamenteuses : Carbamazépine (Tegretol), Valproate de sodium (Depakine, Micropakine), Topiramate (Epilex)...



7.3 Prise en charge d'un état de mal épileptique

La prise en charge d'un état de mal sur tumeur cérébrale rejoint la prise en charge d'un état de mal épileptique de l'enfant :

- 1ère intention : Benzodiazépines : Diazepam intra rectal (Valium, 0.5mg/kg, max 10mg) ou Midazolam intra jugal (Buccolam, 0.3mg/kg, seringues pré remplies, max 10mg)
- 2ème intention : Benzodiazépines intra veineux : Clonazepam (Rivotril) 0.02-0.04mg/kg
- 3ème intention : Phénytoïne (Dilantin) et Phénobarbital (Gardenal) peuvent avoir des interactions médicamenteuses. Le Leviteracetam peut être une option (20mg/kg) en IV.

7.4 Indication d'un traitement prophylactique

Il n'y a pas de recommandation officielle. Plusieurs données entrent en jeu et sont reconnus comme des facteurs favorisant la survenue de crises convulsives :

- Facteurs tumoraux décrits plus haut
- Résection incomplète
- Risque de trouble ionique, notamment de dysnatrémie
- Récidive tumorale

La découverte soit fortuite, soit devant une sémiologie non épileptique (HTIC) d'une tumeur cérébrale, ne nécessite pas de traitement anti-épileptique. On peut conseiller un traitement prophylactique en cas de tumeur supra tentorielle corticale ou de métastase corticale, ou en cas de résection incomplète.

En cas de méningite tumorale, la situation sera évaluée au cas par cas, il n'y a pas de recommandation officielle.



7.5 Durée et modalité d'arrêt

Il n'y a pas de recommandation officielle quant à la durée et l'arrêt d'un MAE.

On peut proposer :

- Traitement prophylactique : traitement conseillé de durée courte, couvrant les 4 semaines péri-opératoires (semaines -1 de titration progressive, semaines 1 & 2 à dose efficace et semaine 3 d'arrêt progressif). L'Académie Américaine de Neurologie préconise même une seule semaine de traitement en péri opératoire. Une revue de 12 études montre que 11 de ces études mettent en évidence une absence de bénéfice d'un traitement à visée prophylactique (études adultes et enfants).
- Crises inaugurales, pas de récurrence de crise après une résection chirurgicale complète : Traitement de 3 mois. Arrêt progressif.
- Crises inaugurales, persistantes après chirurgie, évolution vers une épilepsie symptomatique. La durée de traitement est variable, fonction des facteurs liés à la tumeur et à l'acte chirurgical (cf. supra) et fonction de la pharmacosensibilité et de l'électroencéphalogramme (EEG) (normalisation électro-clinique requise). Classiquement, de 2 ans sans crise, avec un EEG normal ou normalisé depuis la date de l'opération, cette durée a tendance à diminuer selon l'expérience des équipes et peut se résumer à 3 mois de traitement dans les conditions les plus favorables.
-

Sources : Robert-Boire et al. Seizures in pediatric patients with primary brain tumors. Pediatric Neurology. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.020>

Pilotto et al. Seizure characteristics and the use of anti-epileptic drugs in children and young people with brain tumours and epileptic seizures: Analysis of regional paediatric cancer service population. Seizure 58 (2018) 17-21

Fernandez et al. Seizures caused par brain tumors in children. Seizures 44 (2017) 98-107

Wells et al. Pediatric Brain Tumor and Epilepsy. Semin. Pediatr Neurol 19:3-8. 2012



8. Prise en charge endocrinologique

Rédacteur : Carine Villanueva, Mélanie Daval Côte ; version du 01/12/2018

8.1 Atteinte Hypothalamo-hypophysaire (centrale)

Les causes sont : une tumeur et/ou une chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire, une irradiation (> 10 Gy) de la région hypothalamo-hypophysaire, une chimiothérapie avec risque d'atteinte endocrinienne centrale (par exemple : immunothérapie et risque d'hypophysite).

L'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, déterminer le statut pubertaire, rechercher un syndrome polyuro-polydypsique (PUPD).

Le bilan biologique recommandé est le suivant :

- Diabète insipide : Ionogramme sanguin avec natrémie, kaliémie, protidémie, osmolarité sanguine +/- densité urinaire ou osmolarité urinaire avec ionogramme urinaire. Si doute clinique ou biologique : Bilan entrées/ sorties sur 24h et densité urinaire sur première miction du matin
- Axe somatotrope : IGF1- IGFBP3 si enfant petit, mauvais état nutritionnel ou traitement par hormone de croissance en cours
- Axe thyroïdote : T4, TSH (pas de TSH si atteinte centrale connue)
- Axe corticotrope : ACTH, cortisol à 8h. Si bilan non fait à 8h rajouter DHAS qui permet de refléter l'activité ACTH dépendante et dont le dosage n'est pas cyclique. Attention, bilan ininterprétable si l'enfant est sous corticoïdes
- Axe gonadotrope : si en âge pubertaire ou tableau de puberté précoce ou retardée: LH, FSH, estradiol chez la fille et testostérone (de préférence le matin) chez le garçon
- Prolactine (PRL): peut être modérément élevée en cas d'atteinte de la tige pituitaire (PRL « de déconnexion ») ou très élevée en cas d'adénome à prolactine

8.1.1 Déficit en hormone de croissance (GH)

C'est le plus fréquent des déficits observés chez les enfants ayant une TC.

8.1.1.1 Clinique



- Diminution de la vitesse de croissance (<-2 DS pour le sexe et l'âge sur 1 an ou $<-1,5$ DS sur 2 ans) et/ou Taille <-2 DS et/ou <-2 DS sous la taille cible génétique
- Attention si signes de puberté précoce associés, la vitesse de croissance peut être normalisée par la sécrétion de stéroïdes : risque de fusion précoce des épiphyses (faire l'âge osseux++)
- Attention à la prise de poids qui peut aussi accélérer la maturation de l'âge osseux et la vitesse de croissance sera faussement rassurante.

8.1.1.2 Diagnostic

- Age osseux retardé par rapport à l'âge civil
- IGF1/IGFBP3 bas. Attention IGF1 et IGFBP3 ne sont pas toujours des marqueurs suffisants. Déficit à confirmer par un ou deux tests de stimulation de la GH (pas de test au GHRH car faux négatifs).

8.1.1.3 Prise en charge

Discuter de la possibilité de mise en route d'un traitement GH de manière pluridisciplinaire : avis oncologique et neurochirurgical pour évaluer la balance bénéfice/risque.

Pas de contre-indication à la substitution par GH pour les craniopharyngiomes même avec résidu. Dans les autres cas, le principe de précaution incite à attendre 1 an sans évolutivité pour mettre en place une substitution.

8.1.2 Puberté précoce

8.1.2.1 Clinique

Signes pubertaires avant l'âge de 8 ans chez la fille (apparition des seins) et 9 ans chez le garçon (augmentation du volume testiculaire $>2 \times 1$ cm ou >3 ml) avec élévation sanguines et urinaires des gonadotrophines et de l'estradiol chez la fille, de la testostérone chez le garçon. A différencier des pseudo pubertés précoces par sécrétion d'HCG (germinome, choriocarcinome) qui joue un rôle « gonadotrophine » like. Une puberté précoce n'évite pas le risque de déficit gonadotrope à long terme en cas de radiothérapie.

8.1.2.2 Prise en charge



Indication d'un traitement freinateur par agoniste GnRH devant le risque de petite taille (indication efficace sur la taille si fille <8 ans et garçon <9 ans, peu évolutif) : Enantone® LP 3.75mg ou Décapeptyl® LP 3mg, une injection IM tous les 28 jours jusqu'à 10 ans au moins pour les filles et 11 ans pour les garçons.

8.1.3 Déficit gonadotrope

8.1.3.1 Clinique

Retard pubertaire, arrêt de puberté, aménorrhée primaire ou secondaire avec diminution sanguine et urinaire des *gonadotrophines et de l'estradiol chez la fille, de la testostérone chez le garçon*

8.1.3.2 Prise en charge

Si possible faire une absorptiométrie avant la mise en route du traitement et un bilan diététique des apports en produits laitiers+ bilan phosphocalcique. Supplémentation en vitamine D systématique.

Induction pubertaire :

- Chez la fille : à partir d'un âge osseux à 10 ans, si pas de thélarche >13 ans

Oestrogènes : préférence pour le 17β estradiol. Débuter à 1/8 – 1/6ème de la dose de substitution par administration transdermique préférentielle (oesclim® patch 25µg) à mettre la nuit pendant 12 heures, puis doublement des doses tous les 6 à 12 mois en fonction du développement mammaire et utérin (suivi échographique). Application des patchs en continu (2 changements par semaine) lorsqu'on arrive à des bonnes doses.

Exemple : oesclim® patch 25 microgrammes : 1/6eme de patch 12h /nuit ou oromone ½ cp de 1 mg/j pendant 6 mois puis, augmenter sur 18 mois à 2 ans jusqu'à 1 patch 50 microgrammes tous les 3 jours en continu ou oromone® 2 mg/j en continu

Traitement discontinu oestro-progestatif :

– Quand œstradiol (Oromone®) à 2 mg/j, 2 ans maximum après le début de l'induction (en raison du risque de métrorragie), vérifier la taille de l'utérus puis rajouter le progestatif au patch en 2^{ème} partie de cycle (duphaston® 10, 1 comprimé 12 jours par mois) ou passer au climaston® 2mg, 1cp/j en continu.

- Chez le garçon : à partir d'un âge osseux de 12 ans ; pas avant 14 ans d'âge civil.



Androtardyl® : 50 mg toutes les 3 semaines au début (1/5eme d'ampoule) en intramusculaire puis augmenter progressivement la dose par paliers de 6 mois (puis ¾ d'ampoule pendant 6 mois pour aller jusqu'à 250 mg/mois) à adapter selon les dosages de testostérone pic et résiduel. Rythme des injections à adapter aussi selon dosages et clinique.

8.1.4 Déficit thyroéotrope

8.1.4.1 Clinique

Signes d'hypothyroïdie ; asthénie, prise de poids, frilosité, bradycardie, constipation

8.1.4.2 Prise en charge

Une supplémentation en hormone thyroïdienne doit être mise en place dès le déficit diagnostiqué et notamment en préopératoire. Levothyrox® ou L-thyroxine® en gouttes si la prise de comprimé n'est pas possible : 2µg/kg/j en 1 prise le matin à jeun. Adaptation de la dose selon dosage de T4 et T3 fait 3 semaines après changement de dose.

8.1.5 Déficit corticotrope

8.1.5.1 Prise en charge

Nécessite une substitution précoce (i.e. préopératoire). Mise sous hydrocortisone en per opératoire en continu et jusqu'à ce que l'enfant puisse manger. Lorsque l'alimentation est possible, passer à l'hydrocortisone orale à 20 à 30mg/m² en 3 prises. Reprendre progressivement les doses de substitution quand l'enfant n'est plus douloureux ni fébrile et s'alimente sans problème = 10mg/m² en 2 prises (matin/midi).

8.1.6 Diabète insipide

8.1.6.1 Clinique

Syndrome polyuropolydypsique. Bilan entrée/sortie à volumes élevés. Attention aux patients adiposiques (risque de déshydratation). En postopératoire, le diabète insipide survient en général dans les 48h qui suivent la chirurgie. Si le patient est inconscient, une hypernatrémie s'installe rapidement. Rarement, survenue d'une « réponse triphasique » à la chirurgie avec diabète insipide, puis SIADH et



+/- perte de sel (hyponatrémie et hypernatrémie) avec anti diurèse transitoire puis reprise du diabète insipide. Ces troubles ioniques peuvent durer jusqu'à 2 semaines en post opératoire.

Diabète insipide (fuite d'eau)

- Polyurie : > 6 ml/kg/h en période néonatale, > 4 ml/kg/h chez le nourrisson, > 3 ml/kg/h chez l'enfant > 2 ans sur 2h consécutives
- Hypernatrémie > 145 mmol/L
- Osmolalité sanguine > 300 mOsm/kg
- Osmolalité urinaire < 300 mOsm/kg, Densité urinaire < 1.010 (natriurèse faible)

SIADH (réabsorption massive d'eau)

- Hyponatrémie < 135mmol/L
- Osmolalité sanguine < 300mOsm/kg
- Volémie conservée
- Osmolalité urinaire > 300mOsm/kg avec diurèse diminuée

Syndrome de perte de sel CSW (perte rénale de sel par sécrétion de peptides natriurétiques)

- Hyponatrémie < 135mmol/L
- Osmolalité sanguine < 300mOsm/kg
- Volémie basse
- Osmolalité urinaire > 300mOsm/kg avec diurèse augmentée

8.1.6.2 Prise en charge du diabète insipide

Modalités pratiques :

-Assurer un **accès à l'eau** si pas d'adipsie post opératoire ou compenser les pertes en IV minimum toutes les 6 heures si non alimenté.

- Si la diurèse sur 4h est >4cc/kg/h avec densité urinaire <1005 ou osmolalité urinaire <300mosm/kg avec osmolalité sanguine >300mosm/kg : **diagnostic certain de diabète insipide** :

MINIRIN comprimés en 2-3 prises/j (Minirinmelt® 60µg, 120µg, 240 µg). Posologie à adapter avec l'endocrinologue en fonction de la diurèse et du bilan biologique.

Débuter avec 1 microgramme/kg environ /12h puis titrer la dose selon la réponse de la diurèse sur 24h afin qu'elle soit normalisée.

Ne pas donner le traitement si diurèse < 2.5ml/kg/h, osmolarité urinaire > 300mosm/kg (le diabète insipide peut être seulement transitoire le premier jour).

Ne pas donner le traitement si diurèse < 2.5ml/kg/h, osmolarité urinaire > 300mosm/kg.

Attention aux apports hydriques chez un patient substitué (en cas de chimiothérapie par exemple).

8.1.7 Timing de surveillance



Dans le contexte de la découverte d'une tumeur hypothalamo-hypophysaire, le bilan endocrinologique doit idéalement être réalisé avant et après une intervention chirurgicale. En cas de déficit avéré, contrôle du bilan 1 mois après l'opothérapie substitutive puis selon évolution à 3 mois, puis 6 mois, puis tous les 6 mois.

8.2 Atteinte endocrinienne périphérique

8.2.1 Hypogonadisme

Définition : atteinte directe de la gonade avec gonadotrophines élevées.

Cause : agents alkylants à dose élevée, conditionnement de chimiothérapie massive, irradiation gonadique.

8.2.1.1 Clinique

Chez la fille, impubérisme, aménorrhée primaire ou secondaire, ménopause précoce, évaluation de la réserve ovarienne possible par échographie ovarienne et taux d'AMH.

Chez l'homme diminution de la spermatogenèse et plus rarement de la production de testostérone.

8.2.1.2 Prévention

Il est recommandé avant une irradiation cranio-spinale de repérer les ovaires et de discuter une ovariopexie uniquement lorsqu'ils sont dans le champ ou susceptibles de recevoir une dose > 5 Gy. Il est proposé avant un conditionnement de chimiothérapie massive de cryoconserver un ovaire ou un fragment de pulpe testiculaire chez le garçon prepubère ou une conservation de sperme chez le garçon pubère.



8.2.2 Surveillance thyroïdienne

8.2.2.1 Clinique

Risque de nodules et de cancer radio-induits en cas d'irradiation de la loge thyroïdienne (inclus les irradiations cranio-spinales) y compris à dose faible.

8.2.2.2 Prise en charge

Echographie annuelle et bilan thyroïdien. Débuter un traitement par levothyrox® en cas d'augmentation de la TSH ($>5\text{mUI/L}$ à 2 reprises) même si la T4 est normale pour éviter une stimulation thyroïdienne par la TSH.



9. Prise en charge ophtalmologique

Rédacteur : Anne Laure Vie, version du 01/09/18

9.1 Indication d'un suivi ophtalmologique

Les enfants présentant un tableau d'HTIC doivent bénéficier au diagnostic si les délais le permettent d'un fond d'œil avec mesure de l'acuité visuelle (AV) pour déterminer l'importance de l'œdème papillaire et l'urgence de la prise en charge.

Les enfants porteurs d'une lésion ayant un impact sur le système optique (chiasmatique/sellaire/suprasellaire ou située sur les bandelettes ou radiations optiques) doivent bénéficier d'une évaluation et d'un suivi ophtalmologique spécialisé comprenant la recherche de l'apparition d'un strabisme récent, l'analyse des pupilles, l'examen de la papille au fond d'œil, la mesure de l'acuité visuelle, du champ visuel et un OCT papillaire si l'âge le permet. En pratique, il s'agit essentiellement des gliomes des voies optiques (GVO), des craniopharyngiomes, des tumeurs germinales malignes et des histiocytoses langherhansiennes pituitaires et de quelques tumeurs hémisphériques.

9.2 Modalités de la surveillance

Au vue de l'importance des décisions thérapeutiques (indication ou modification d'un traitement) découlant de l'examen ophtalmologique de ces patients, la surveillance ophtalmologique doit idéalement être réalisée par un médecin senior qui sera le même d'une consultation sur l'autre afin de juger de l'évolution de la vision dans le temps.

L'acuité visuelle sera mesurée de loin et de près. Plusieurs échelles sont utilisables mais la reproductibilité des examens d'une consultation sur l'autre est impérative. L'utilisation d'échelle ETDRS (permettant d'établir la vision en logmar) est plus discriminante que les échelles d'AV classique et sera donc établie si possible.

Les examens de type tomographie en cohérence optique (OCT) permettent de refléter la souffrance des structures optiques et sont de deux types : Ganglion Cell layer (GCL) = mesure de l'épaisseur des couches de cellules ganglionnaires (dont l'atteinte est plus tardive) ou peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) = mesure de l'épaisseur des fibres optiques au niveau du nerf (dont l'atteinte est plus précoce). A chaque fois que cela est possible elles doivent être réalisées car elles donnent une mesure



objective et reproductible. Elles ne sont pas réalisables chez le très jeune enfant ou s'il existe un nystagmus important car l'obtention d'une fixation est nécessaire.

Le champ visuel peut être automatisé ou manuel. Il est important de la réaliser dès que l'enfant est suffisamment coopérant (habituellement vers l'âge de 5-6 ans).

9.3 Prise en charge ophtalmologique d'une paralysie faciale

En présence d'une paralysie faciale périphérique, la prévention de l'ulcère cornéen doit comporter un traitement par larmes artificielles pendant la journée, et une occlusion palpébral nocturne. Le traitement curatif comprend en plus des collyres antiseptiques et de la pommade vitamine A



10. Suivi neuropsychologique

Rédacteurs : Jeanne Roche, Florie Huriaux, Marine Fillod, Murièle Schneider, Karine Guichardet ; version mise à jour le 17 septembre 2020.

10.1. Introduction

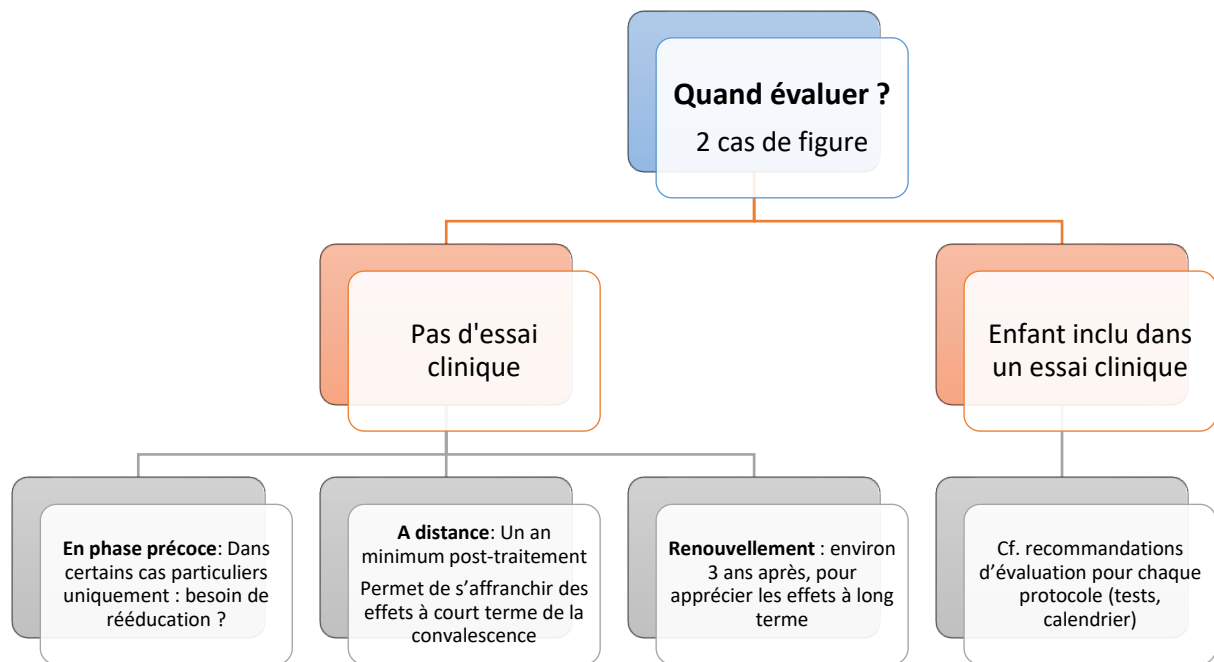
Dans le cadre de l'accompagnement au long cours des enfants soignés pour une tumeur cérébrale, le suivi neuropsychologique permettra de rester attentif, tout au long du développement, à l'émergence des difficultés et à leur retentissement dans la vie quotidienne.

Les fonctions exécutives et attentionnelles sont particulièrement vulnérables. Or ces habiletés sont indispensables pour acquérir de nouveaux savoirs, savoirs faire, et savoirs être. Les processus exécutifs habituellement déclinés sont l'inhibition, la mémoire de travail, la flexibilité, la planification et le raisonnement logique (Diamond, 2013). Ils interviennent dès lors que les schémas d'action habituels ne permettent pas d'avoir un comportement adapté. Les perturbations de ces processus sont au cœur de la problématique neuropsychologique (Roche et al. 2020) et engendrent à retardement, des difficultés d'apprentissage, mais également des difficultés relationnelles et du fonctionnement adaptatif. Les processus exécutifs étant sous-tendus par des réseaux très largement distribués dans le cerveau, leurs perturbations concernent tous les types de tumeurs, quelles que soient l'histologie et la localisation (Roche, 2017).

Par ailleurs, des troubles de mémoire à long terme peuvent également être observés, touchant le plus souvent le processus de récupération de l'information, et plus rarement les processus d'encodage et de stockage. L'efficacité intellectuelle globale est fréquemment dissociée (au profit des épreuves verbales), parfois réduite (d'autant que l'enfant est à distance de sa pathologie). Les fonctions instrumentales (langage, praxies, gnosies) sont rarement altérées de manière princeps. En revanche, le syndrome dysexécutif peut se répercuter dans ces domaines (Roy, 2015). Par exemple, la compréhension orale peut être perturbée par un déficit de mémoire de travail en cas de phrases longues. De même, le graphisme peut être impacté par des difficultés de planification. Enfin, les troubles moteurs et sensoriels peuvent impacter le profil cognitif. Par exemple, un syndrome cérébelleux peut contribuer à ralentir l'enfant dans les épreuves graphiques. Une diplopie, peut également gêner le traitement de l'information visuo-spatiale...

10.2. Indications de la prise en charge

L'évaluation neuropsychologique s'adresse à tout enfant soigné pour une tumeur cérébrale. L'absence d'évaluation à l'aide de tests basés sur la performance, en particulier pendant les premiers mois post diagnostique, ne constitue pas une perte de chances, puisque d'autres modalités d'évaluation sont à notre disposition (cf. plus bas) et permettent un suivi, notamment sur le plan de la scolarité.



10.3. Objectifs

- Mieux comprendre le fonctionnement de l'enfant ;
 - Objectiver et quantifier les difficultés et points forts ;
 - Déterminer les besoins particuliers dans le quotidien (Chevignard, 2016 ; Van't Hooft et al., 2016), notamment à l'école ;
- Aider à la réflexion concernant les questions d'orientation qui peuvent se poser ;
- Fournir des éléments permettant de guider les rééducation/remédiations éventuelles.

10.4. Modalités pratiques

Le bilan neuropsychologique s'envisage avec le consentement éclairé de l'enfant. Une bonne collaboration est en effet indispensable pour la réalisation des différentes épreuves et une juste interprétation. Par conséquent un tel examen pourra difficilement être proposé en période de traitement ou juste après l'annonce du diagnostic. Dans tous les cas, l'examen neuropsychologique doit se dérouler au rythme du patient, en respectant sa fatigue. Par conséquent, 2 demi-journées sont généralement nécessaires, en aménageant des temps de pause (Roche, 2013).



Bilan neuropsychologique 3 sources d'informations complémentaires (Roy et al., 2017 ; Roche, 2017)	
Appréciation clinique du comportement et des compétences	• Observation clinique des aspects cognitifs • Disponibilité psychique • Etat thymique • Niveau de collaboration • Compétences relationnelles • Fatigabilité • Conscience des troubles
Indicateurs de vie quotidienne (Chevignard et al., 2012)	• BRIEF, version parent et enseignant (Cf. recommandations européennes ; Limond et al., 2015 ; Roche et al., 2020) • Analyse des observations de l'ensemble des professionnels
Mesures basées sur la performance	• Efficience intellectuelle globale (échelles de Wechsler) ○ Premier niveau de compréhension du profil ○ Permet d'apprécier les répercussions à long terme des troubles attentionnels et exécutifs • Epreuves spécifiques ○ Batterie FEE¹ : subtests KCST, Brixton, Labyrinthes, Tapping, Double tâche (Roche, 2017) ○ Batteries attentionnelles : TEA-Ch², TAP³ ○ Epreuves de mémoire épisodique : RL/RI16⁴, CMS⁵

Notes. ¹ Fonctions Exécutives de l'Enfant, Roy et al., parution en 2020, Editions Hogrefe ; ² Test of Everyday Attention-Children, T. Manly, I. H. Robertson, V. Anderson & I. Nimmo-Smith ; ³ Tests d'évaluation de l'attention, P. Zimmermann & B. Fimm ; ⁴ Grober & Buschke (normes à partir de 16 ans) ; ⁵ Children Memory Scale, M. J. Cohen

Le bilan est suivi d'un temps de restitution à l'enfant et ses parents permettant non seulement d'apporter une explication aux difficultés mais également de valoriser les points forts et ressources (intellectuelles, motivationnelles...). Ceci facilite l'appropriation par l'enfant et sa famille des différentes aides et adaptations qui pourront être envisagées. Cette restitution fait l'objet d'un compte-rendu écrit transmis aux parents et/ou au jeune majeur, et avec leur accord, aux partenaires professionnels.

Références

Chevignard, M., Soo, C., Galvin, J., Catroppa, C., & Eren, S. (2012). *Ecological assessment of cognitive functions in children with acquired brain injury: A systematic review*. *Brain Injury*, 26(9), 1033-1057. doi: 10.3109/02699052.2012.666366

Chevignard, M. (2016). *Children with brain tumours need long-term multidisciplinary psychosocial, neurocognitive, academic and rehabilitation follow-up programmes*. *Acta Paediatrica*, 105(6), 574-575

Diamond, A. (2013). *Executive Functions*. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750



Limond, J. A., Bull, K. S., Calaminus, G., Kennedy, C. R., Spoudeas, H. A., & Chevignard, M. P. (2015). Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over. *European journal of paediatric neurology*, 19(2), 202-210

Roche, J. (2013). Réflexion sur l'évaluation neuropsychologique d'enfants et adolescents cérébro-lésés. *Le Journal des psychologues*, 309(6), 64-68. doi:10.3917/jdp.309.0064

Roche, J. (2017). Les fonctions exécutives chez les enfants et adolescents soignés pour une tumeur cérébrale. Approche clinique des perturbations en situation d'examen et de vie quotidienne. Thèse de doctorat en psychologie, Université d'Angers

Roche, J., Câmara-Costa, H., Roulin, J. L., Chevignard, M., Frappaz, D., Guichardet, K., ... & Le Gall, D. (2020). Assessment of everyday executive functioning using the BRIEF in children and adolescents treated for brain tumor. *Brain Injury*, 34(4), 583-590

Roy, A. (2015). Les fonctions exécutives chez l'enfant : des considérations développementales et cliniques à la réalité scolaire. *Développements*, 7, 13-40

Roy, A., Lodenos, V., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J.-L. (2017). Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : entre avancées scientifiques et questionnements. *ANAE*, 146, 001-012

Van't Hooft, I., Lindahl Norberg, A., Björklund, A., Lönnerblad, M., & Strömberg, B. (2016). Multiprofessional follow-up programmes are needed to address psychosocial, neurocognitive and educational issues in children with brain tumours. *Acta Paediatrica*, 105(6), 676-683



11. Prise en charge radiothérapeutique

Relecteur : Ronan Tanguy, version du 01/12/2018

Message clef : Les dossiers de radiothérapie doivent être discutés avec l'équipe de radiothérapie dès que l'indication est connue

11.1 Aspect réglementaire

Les radiothérapeutes ayant en charge des dossiers de neuro-oncologie pédiatrique doivent répondre d'une formation initiale dédiée (DIUOP/FST et ESTRO), d'une affiliation au groupe français de radiothérapie pédiatrique (GFRP) et à la SFCE ; d'une participation aux réunions SFCE/GFRP (au moins 1/an et par centre) ainsi qu'aux Webconférences de concertation technique de radiothérapie (RCT) (au moins 1/mois par centre). Leur activité doit être égale ou supérieure au seuil défini au niveau national (pour l'ensemble des tumeurs pédiatriques et non les seules TC) : 12 enfants de moins de 16 ans hors irradiation corporelle totale et radiothérapie palliative symptomatique). Un centre de radiothérapie peut prendre en charge des enfants si 2 radiothérapeutes par centre sont formés à l'oncologie radiothérapie pédiatrique et qu'il dispose d'une équipe de physiciens et de manipulateurs formés en radiothérapie pédiatrique

11.2 Choix du rayonnement, indication des RCT

Toute indication de radiothérapie doit se faire en RCPPI avec présence d'au moins un radiothérapeute de l'inter-région (et avant toute présentation en RCT). Les dossiers pouvant impliquer des modifications de dose ou de technique par rapport aux référentiels doivent être présentés en RCT.

11.3 Modalités pratiques de gestion des dossiers

Avant d'adresser un patient dans un centre de radiothérapie pédiatrique, il est impératif de transmettre toutes les données nécessaires pour débiter le traitement dans les délais requis (imagerie, pathologie, biologie, compte-rendu opératoire) accompagnées d'un courrier de synthèse. Il convient d'inclure dans le parcours du patient avant réalisation d'anesthésie générale itérative : une expertise ORL en cas de troubles de la déglutition et commande respiratoire ainsi qu'une expertise en anesthésie pédiatrique.

Le courrier de fin de traitement doit résumer les dates, les doses et les champs d'irradiation, la technique utilisée, les effets secondaires prévisibles et le suivi recommandé.

Source : Deuxième Journée de Multidisciplinarité en Neuro-Oncologie Pédiatrie : ETATS GENERAUX DES FILIERES DE SOINS



12. Prise en charge oncologique

Rédacteur : Cecile Faure Conter et Pierre Leblond, version du 03/05/2021



12.1 Ependymome

ependymoma January 2020

Preoperative workup:

- Encephalic and spinal MRI with and without contrast

Postoperative assessment:

- Early encephalic/spinal MRI with and without contrast
- J14 CSF cytology

Path and Molecular workup: see dedicated annex

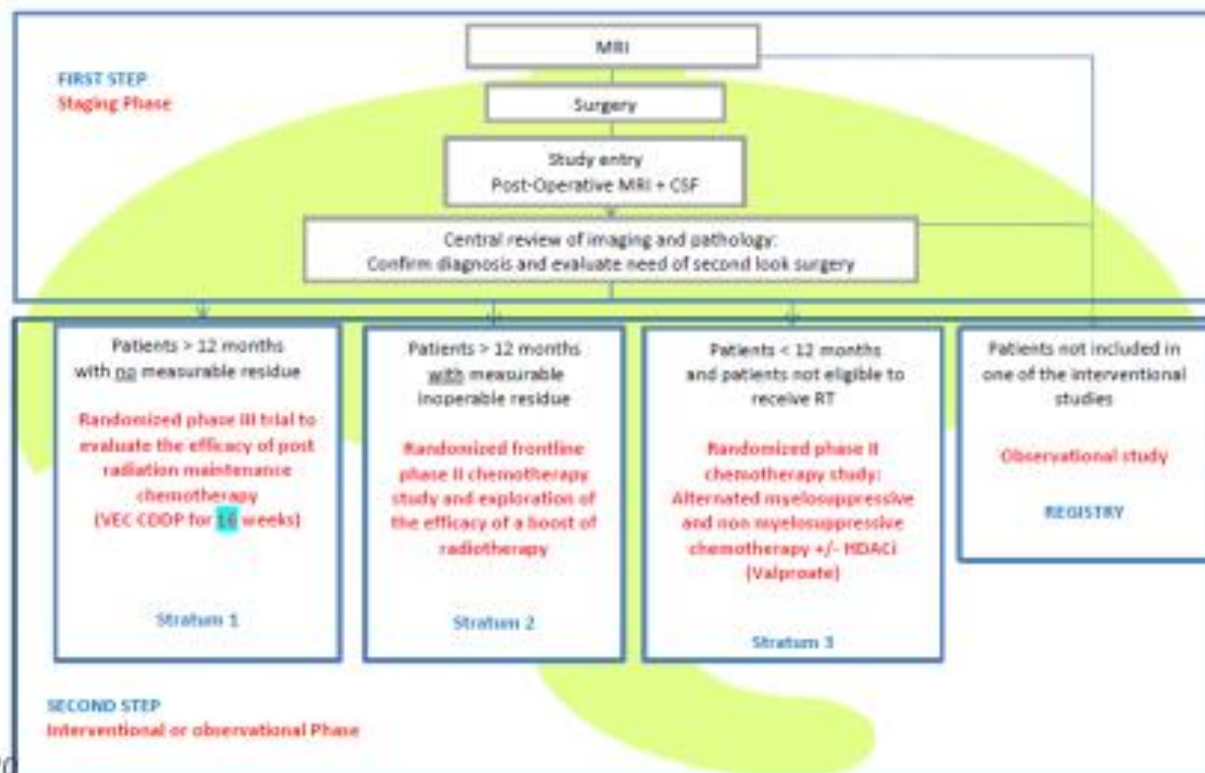
Version du 14/04/2020

1



Intracranial ependymoma-initial diagnosis

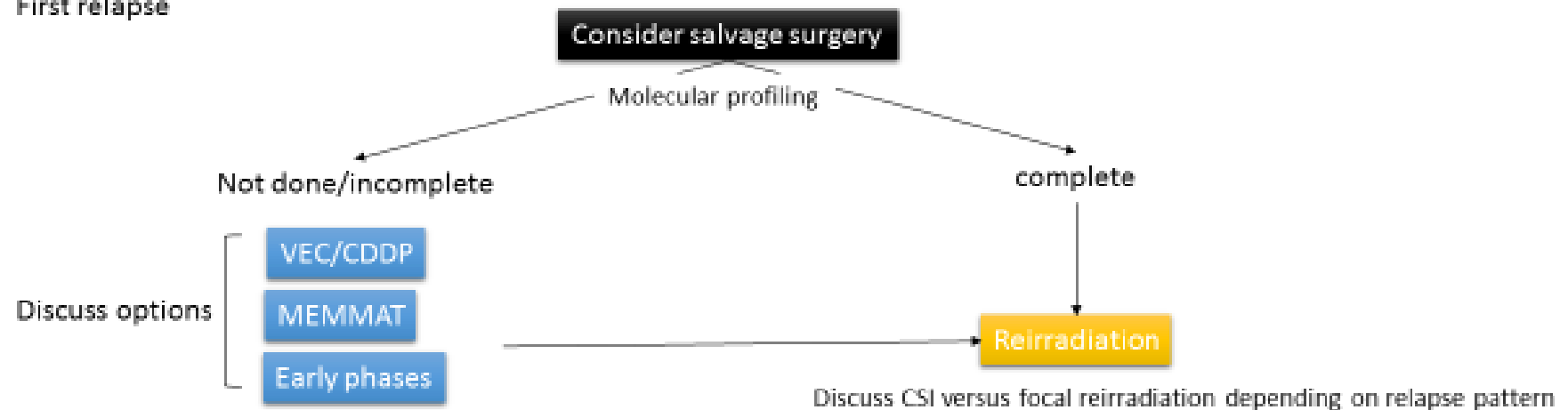
SIOP ependymoma II





Intracranial ependymoma-relapse

First relapse

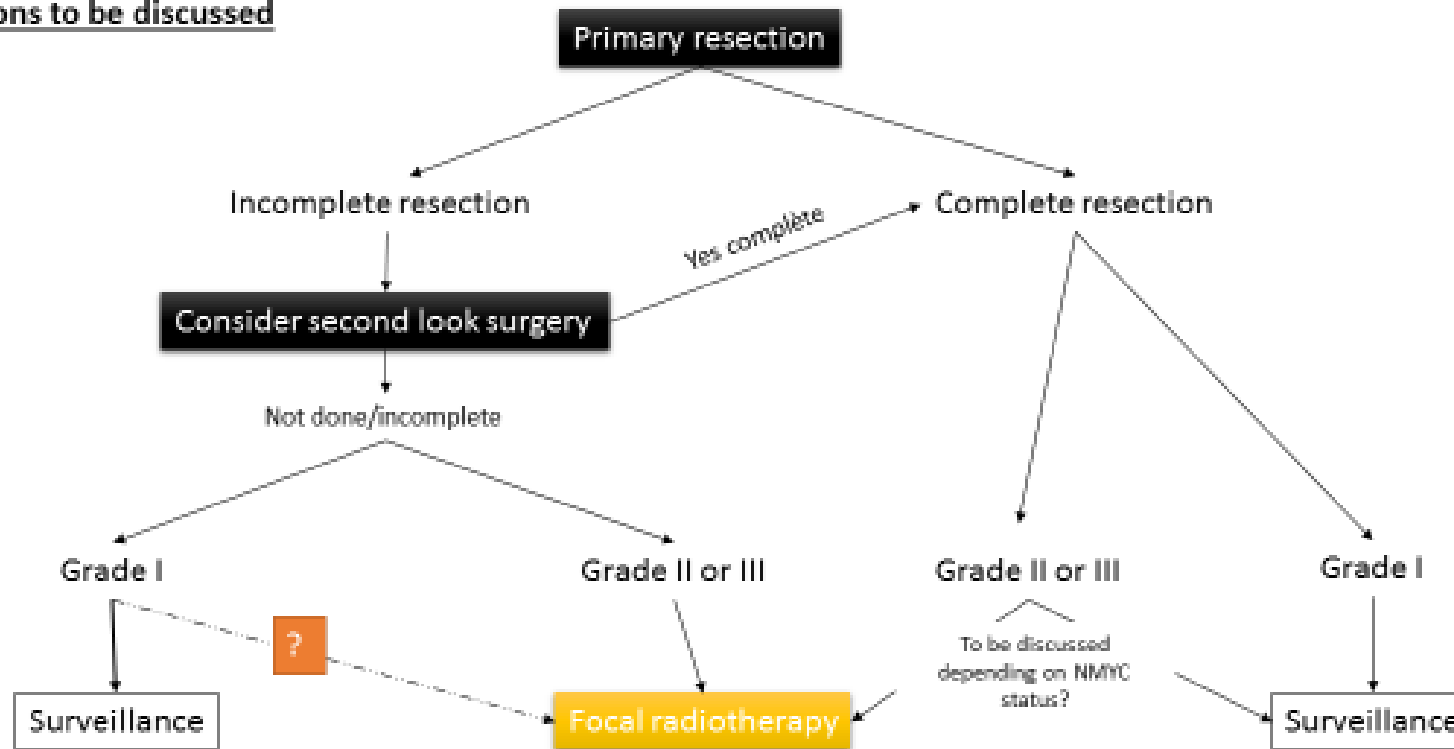


Further relapses

- Discuss surgery and medical options among : RAPIRI (to be published)/ CDDP-Edx-beva (Lorgis Anticancer Res. 2012)/ 5Fluorouracile (Wright neuroncol 2015)/metronomic scheme (Robinson/Kieran pbc 2014)

Spinal ependymoma

Options to be discussed



Version du 14/04/2020

4



12.2 Gliome de bas grade

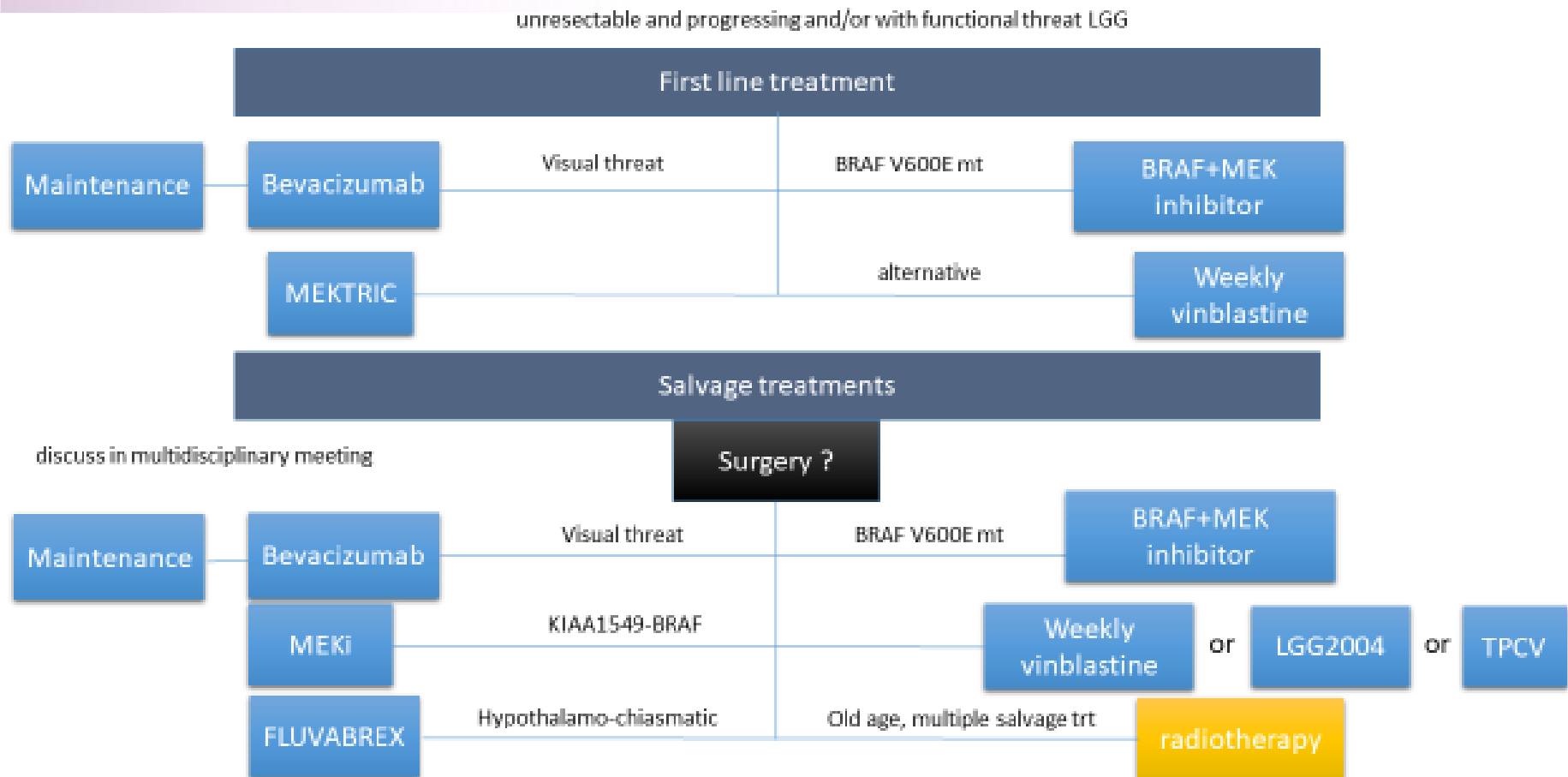
Low grade glioma

Comprehensive workup:

- Look for clinical signs or familial history of neurofibromatosis type I (see slide 3)
- Look for nystagmus, neurological and endocrine disorders
- Encephalic MRI with and without contrast
- Spinal MRI for young children (optional but recommended especially if <2 years) or if symptomatic (back pain)
- For optic glioma: neurophthalmologic assessment including visual acuity, visual field and Optic coherence tomography (OCT)
- For glioma involving pituitary stalk/gland or hypothalamus: endocrinologic assessment: IGF1, T4, TSH, ACTH, 8am serum cortisol, LH, FSH +/- estradiol or testostérone
- Histology required for all **except optic pathway glioma in neurofibromatosis type I (to be discussed in youngest non NF1 patients)**
- Path and Molecular workup: see dedicated annex



Low grade glioma- decision tree



Version du 03/05/2021

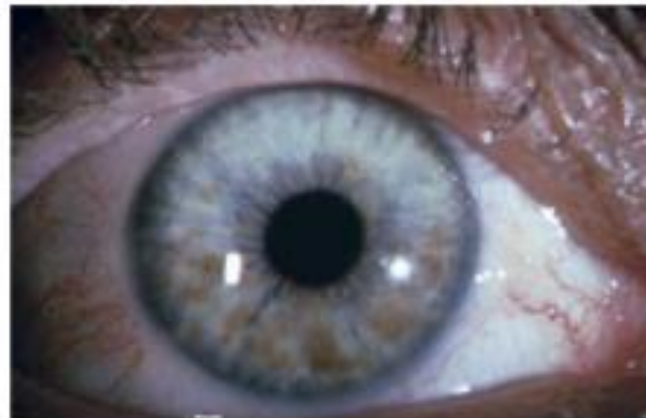
2



Diagnosis criteria for Type I Neurofibromatosis

Table 1 Diagnostic Criteria for NF1

6 or more café-au-lait spots, ≥ 0.5 cm in prepubertal children > 1.5 cm in postpubertal individuals
Axillary or inguinal freckling
2 or more cutaneous neurofibromas
1 plexiform neurofibroma
2 or more iris Lisch nodules
An optic glioma
A characteristic bony lesion (pseudarthrosis, hypoplasia of sphenoid wing, severe kyphoscoliosis)
First degree relative with NF1
In order to make the diagnosis, at least 2 major criteria are required.



In clinical manifestation of NF1. Tansgard JH. Semin Pediatr Neuro; 13: 2-7



12.3 Gliome de haut grade

High grade glioma

Comprehensive workup:

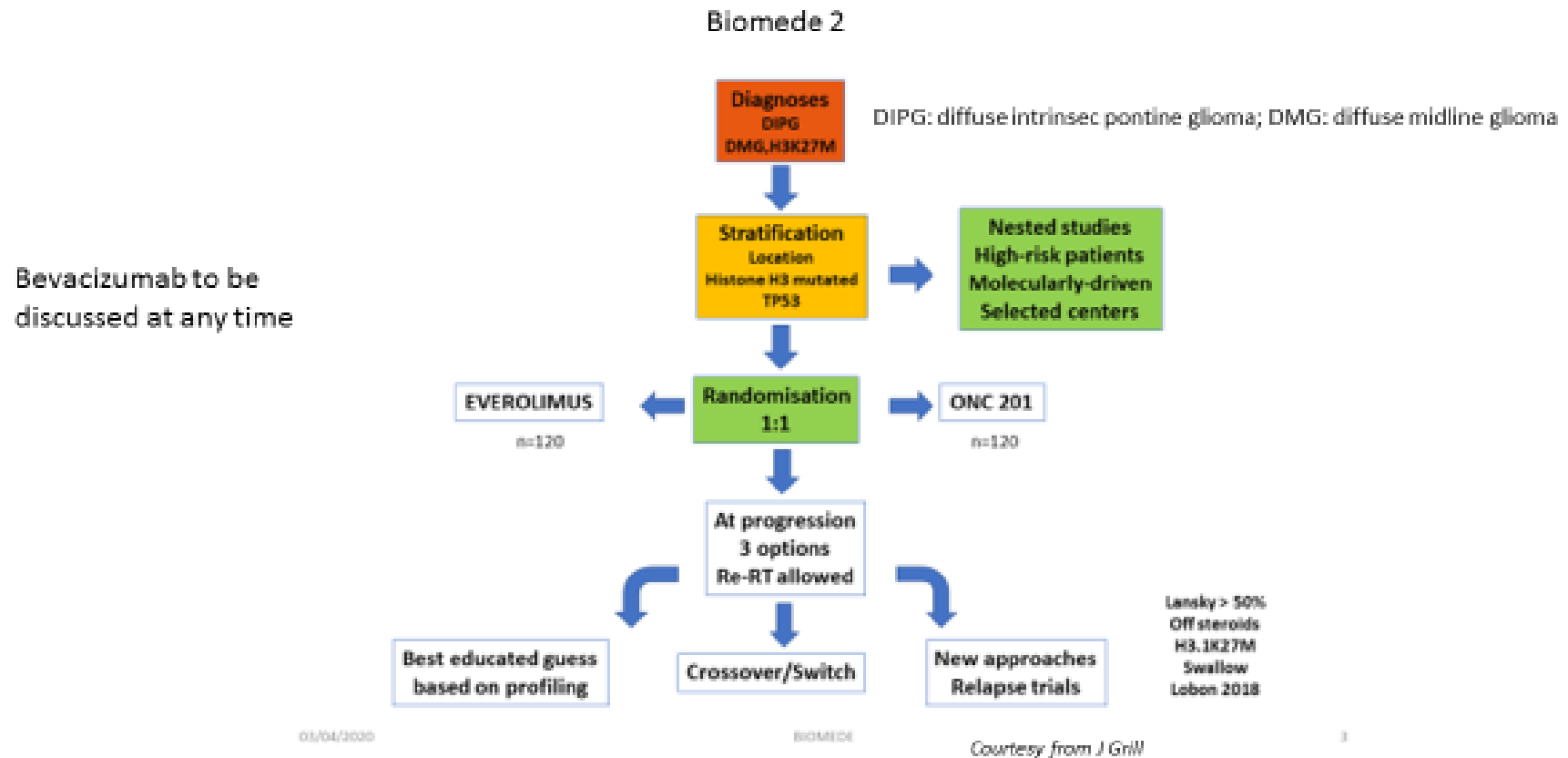
- Look for clinical signs (café au lait macules) or familial history for cancer predisposition (see below)
- Encephalic and spinal MRI with and without contrast
- Molecular workup: see dedicated annex

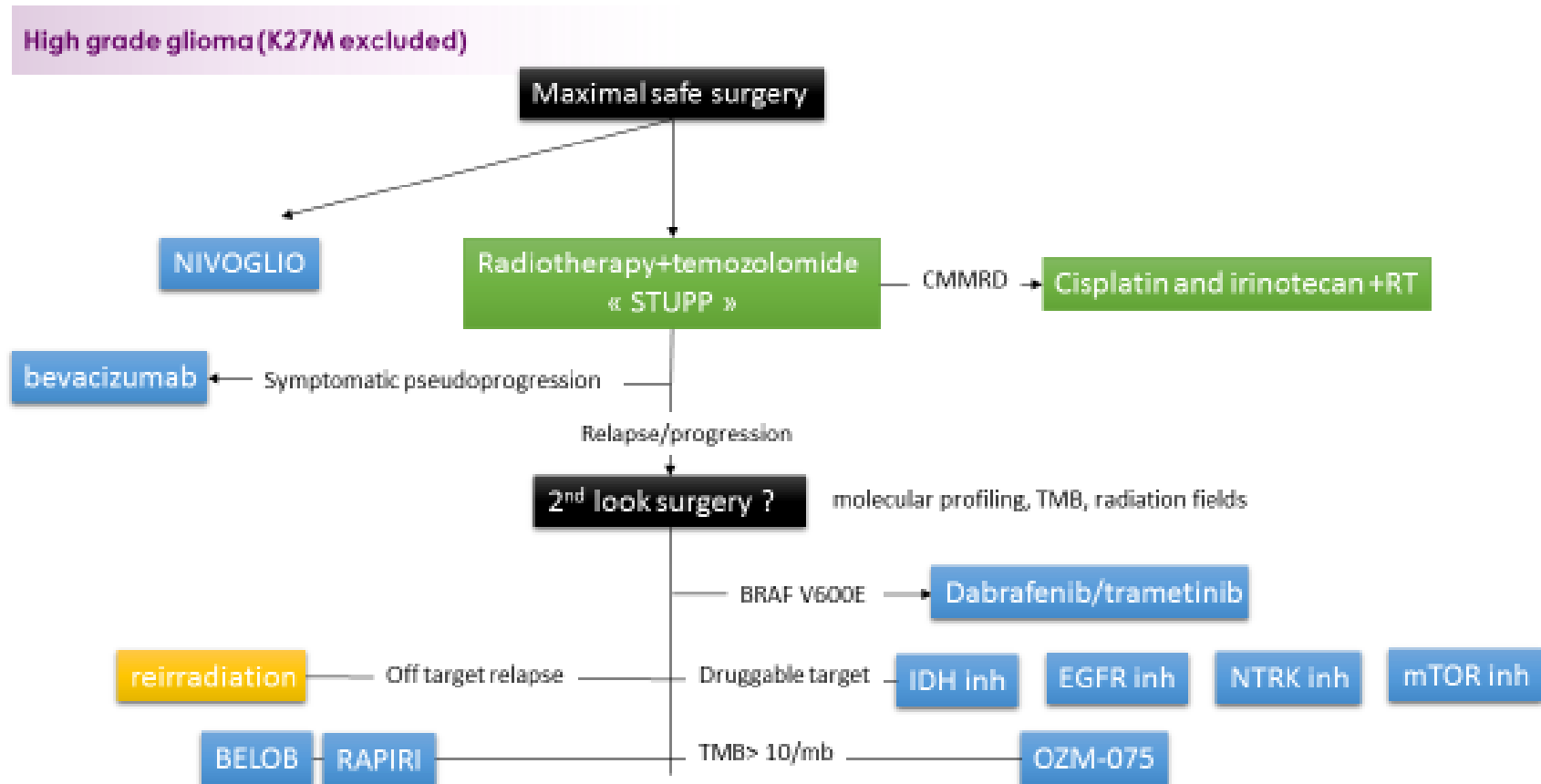
Indication for genetic counselling:

- Suspected Li Fraumeni (see revised Chompret criteria)
- Suspected CMMRD (café au lait macule, parental consanguinity, Lynch spectrum cancer, MMR proteins loss)



K27M DIPG and midline glioma





TMB: tumor mutation burden

Version du 14/04/2020

3



12.4 Médulloblastome

Medulloblastoma

Comprehensive workup:

- Preoperative craniospinal MRI with and without contrast
- Early (< 72h) postsurgery MRI with and without contrast
- J+14 post surgery CSF cytology
- Pathology and molecular work up: see dedicated annex

Indication for genetic counselling:

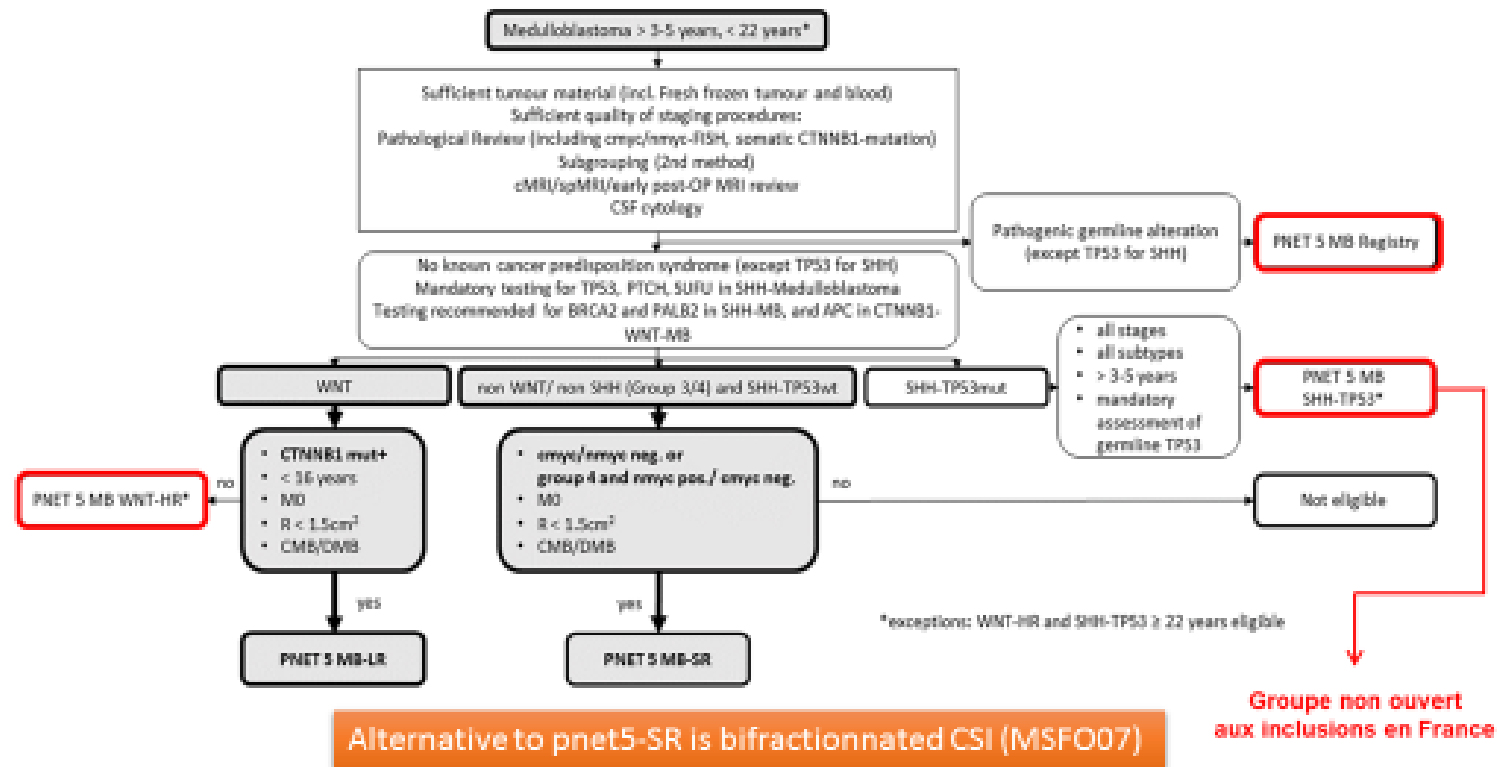
- MB SHH before 5 years (SUFU? PTCH1?)
- MB SHH with p53 highly positive immunostaining (Li Fraumeni?)
- MB WNT without CTNNB1 mutation (APC?)
- Positive familial history for Turcot

Medulloblastoma

Group	Stage	Histology	Age		Protocol			
			≤	>	PNETS	PNETHR+5	COG99703	HITS0092
WNT	M0R0	Non LCA nor MYCA	16 y		WNT-LR-18Gy			
				16 y	WNT-HR-23,4Gy			
	R+ or M+	any (MYCA?)	16 y		WNT-HR-23,4 Gy			
				16 y	WNT-HR-36 Gy			
SHH-p53 wt	M0R0	DMB/MBEN	4y					discuss MYCA
				3y	SR			
	R+ or M+	DMB/MBEN	3y					discuss MYCA
		any	any			RT adapted for <3y		
SHH-p53 mt	any	any	any			RT adapted for <3y		
No WNT-no SHH	M0R0	Non LCA nor MYCA	3y					
				3 y	SR			
	R+ or M+	LCA or MYCA	any		n-MYCA+ group4=SR	RT adapted for <3y		
			any			RT adapted for <3y		

p53 wt: wild type; p53 mt: p53 mutated; LCA: large cell Anaplastic; MYCA: MYC amplifié; MYCA: MYC non amplifié; M0R0: non metastatic et sans résidu > 1,5cm²; M+ or M+: metastatic or residue > 1,5 cm²; HR: high risk; SR: standard risk; DMB: desmoplastic medulloblastoma, MBEN: medulloblastoma with extensive nodularity

Medulloblastome-pnet5

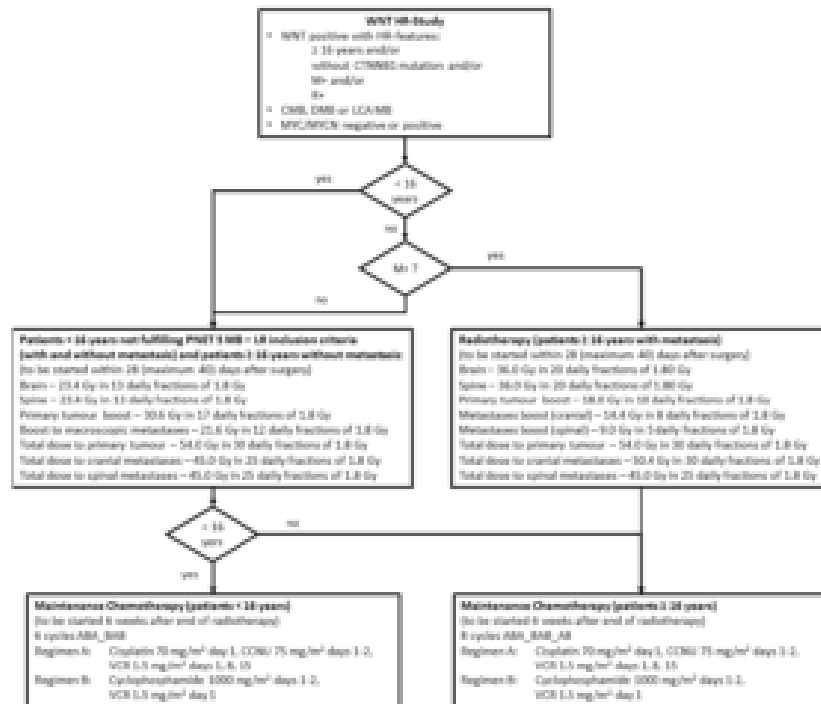


Version du 14/04/2020

3

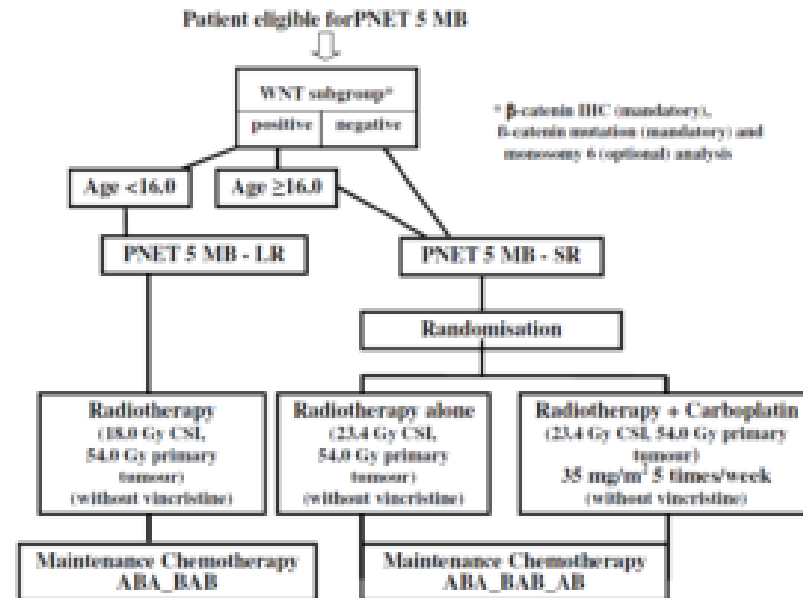


Medulloblastome-pnet5



Amendment 06/17

Version du 14/04/2020



* β -catenin IHC (mandatory),
 β -catenin mutation (mandatory) and
monosomy 6 (optional) analysis

Radiotherapy:

To be started no more than 28 (maximum 40) days after surgery

LR-arm:

Brain – 18.0 Gy in 10 daily fractions of 1.8 Gy
Spine – 18.0 Gy in 10 daily fractions of 1.8 Gy
Primary tumour boost – 30.6 Gy in 17 daily fractions of 1.8 Gy
(Total dose to primary – 54.0 Gy in 30 daily fractions of 1.8 Gy)

SR-arm:

Brain – 23.4 Gy in 13 daily fractions of 1.8 Gy
Spine – 23.4 Gy in 13 daily fractions of 1.8 Gy
Primary tumour boost – 30.6 Gy in 17 daily fractions of 1.8 Gy
(Total dose to primary – 54.0 Gy in 30 daily fractions of 1.8 Gy)

Maintenance Chemotherapy:

To be started 6 weeks after end of radiotherapy

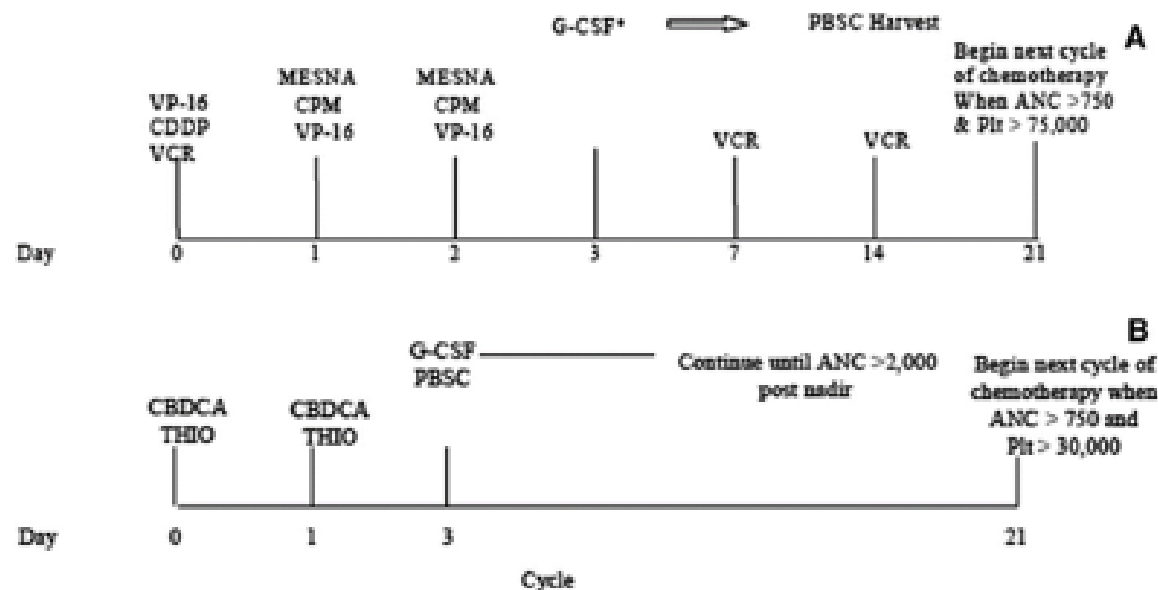
A: Cisplatin 70 mg/m² day 1, CCNU 75 mg/m² day 1, vincristine 1.5 mg/m² days 1, 8, 15
B: Cyclophosphamide (1 x 1000 mg/m²/d days 1-2), vincristine 1.5 mg/m² (day 1)

4



Medulloblastoma-CCG 99-703

Ref: Lafay cousin *Pediatr Blood Cancer* 2016



X3

X3

Induction chemotherapy consisted of three cycles of cisplatin (3.5 mg/kg IV on day 0), vincristine (0.05 mg/kg IV on days 0, 7, and 14), cyclophosphamide (60 mg/kg IV on days 1 and 2) combined with mesna and etoposide (2.5 mg/kg IV on days 0, 1, 2) given every 21 days. Consolidation phase included three consecutive cycles of high-dose carboplatin (17 mg/kg IV on days 0 and 1) and thiotepa (10 mg/kg IV on days 0 and 1) each followed by autologous stem cell transplantation, delivered 21–28 days apart.

Version du 14/04/2020



Medulloblastoma-HITSKK92

Ref: Rutkowski NEJM 2005

Table 1. Chemotherapy Regimen.*			
Week 1	Week 3	Week 5	Week 7
Methotrexate (2 mg/day, intraventricular), day 1–4	Methotrexate (2 mg/day, intraventricular), day 1–2	Methotrexate (2 mg/day, intraventricular), day 1–2	Methotrexate (2 mg/day, intraventricular), day 1–4
Cyclophosphamide (800 mg/m ² of body-surface area/day, intravenous), day 1–3	Methotrexate (5 g/m ² , intravenous), 24 hr	Methotrexate (5 g/m ² , intravenous), 24 hr	Carboplatin (200 mg/m ² , intravenous), day 1–3
Vincristine (1.5 mg/m ² , intravenous), day 1	Vincristine (1.5 mg/m ² , intravenous), day 1	Vincristine (1.5 mg/m ² , intravenous), day 1	Etoposide (150 mg/m ² , intravenous), day 1–3

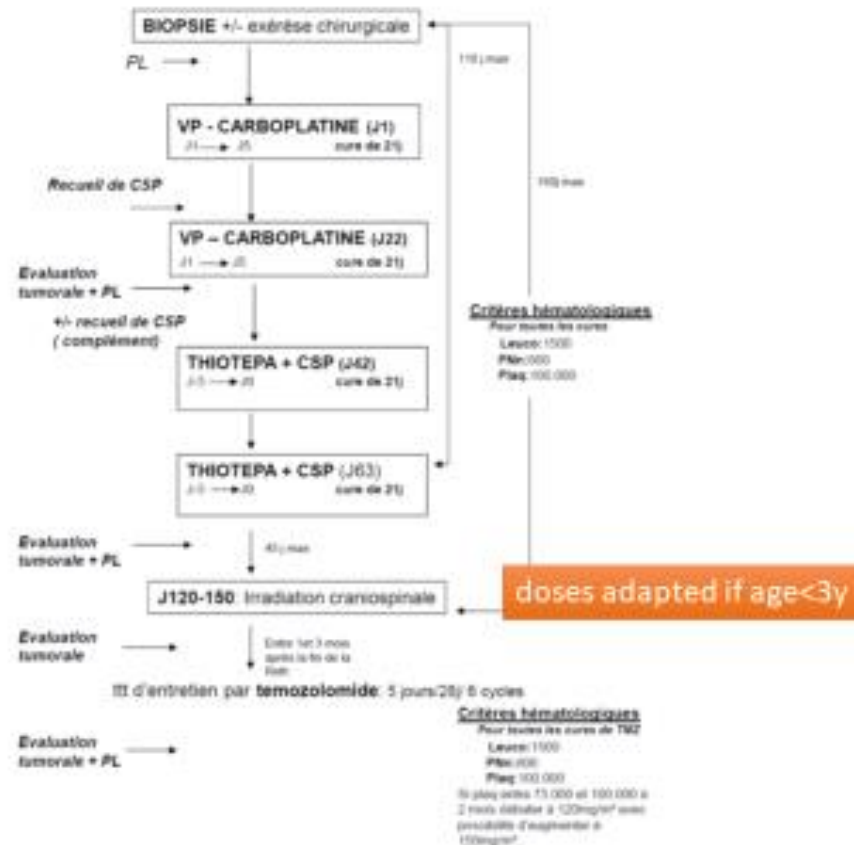
* One two-month cycle of intraventricular and systemic chemotherapy consisted of four treatments. The second and third cycles of chemotherapy were started at weeks 10 and 19, respectively. Treatment was finished if patients were in complete remission after three cycles of chemotherapy.



Medulloblastoma-pnetHR+5

PROTOCOLE PNET HR+5 (PNET Haut Risque/enfants de + de 5 ans)

Ref: Dufour et al. submitted



Version du 14/04/2020



Medulloblastoma-relapse or refractory tumor

1st relapse

- 15-25 years: discuss in AYA neuronco web conf
- Discuss molecular profiling
- SHH: discuss SMO inhibitor
- Other: discuss second line options:
 - TOTEM (*Le Teuff, Pediatr Blood Cancer. 2020*)
 - MEMMAT (*Peyrl Pediatr Blood Cancer. 2012*)
 - 5 drug metronomic treatment (*Robinson Pediatr Blood Cancer 2014*)
 - High dose chemo if previous standard risk and focal relapse with feasible complete resection and reirradiation
 - Check for phase I/II trial

2nd relapse

- Check for phase I/II trial
- 5 drug metronomic treatment (*Robinson Pediatr Blood Cancer 2014*)



12.5 Tumeur embryonnaire du système nerveux central

CNS-Embryonal tumor

Comprehensive workup:

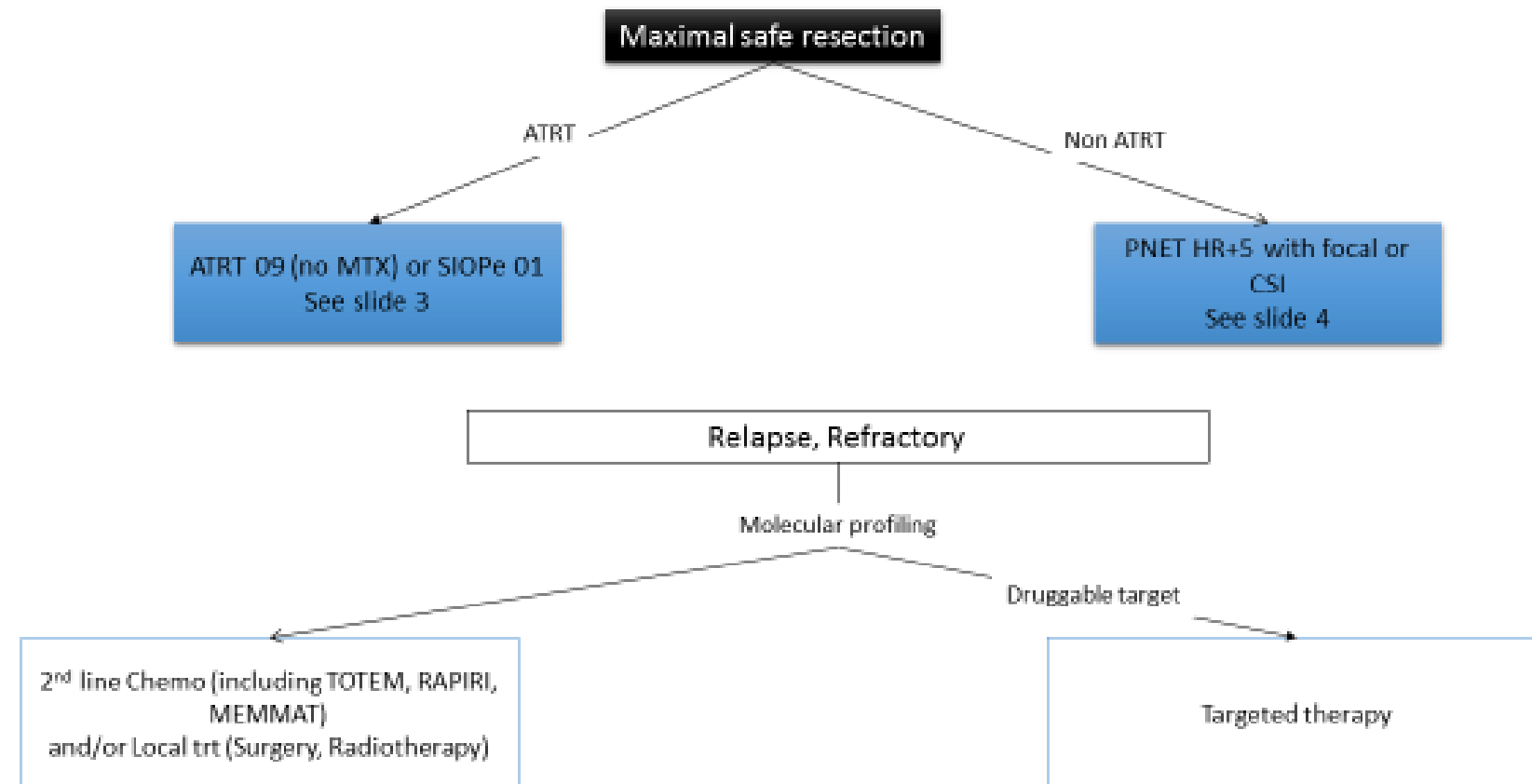
- Preoperative craniospinal MRI with and without contrast
- Early (< 72h) postsurgery MRI with and without contrast
- J+14 post surgery CSF cytology
- Path and molecular work up: see dedicated annex

Indication for genetic counselling:

- ATRT (SMARCA4, SMARCB1)
- Pinealoblastome, ETMR (DICER1)



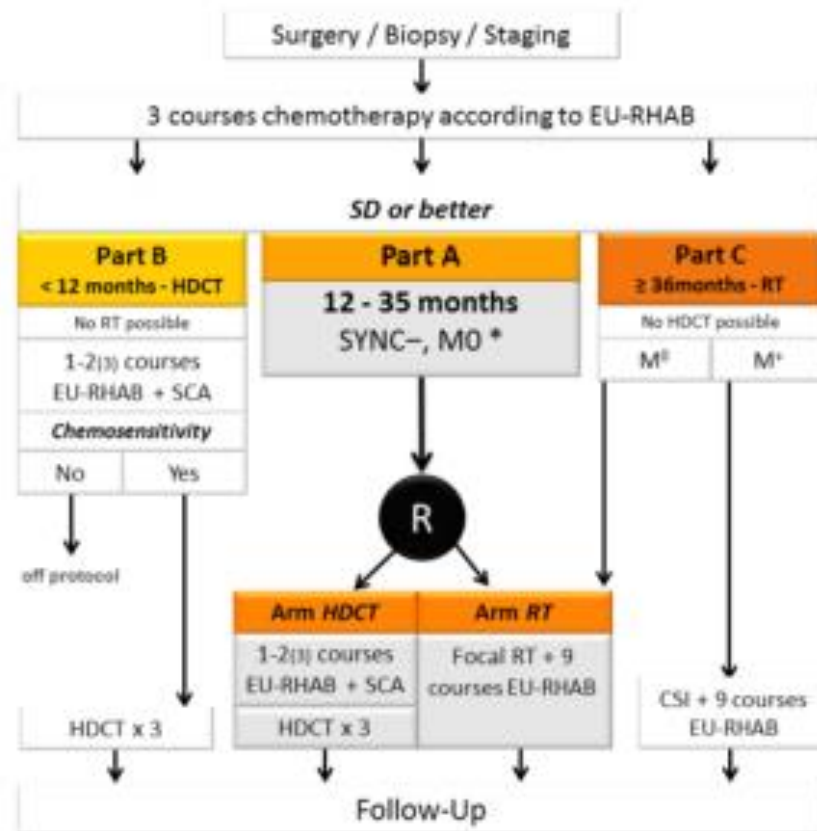
CNS-Embryonal tumor-decision tree



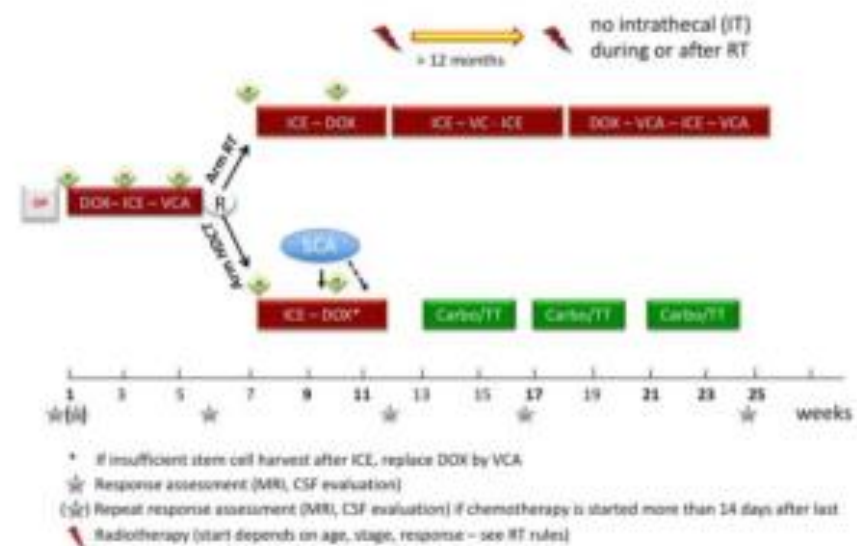
Version du 14/04/2020

2

ATRT-SIOP ATRT01



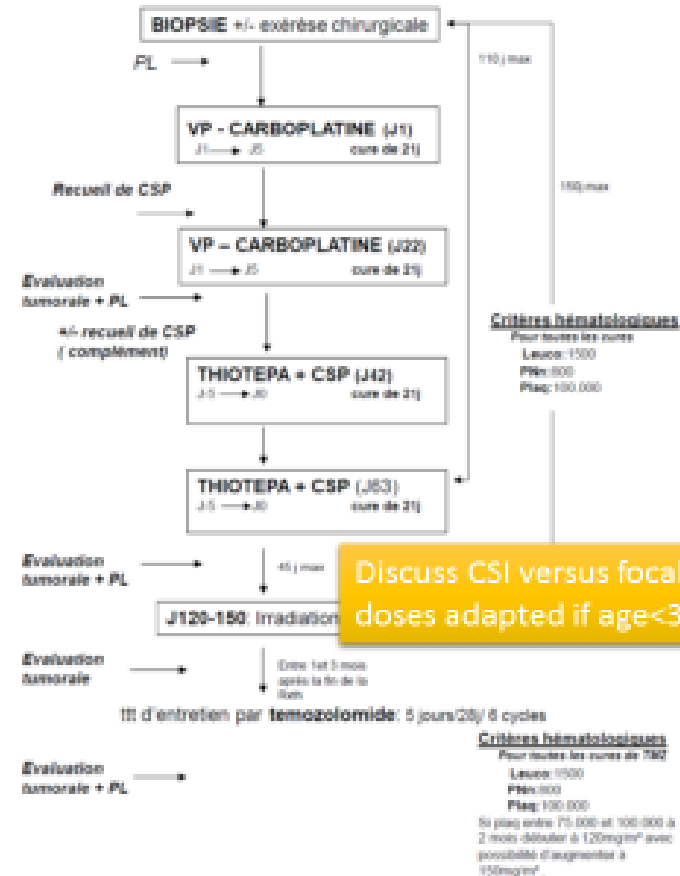
Version du 14/04/2020





Non rhabdoid CNS-embryonal tumor-pnet HR+5

PROTOCOLE PNET HR+5 (PNET Haut Risque/enfants)



Discuss CSI versus focal irradiation, doses adapted if age < 3y



12.6 Tumeur du parenchyme pinéal

Pineal parenchymal tumor

Preoperative workup:

- Encephalic and spinal MRI with and without contrast
- Rule out a GCT with CSF and serum tumor markers (AFP, HCG)

Postoperative assessment:

- Early encephalic/spinal MRI with and without contrast
- J14 CSF cytology except for pinealocytoma

Path and Molecular workup:

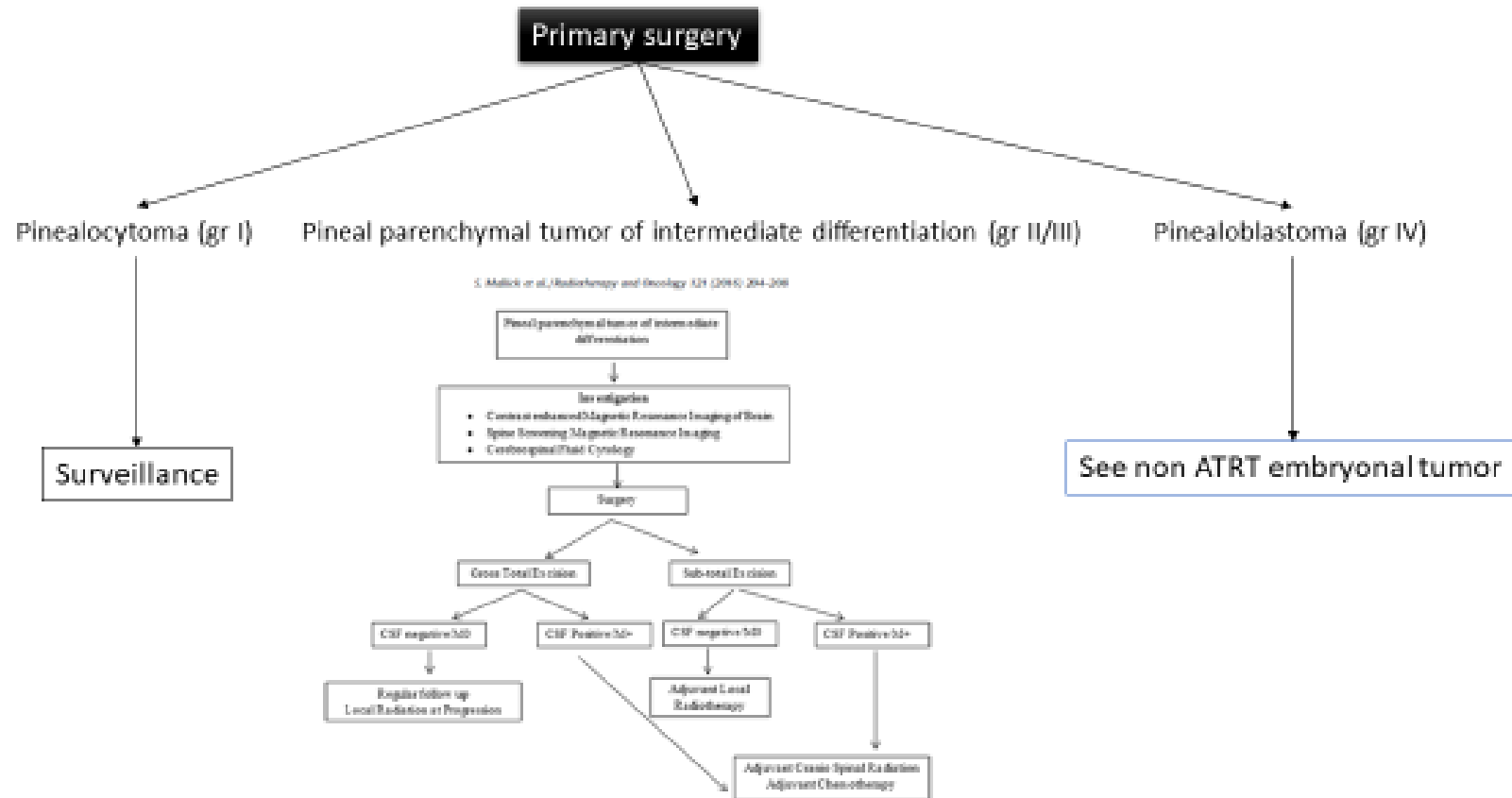
- see dedicated annex

Genetic counselling:

- For pinealoblastoma: check for DICER1 mutation



Pineal parenchymal tumor

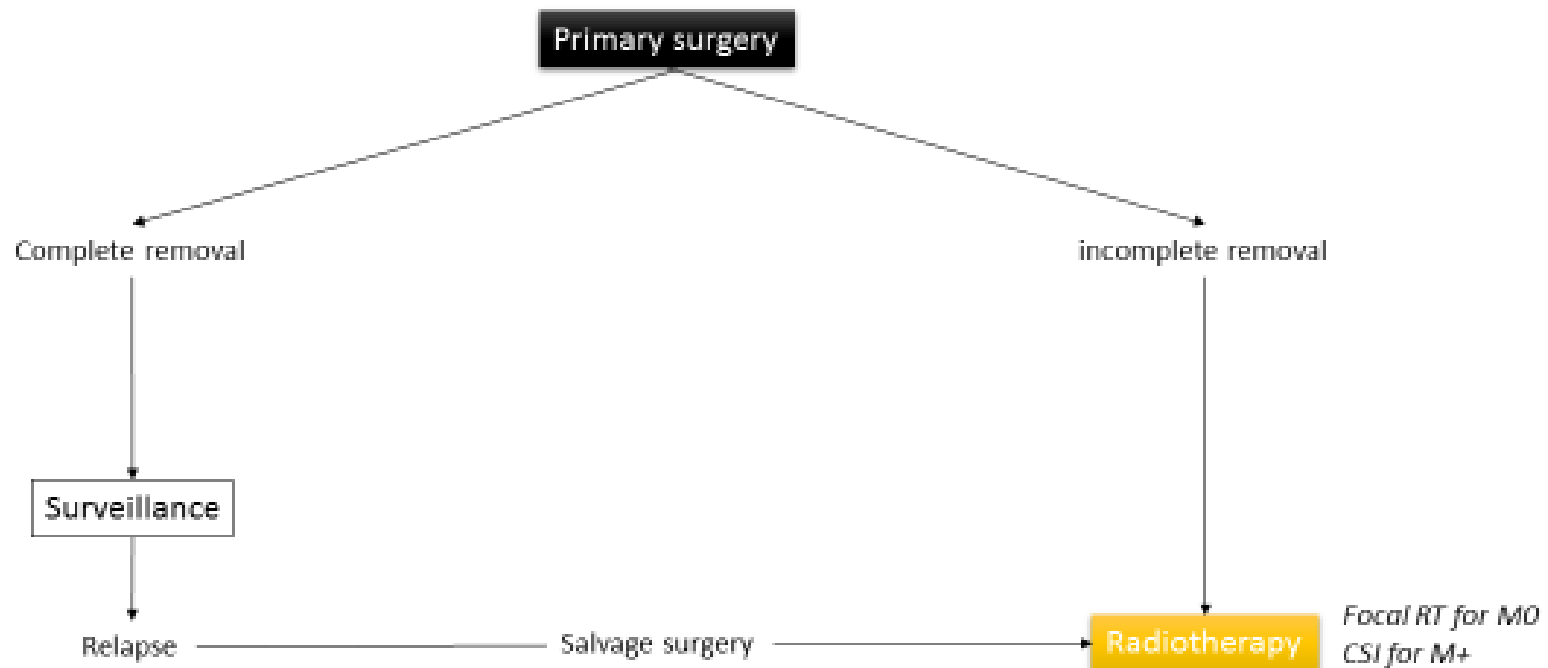


Version du 14/04/2020

2



Papillary pineal tumor





Thesaurus en neuro-oncologie

12.7 Tumeur germinale intracrânienne



Intracranial Germ cell tumor

Comprehensive workup:

- Craniospinal MRI with and without contrast
- Serum and CSF tumor markers: AFP, HCG
- CSF cytology (either ventricular CSF or through lumbar puncture)
- Path and molecular work up: Histopathological assessment on Hematoxylin and Eosin staining (germinoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma, immature teratoma, mature teratoma). Report approximate % of each component in mixed germ cell tumors. Main immunohistochemical markers: SALL4, OCT3/4, CD30, CD117, Glypican 3, alpha-fetoprotein, beta-HCG, keratins

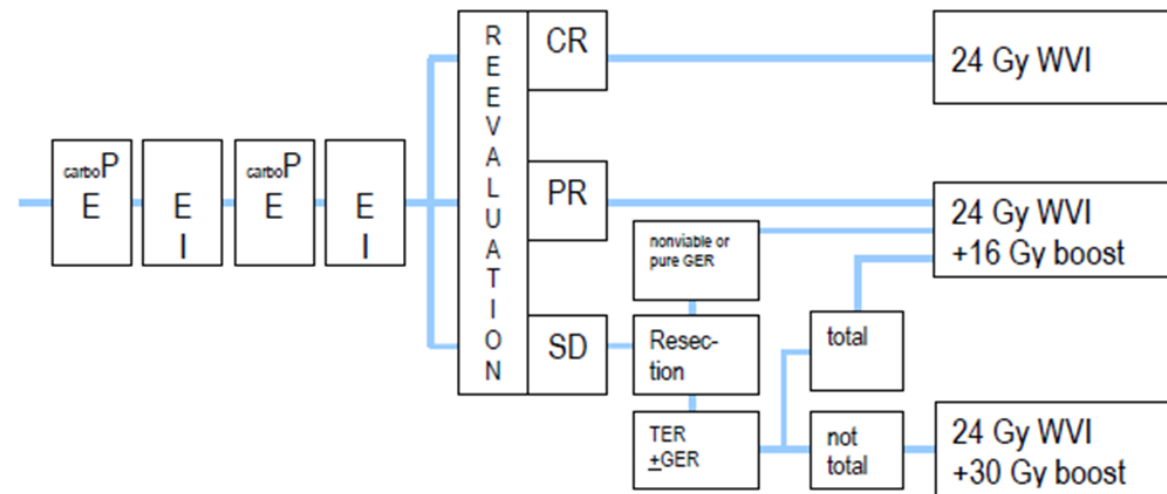


SIOP CNS GCT II: Therapy for intracranial germinoma

histologically proven germinoma (+ teratoma), AFP ≤ 25 ng/ml and total HCG ≤ 50 IU/l in serum and CSF

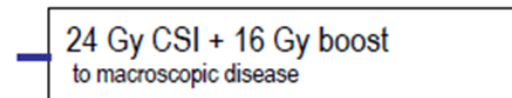
non-metastatic

non-metastatic, uni- or bifocal*,
AFP and total HCG in defined limits
in serum and CSF
and complete staging



metastatic

cranial or spinal metastases
or positive CSF-cytology or
incomplete staging according to
dissemination or tumour markers



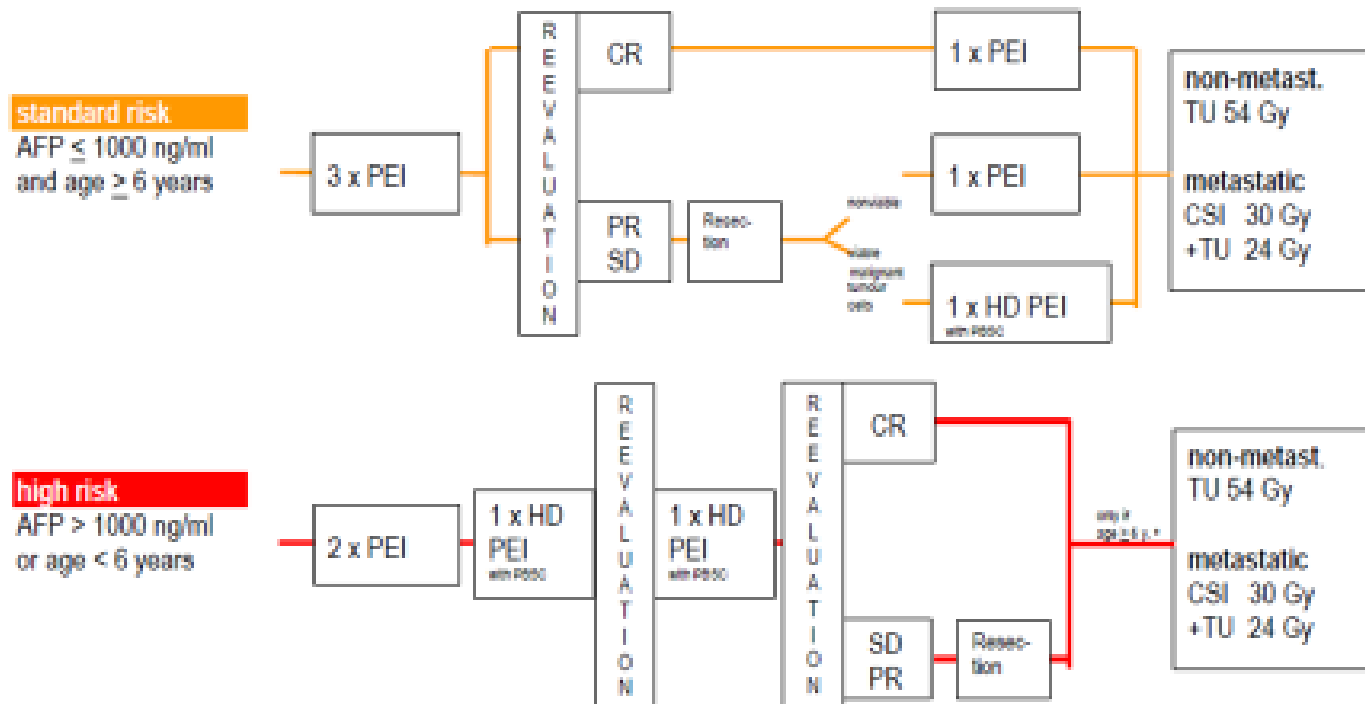
PLEASE NOTE:

- * bifocal is only pineal+suprasellar
 - # in case of proven teratoma component, boost has to be adapted (see table 23)
- In case of stable disease or progressive disease, please contact the national coordinator!

IGCT-first line-NGGCT

SIOP CNS GCT II: Therapy for intracranial malignant non-germinoma

AFP > 25 ng/ml and/or total HCG > 50 IU/ml in serum and/or CSF, or histologically proven CHC, YST, EC ($\pm$ germinoma $\pm$ teratoma)



PLEASE NOTE:

In case of stable disease or progressive disease, please contact the national coordinator!

* In patients age < 6 years radiotherapy should be discussed with national coordinator.

Version du 14/04/2020



IGCT-Relapse or refractory tumor

- First relapse/progression:
 - Discuss AYA cases in pluridisciplinary meetings (AYA web conference every Monday)
 - Rule out a teratoma (deserve a surgical treatment only)
 - Consider biopsy for molecular profiling including tumor mutation burden
 - Germinoma: second line chemotherapy with PEI and craniospinal reirradiation. If Radiotherapy is not feasible and tumour is chemosensitive, consider high dose chemotherapy with etoposide and TTP conditionning
 - NGGCT: second line chemotherapy with GEMPOX, then surgery of any residue. If response to chemo proceed to high dose with etoposide and TTP conditionning and reirradiation
- Second relapse/progression:
 - Discuss AYA cases in pluridisciplinary meetings
 - Consider biopsy for molecular profiling if not previously done
 - Check for tumour mutation burden (PD1/PDL1 inhibitor), CD30 expression (Brintuximab vedotin)
 - Check phase I-II trials



12.8 Tumeur des plexus choroïdes

Choroid plexus tumor: choroid plexus carcinoma (CPC); Choroid Plexus Papilloma (CPP) or apical Choroid Plexus Papilloma (aCPP)

Comprehensive workup:

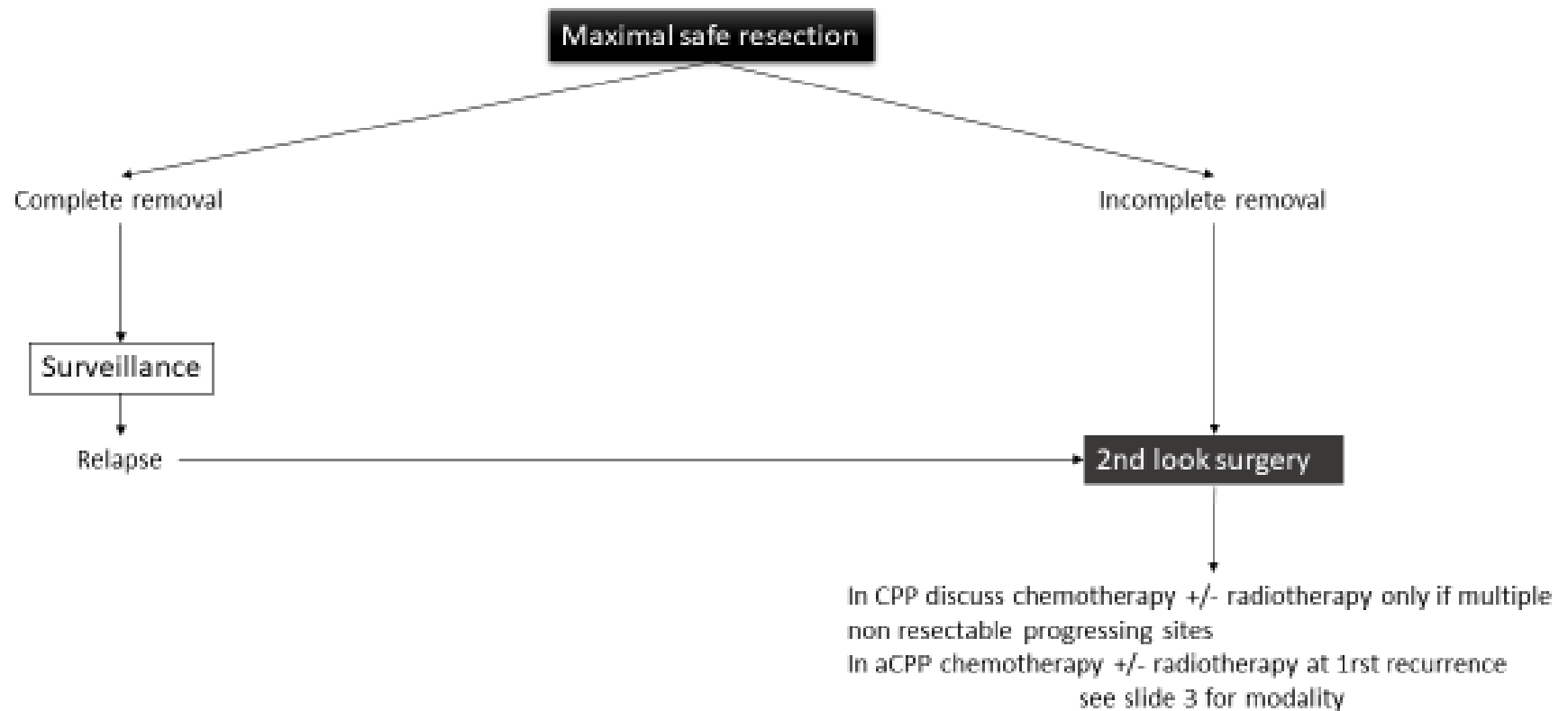
- Preoperative craniospinal MRI with and without contrast
- Early (< 72h) postsurgery MRI with and without contrast
- J+14 post surgery CSF cytology for CPC only
- Pathology and molecular work up: papillary architecture, cytokeratin and transthyretin expression or coexpression of cytokeratin with GFAP or PS100 or Synaptophysin, negativity for lin28 and positivity for INI1 and BRG1, mitotic count for grading

Indication for genetic counselling:

- Any CPT

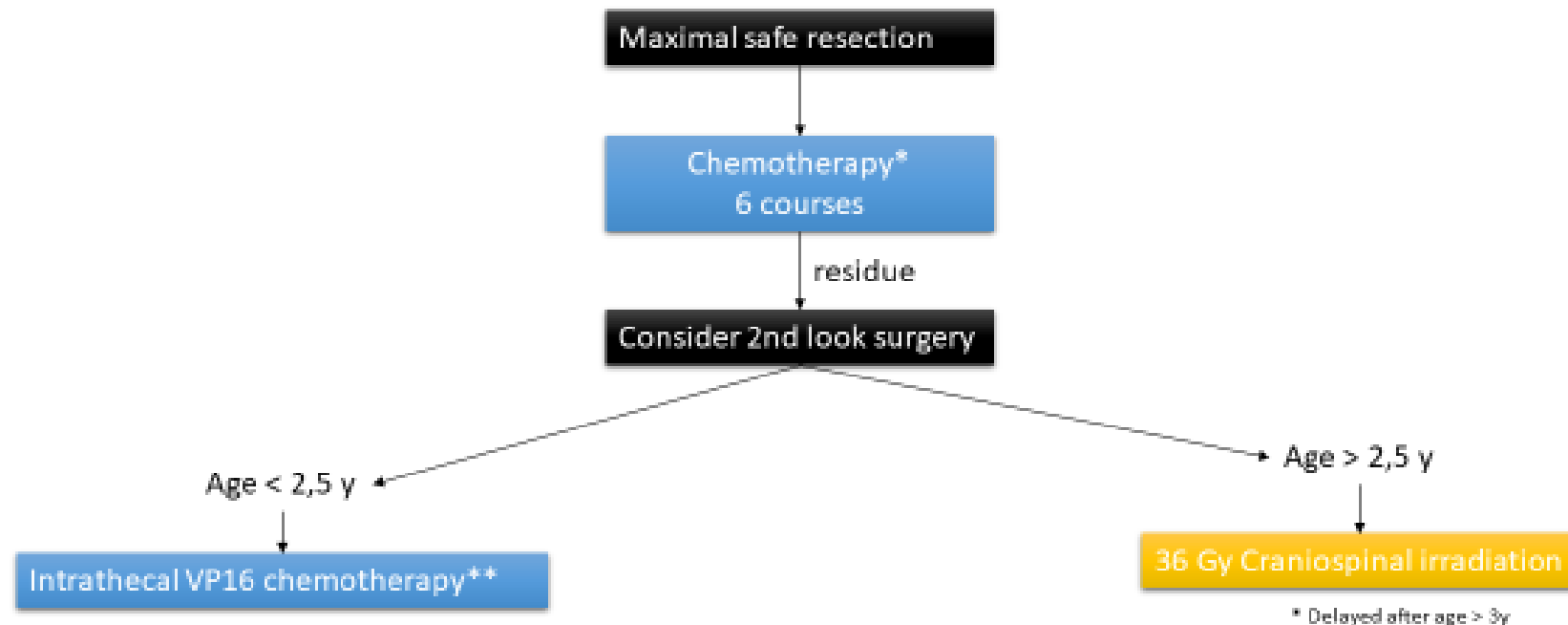


Metastatic or localized Choroid plexus papilloma (CPP)- localized aCPP





Localized or metastatic Choroid plexus carcinoma (CPC)-metastatic aCPP: according to CPT-SIOP2009 protocol



*Two alternating chemotherapy schemes: CycEV and CarbEV. CycEV consists of Etoposide (100mg/m²/day on days 1-5), combined with Cyclophosphamide (1g/m²/day on days 2+3), and vincristine (1.5 mg/m² once on day 5). CarbEV consists of Etoposide (100mg/m²/day on days 1-5), combined with Carboplatin (350 mg/m²/day on days 2+3), and vincristine (1.5 mg/m² once on day 5). Six courses are given in 4 week intervals

**Dose:<3 month old: 0.3 mg/3 month to 3 years: 0.7 mg/ 3 years old: 1 mg. Once daily during each chemotherapy course starting day 1 to 5

Version du 14/04/2020

3



Choroid plexus carcinoma (CPC)-relapse

- First relapse
 - Discuss surgical resection with molecular profiling
 - Second line chemotherapy: temozolomide and irinotecan (Arm D CPT SIOP 2009) or head start with high dose (Zaky PBC 2015)
 - Discuss irradiation or reirradiation
- Further relapses
 - Check for phase I/II trial



12.9 Craniopharyngiome

craniopharyngioma

Preoperative workup:

- Encephalic and spinal MRI with and without contrast
- Endocrinologic explorations: Ionogram, IGF1, T4, TSH, ACTH, 8am serum cortisol, LH, FSH +/- estradiol or testostérone, Prolactine
- Ophtalmologic assessment including visual field
- Neuropsychologic assessment

Postoperative assessment:

- Early encephalic MRI with and without contrast
- Close monitoring of diabetes insipidus and other pituitary deficits

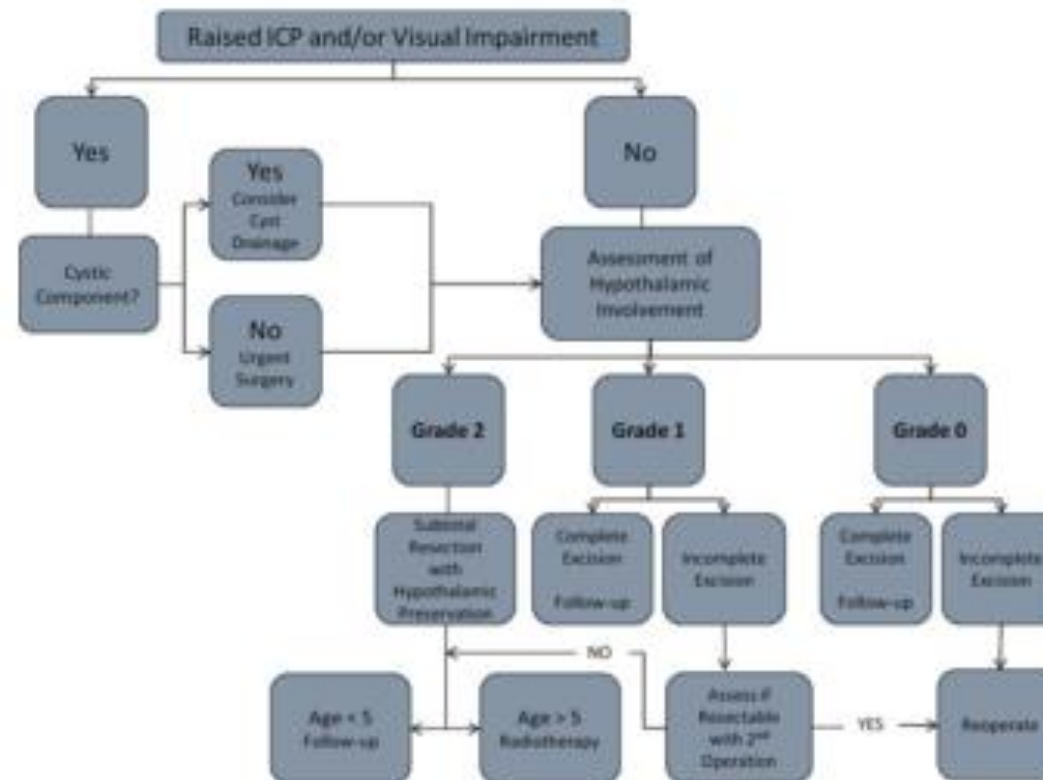
Follow up:

At least every year: MRI, endocrinologic, ophtalmologic, neuropsychologic, and neurosurgical assesment



Craniopharyngioma-first line

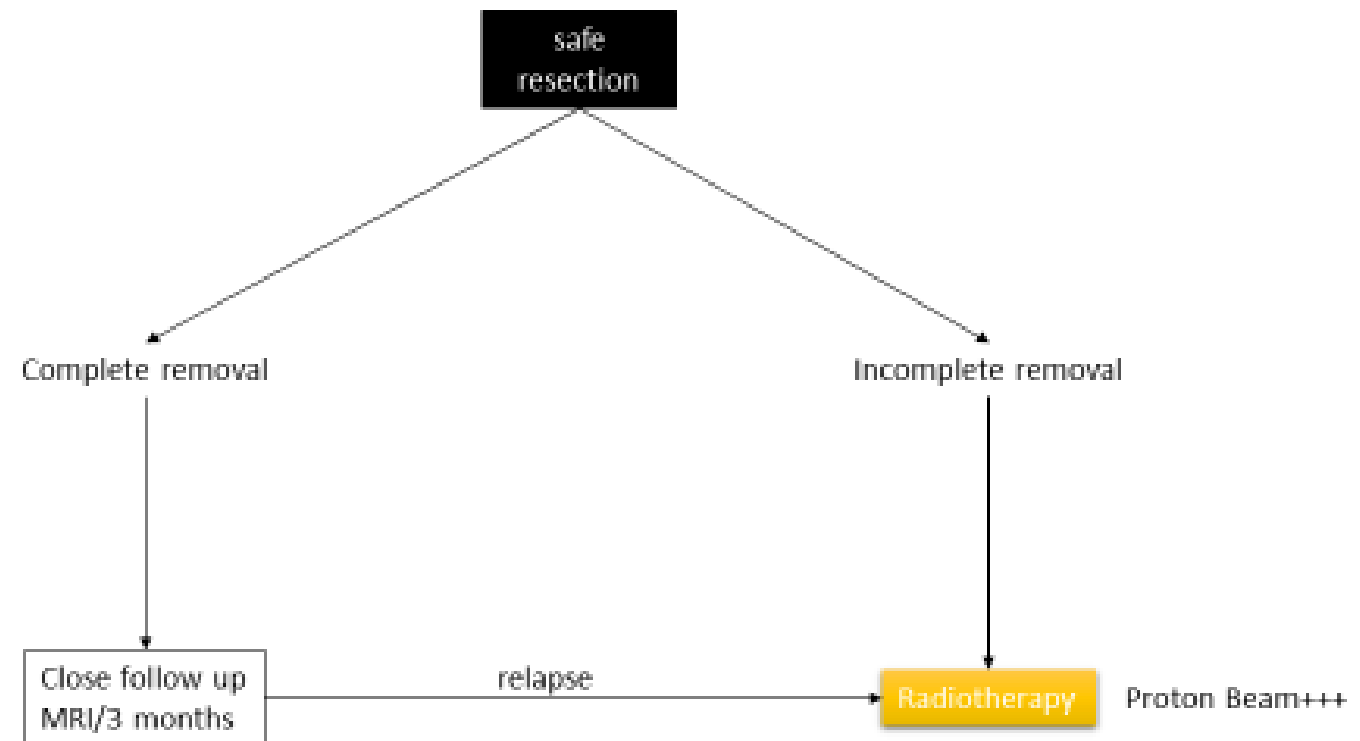
Grade 0: tumor not in contact with the hypothalamus
Grade 1: tumor in contact with the hypothalamus, with negligible hypothalamic damage
Grade 2: tumor spread to the hypothalamus, which is no longer identifiable.
Age is given in years. ICP, intracranial pressure.



Courtesy of S Puget



Craniopharyngioma-relapse





13. Suivi post-thérapeutique

Rédacteur : Cecile Faure Conter, Didier Frappaz, Carmine Mottolese, version du 27/06/2019

Relecture : Claire Berger, Ronan Tanguy

13.1 Résumé de traitement reçu

Il est recommandé que tout patient bénéficie d'un résumé précisant le type de traitement reçu (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie), les doses et champs d'irradiation, les organes de proximité impliqués, les doses cumulatives (en mg/m²) de chaque produit reçu, les effets à long terme connus de ces traitements, incluant le risque d'infertilité, et les modalités de surveillance de ces complications. Il est recommandé de la remettre en main propre lors d'une consultation de suivi à la famille, afin d'expliquer éventuellement des termes non compris.

13.2 Modalités de suivi

Si le patient est dans un protocole thérapeutique, le suivi doit être réalisé selon les recommandations de ce dernier. Dans le cas contraire, les fiches des pages suivantes proposent un rythme et des modalités de surveillance par pathologie, ainsi que des recommandations de suivi en fonction des doses de chimiothérapie reçues et des champs et doses de radiothérapie reçues.

Pour tout patient traité par irradiation, une consultation annuelle par un radiothérapeute doit être réalisée pendant au moins 5 ans (recommandations de l'INCA), elle peut être alternée avec la surveillance oncopédiatrique.

Au-delà de la période considérée comme à risque de rechute, il est recommandé de suivre à vie les enfants ayant reçu une irradiation encéphalique en raison des risques de complications tardives de type tumeur radio induite ou dysplasie vasculaire. Une IRM minimum tous les 5 ans est recommandée.

13.3 Suivi par pathologie



13.3.1 Ependymome

Bilan de fin de traitement : 3 mois apres la fin du traitement				
IMAGERIE	IRM cérébral avec gadolinium			
	IRM spinal avec gadolinium (pour les tumeurs infratentorielles)			
Bilan de suivi				
	1er année	2éme année	Entre la 3éme et 5éme année	De la 5éme année jusqu'à l'obtention des 18 ans
Bilan clinique : <i>examen clinique et neurologique</i>	Tous les 3 mois	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Selon pratique locale
Imagerie	Tous les 3 mois	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Selon pratique locale
Bilan endocrinien : <i>Stade tanner + TSH, ft4, LH, FSH, œstradiol, testostérone, IGF1</i>	A 1 an fin de traitement	A 2 ans fin de traitement	1 fois / an	1 fois / an
Fonction auditive	A 6 mois et a 1 an		A 5 ans fin de traitement	Selon pratique locale
Fonction rénale	x	x	x	Selon pratique locale
Bilan biologique : <i>urée, créatinine, calcium, potassium, magnésium, bilirubines, ALAT, ASAT, PAL</i>	x		A 5 ans fin de traitement	Selon pratique locale
Bilan neuropsychy		A 2 ans fin de traitement	A 5 ans fin de traitement	Selon pratique locale



13.3.2 Gliome de bas grade

Bilan de suivi

	1er année	2 a 5 éme année
Examen clinique et neurologique	ci ci-dessous	cf ci-dessous
IRM encéphalique	cf ci-dessous	cf ci-dessous
Bilan endocrinien	selon deficit	selon deficit
Ophtalmologie	selon deficit	selon deficit
exérèse complète: suivi neurochir: IRM a 6 mois puis annuelle pendant 5 ans PUIS ARRET		
exérèse incomplète: suivi onco IRM a 3 et 6 mois puis annuelle pendant 10 ans		
chimiothérapie : 3 et 6 mois post trt puis /6 mois pendant 10 ans post arret de trt		



13.3.3 Gliome de haut grade

Bilan de suivi

	1er année	2ème année	5ème année	au dela de 5 ans
Bilan neurop	x	x	x	x
IRM enceph	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	tous les 6 mois	IRM/5 ans si irradiation



13.3.4 Médulloblastome

Bilan de suivi

	1ere et 2eme année	3éme année	5éme année	au dela de 5 ans
Bilan neuropsychy	x	x	x	x
IRM craniospinale	Tous les 3 mois	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois jusqu'à 5 ans	IRM/5 ans si irradiation
Ophtalmologie			x	x
Bilan endocrinologique		selon deficit	selon deficit	



13.3.5 Tumeur embryonnaire du système nerveux central

Bilan de suivi

	1er année	2ème année	5ème année	au dela de 5 ans
Bilan neuropsych	x	x	x	x
IRM craniospinale	Tous les 3 m	Tous les 4 mois	us les 6 mois jusqu'à 5 a	IRM/5 ans si irradiation
Bilan endocrinologique		selon deficit	selon deficit	



13.3.6 Tumeur germinale intracrânienne

[illegible]



13.3.7 Craniopharyngiome

Bilan de suivi

	1er année	2 a 5 ^{ème} année
<i>Examen clinique et neurologique</i>	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
IRM encéphalique	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois
Bilan endocrinien	selon deficit	selon deficit
Ophtalmologie	selon deficit	selon deficit
Bilan neuropsych	A 6 mois et a 1 an	A 2 ans fin de traitement



13.4 Recommandations de suivi en fonction des doses de chimiothérapie reçues



Thesaurus en neuro-oncologie

Recommandations de la SFCE pour le suivi après traitement par chimiothérapie

Version Février 2011



Ne se substituent pas aux recommandations spécifiques des protocoles						
Médicaments	Effets secondaires	Sujets à risque	Surveillance	Fréquence	Remarque	Fiche info patient
Tous						
Tous	Anomalies dentaires	Dentition permanente non acquise (+++ < 5ans)	Examen dentaire Orthopantomogramme si soins dentaires prévus	Annual		Dents
Alkylants						
Tous	Hypogonadisme ; ménopause précoce ; infertilité	Garçons si > 3g/m ² de cyclophosphamide ou 36 g/m ² ifosfamide ou association autre alkylant	Filles : FSH-LH, oestradiol, inhibine, AMH ; garçons : FSH-LH-Testostérone, inhibine, spermogramme (selon le choix du patient)	Si signes cliniques et/ou fin de puberté	Filles : Si hypogonadisme : ostéodensitométrie	Hormones, fertilité
Cyclophosphamide	Toxicité tractus urinaire, rares cas de cancer de la vessie	RT pelvienne ; tabac				
Ifosfamide	Toxicité rénale glomérulaire et tubulaire	Dose > 36 g/m ² ; irradiation ; association sels de platine	TA Fonction glomérulaire et tubulaire	Chaque consultation Examen de base puis tous les 5 ans si bilan normal	Consultation néphrologie si anomalie	R rein
Busulfan	Cataracte	Corticoides ; radiothérapie crâne	Examen ophtalmologique	1 / an	Dépistage amblyopie+++	Allogreffe
	Fibrose pulmonaire	Irradiation ; bléomycine	EFR + DLCO	Examen de base puis selon résultats	Consultation pneumologue selon résultats ; vaccin grippe et pneumocoque	Poumon
	Atteinte thyroïdienne Déficit en GH		T4 et TSH Test GH	Tous les ans ou si signes cliniques selon l'avis endocrinologique		Thyroïde
	Hyperplasie nodulaire focale du foie	Irradiation abdominale				
CCNU/BCNU	Fibrose pulmonaire	Irradiation ; atople	EFR + DLCO		Consultation pneumologue selon résultats ; vaccin grippe et pneumocoque	Poumon
Sels de platine						
Cisplatine	Toxicité rénale glomérulaire et tubulaire	> 200 mg/m ²	TA Fonction glomérulaire et tubulaire	Chaque consultation Examen de base puis tous les 5 ans si bilan normal	Consultation néphrologie si anomalie	R rein
	Ototoxicité	> 400 mg/m ² ; irradiation crânienne	Selon clinique ; audiogramme	Baseline puis une fois par an jusqu'à 5 ans		Audition
Carboplatine	Ototoxicité	Radiothérapie crânienne et/ou dose > 2,5g/m ²	Audiogramme	Annual pendant 3 ans si > 2,5 g/m ² , sinon baseline puis tous les 5 ans		Audition
	Toxicité rénale glomérulaire et tubulaire	Association Ifosfamide	TA Fonction glomérulaire et tubulaire	Chaque consultation Examen de base puis tous les 5 ans si bilan normal		R rein



Thesaurus en neuro-oncologie

Médicaments	Effets secondaires	Sujets à risque	Surveillance	Fréquence	Remarque	Fiche info patient
Anti métabolites						
Méthotrexate	Ostéogénie, Ostéoporose	Irradiation	Ostéodensitométrie	Vers l'âge de 18 ans ou avant si fracture pathologique		Os
		Corticoïdes				
		hypogonadisme, déficit en GH				
	Leuco encéphalopathie		Selon clinique			
Cytarabine HD	Leuco encéphalopathie		Selon clinique			
Enzymes						
Asparaginase	Non					
Epipodophylotoxines						
Etoposide	AML/MDS	>1,2 g/m2	NFS	Si signes d'appel		
Antibiotiques						
Bléomycine	Fibrose pulmonaire, Pneumopathie interstitielle	Irradiation CCNU BCNU dose >100 mg/m2	EFR	Tous les 2 ans		Poumon
Actinomycine	Hyperplasie nodulaire focale du foie	Irradiation abdominale				
Anthracycline	LAM/MDS		Pas de surveillance systématique			
Daunorubicine	âge <5ans	Irradiation médiastinale	Echocardiographie	Tous les 2 ans si facteur de risque ; tous les 5 sinon ; rapprocher surveillance si puberté, grossesse, sport intensif		Cœur
Doxorubicine		≥ 250 mg/m2 équivalent doxorubicine				
Epirubicine						
Vinca-alcaloïds						
Vinblastine			Pas de surveillance spécifique			
Vincristine			Pas de surveillance spécifique			
Corticoïdes						
Tous	Ostéopénie, ostéonécrose	> 40 mg/m2/j plus de 8 semaines	Ostéodensitométrie	A 18 ans puis selon clinique ou résultats ou avant si fracture pathologique		Os
		Association radiothérapie	IRM			
		Cataracte	Association TBI et/ou Busulfan	Examen ophtalmologique	Tous les 2 ans	



Version Février 2011

Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE)



13.5 Recommandations de suivi selon doses et champs de radiothérapie reçues

Surveillance recommandée après radiothérapie (hors toxicité ajoutée par la chimiothérapie)

Mise à jour novembre 2014

A cocher	Organe à risque	Données dosimétriques	Remarques	Surveillance recommandée
	Oreille moyenne	Risque à partir de 30 Gy sur fosse postérieure ou lobe temporal	Risque majoré avant la fin de la croissance et ++ si cisplatine Survient en général dans les 6-12 mois post traitement mais peut se voir même après 5 ans de la radiothérapie	Audiogramme annuel
	Cristallin	Cataracte à partir de 10 Gy	Risque de cataracte majoré avant 50 ans Risque majoré si corticoïde, busulfan	Suivi ophtalmologique annuel si radiothérapie cérébrale > 30 Gy et dose cristallin > 10 Gy Tous les 3 ans si dose reçue moindre
	Axe hypothalamo-hypophyse	Risque potentiel de dysfonctionnement pour des doses infimes avec un recul plus long Risque majoré à partir de 15-20 Gy D'un point de vue anatomique, la région la plus sensible serait l'hypothalamus (mais pas de façon homogène – pas de diabète insipide secondaire)	Axe somatotrope le plus sensible, si insuffisance survient habituellement dans les 4 premières années Rares dysfonctions débutantes après 10-15 ans de recul. Risque d'ostéoporose si déficit gonadotrope et/ou somatotrope	Bilan endocrinien anté-hypophysaire si > 15 Gy dans l'année qui suit le traitement puis fréquence et exhaustivité ou non du bilan à adapter en fonction des résultats et de la dose reçue pour des doses < 15 Gy, bilan selon clinique Ostéodensitométrie initiale Apport vitamino-calcique à discuter si déficit antéhypophysaire
	Chiasma Nerfs optiques	Risque visuel > 54 Gy		Suivi ophtalmologique annuel
	Moelle	Risque de myélite si > 45 Gy	Risque majoré si hautes doses busulfan	
	Tronc cérébral	Risque de nécrose si > 54 Gy sur l'ensemble du tronc		
	Lobe temporal	Dose et âge dépendant	Trouble neurocognitif Risque majoré avec jeune âge, selon séquelles / chirurgie...	Suivi neurologique et neurocognitif annuel Aide scolaire précoce
	Cerveau	En cas de radiothérapie cérébrale	Risque de cavernomes, microbleeds, anévrismes, méningiomes	IRM vasculaire avec séquences T2* et TOF tous les 5 ans
	Cou	Si cou dans champ de radiothérapie	Sténose > Anévrisme Malgré fréquence faible, dépistage recommandé en raison de la gravité potentielle si existence	Echographie doppler après un délai de 8 ans puis tous les 3 ans
	Parotide et autres glandes salivaires	Risque si dose moyenne > 30 Gy Pas de risque si dose max < 20 Gy <i>adulte : risque diminué si dose moyenne < 20 Gy sur 1 parotide ou si pour les 2 dose moyenne < 25 Gy</i>	Pas de différence selon âge Survenue du trouble entre 2 mois et 5 ans maximum (médiane 1 an)	Prophylaxie fluorée (à vie) si > 30 Gy sur les 2 parotides ou si xérostomie Consultation dentaire annuelle
	Bloc dentaire	Risque majeur si > 30 Gy Trouble significatif dès 10 Gy	Risque majoré avec chimiothérapie et jeune âge Prudence avec toute chirurgie dentaire	Consultation dentaire +/- orthodontiste annuelle
	Thyroïde	Hypothyroïdie risque si dose moyenne > 21 Gy Risque relatif significatif de second cancer dès doses < 10 Gy Risque majeur entre 10 et 30 Gy (moindre au-delà)	V45 < 50% risque à 1 an : 23% V45 > 50% risque à 1 an : 56% Risque augmente avec l'âge, si chimio associée, si MIBG Risque majeur après délai 15-20 ans mais excès de risque toute la vie	Suivi biologique annuel (TSH et T4 si anormal) dès la 1 ^{ère} année post traitement Echographie / 3 ans (avec cytologie si nodule suspect (TI-RADS 4A et 5))