



Extrait du L'encyclopédie neurochirurgicale

<http://encyclopedia.neurochirurgica.org/spip.php?article23>

Les médulloblastomes de l'enfant

- Pathologies -

Date de mise en ligne : lundi 12 janvier 2015

L'encyclopédie neurochirurgicale

I. Introduction Définition

Le médulloblastome (MB) est une tumeur primitive neuro-ectodermique (PNET) localisée au niveau de la fosse cérébrale postérieure (FCP). Il s'agit d'une lésion tumorale maligne du cervelet, de grade IV de l'OMS, avec une différenciation neuronale prédominante et une tendance à disséminer via les voies de circulation du liquide cérébro-spinal (LCS) (37). Il représente 40 % des tumeurs cérébelleuses, 15 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales et la première cause de tumeur cérébrale maligne chez l'enfant (54). On estime à 150 le nombre de nouveaux cas annuels diagnostiqué en France. Le taux de survie global à cinq ans est de l'ordre de 75% à 80 % en l'absence de métastases qui représentent l'un des principaux facteurs pronostiques (5, 25). L'ensemble des progrès dans la stratification des patients aboutit à des sous-groupes composés de peu de cas et nécessite une collaboration au niveau international afin d'harmoniser les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et de suivi à long terme.

II. Historique

La dénomination "médulloblastome" a été introduite initialement par Percival Bailey, qui travaillait en collaboration avec Harvey Cushing : « In 1925, I isolated a type of glioma which occurs chiefly in the center of the cerebellum of children for which I suggested the name medulloblastoma." (3). Par la suite, Harvey Cushing publia une étude très complète concernant cette entité tumorale (14). Le terme demeurera jusqu'à nos jours. Il est intéressant de noter que pour ces auteurs, le MB est supposé être une tumeur gliale, alors même que les descriptions des préparations histologiques sont très précises et comparables à celles effectuées actuellement. Nous invitons le lecteur intéressé par l'historique du MB à se reporter à l'article de Rutka et Hoffman (59).

III. Histoire naturelle

L'histoire naturelle des tumeurs neurectodermiques primitives reste encore débattue (4). Ces tumeurs, en FCP, ont néanmoins tendance à infiltrer le quatrième ventricule et de manière non exceptionnelle son plancher. Le MB peut disséminer le long du névraxe, pour presque 1 enfant sur trois et de manière exceptionnelle en dehors du névraxe (cf paragraphes suivants). La tumeur a pour origine le vermis cérébelleux dans 75% des cas (puis elle envahit le quatrième ventricule) ; elle est plus rarement située au niveau des hémisphères (37).

Comme pour toute tumeur maligne du SNC, la durée des symptômes avant d'aboutir au diagnostic est sensée être relativement courte, en tout cas plus courte que pour les lésions bénignes ou de bas grade. Néanmoins, cet intervalle peut être très variable pour les enfants atteints de MB (6, 31, 70). Dans une importante série prospective, le délai avant diagnostic s'échelonne de 0 à 2 ans, avec une médiane à 2 mois (23).

++++

IV. Épidémiologie`

L'incidence du médulloblastome est de 5 à 10 cas pour 1 000 000 d'enfants correspondant à environ 150 nouveaux

cas par an en France. Cette incidence annuelle est estimée à 0,5 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (66). La surveillance épidémiologique américaine (SEER) rapporte une diminution de l'incidence du médulloblastome alors que l'incidence des localisations sus-tentorielles des tumeurs primitives neurectodermiques serait en augmentation (42).

Le médulloblastome est observé à tout âge mais 75% des tumeurs surviennent à l'âge pédiatrique avec un âge médian de 9 ans (57). Les garçons sont plus souvent atteints que les filles (sex ratio 1,5 :1). Il s'agit quasi exclusivement de cas sporadiques mais certaines prédispositions génétiques sont associées au médulloblastome : syndrome de Gorlin (naéviomatose basocellulaire), syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Bean (angiomatose cutanée et digestive), syndrome de Turcot, ataxie-télangiectasie, Syndrome de Rubinstein-Taybi ou mutation de SUFU (1, 9, 20). Dans une étude portant sur 82 cas de médulloblastomes, un syndrome de prédisposition a été observé dans 9,7% et 28 % chez les enfants âgés respectivement de moins de 14 et 3 ans au diagnostic (9).

V. Principes physiopathologiques du processus pathologique

Ils sont le plus souvent en rapport avec l'hydrocéphalie secondaire à la compression des voies d'écoulement du LCS, puis avec l'atteinte cérébelleuse (syndrome cérébelleux statique et/ou cinétique) et/ou une dissémination métastatique méningée. Peuvent s'observer également : une atteinte des voies longues avec troubles de la marche, paralysies oculo-motrices (VIème paire de nerfs crâniens), autres déficits des nerfs crâniens, nystagmus, difficultés de langage...

Le médulloblastome est la tumeur intracérébrale qui a le plus de propension à donner des métastases, présentes dans 30 à 35% des cas, au niveau du système nerveux central sous la forme de nodules au niveau de l'encéphale et/ou du névraxe ou d'une méningite tumorale. En cas de localisations spinales les symptômes peuvent être des rachialgies, des signes de compression médullaire ou des radiculonévrites. Les signes cliniques de métastases méningées sont ceux d'une méningite. Le médulloblastome est la seule tumeur intracérébrale qui donne des métastases en dehors du système nerveux central, dont les plus fréquentes sont l'os puis la moelle osseuse et exceptionnellement les ganglions, le foie ou les poumons. Ces différentes localisations métastatiques sont très rares, représentant moins de 5 % des cas (37, 38). Ces anomalies doivent conduire à réaliser en urgence une IRM cérébrale (et médullaire si possible) afin de faire le diagnostic d'un processus expansif de la fosse postérieure et de mettre en évidence une éventuelle hydrocéphalie.

+++++

VI. Diagnostic

1. Éléments cliniques

Les symptômes en rapport avec l'hypertension intracrânienne correspondent chez les enfants les plus jeunes à des troubles du comportement, une irritabilité, une baisse de l'interactivité, une hypotonie et des vomissements. Lorsque les fontanelles sont encore ouvertes, c'est l'augmentation du périmètre crânien qui domine le tableau, qui peut être associée à un bombement de la fontanelle antérieure et à la disjonction des sutures, alors que le fond d'oeil reste parfois normal du fait de la possibilité d'expansion de la boîte crânienne. Chez les enfants plus âgés, les céphalées,

surtout matinales, dominant le tableau.

D'autres signes peuvent révéler la tumeur de façon isolée tels les vomissements sans nausée survenant essentiellement le matin. Ces vomissements font parfois longtemps errer le diagnostic vers des problèmes digestifs surtout chez les enfants les plus jeunes. Il peut également survenir une diplopie en rapport avec une compression de la sixième paire crânienne due à l'hydrocéphalie ; les troubles visuels, beaucoup plus rares, sont dus à l'œdème papillaire.

Ces signes peuvent précéder ceux en rapport avec l'atteinte cérébelleuse d'une période excédant rarement deux mois. A un stade plus avancé de l'hypertension intracrânienne peut survenir un torticolis qui doit faire évoquer un engagement des tonsilles cérébelleuses vers le foramen magnum nécessitant l'hospitalisation d'urgence en milieu neurochirurgical.

2. Éléments d'imagerie

Ils ont pour but de mettre en évidence une éventuelle hydrocéphalie, de mieux préciser la lésion en vue de l'exérèse chirurgicale et de rechercher une dissémination au niveau du système nerveux central.

L'IRM cérébrale sans, puis avec injection de produit de contraste est l'examen de choix. Elle permet de préciser la situation de la tumeur (le plus souvent vermienne avec extension au niveau du quatrième ventricule, parfois hémisphérique ou angle ponto-cérébelleux), ses dimensions et le retentissement sur la taille des ventricules. Dans sa forme typique, il s'agit d'une masse compacte, arrondie, au centre de la fosse postérieure, homogène, en hyposignal par rapport au cortex cérébelleux en T1, en iso-ou hypersignal en densité protonique, en hypersignal en T2, rehaussée de façon assez homogène par l'injection de produit de contraste. Cette forme classique assez caractéristique s'observe dans environ la moitié des cas. (figures 1 à 5 et figure 7). Le diagnostic est plus difficile lorsque la tumeur est infiltrante, nécrotique, hémorragique, mal rehaussée, ou lorsqu'elle s'engage vers l'un ou l'autre des angles ponto-cérébelleux.

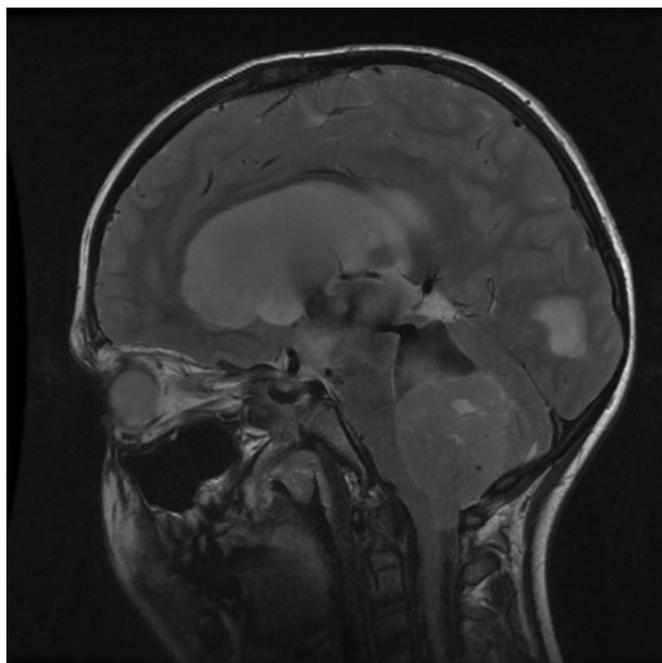


Figure 1 Médulloblastome : aspect typique : volumineuse lésion tumorale se développant essentiellement vers le quatrième ventricule (coupe sagittale médiane d'IRM en séquence pondérée T2). A noter l'engagement radiologique de la lésion au niveau du foramen magnum.

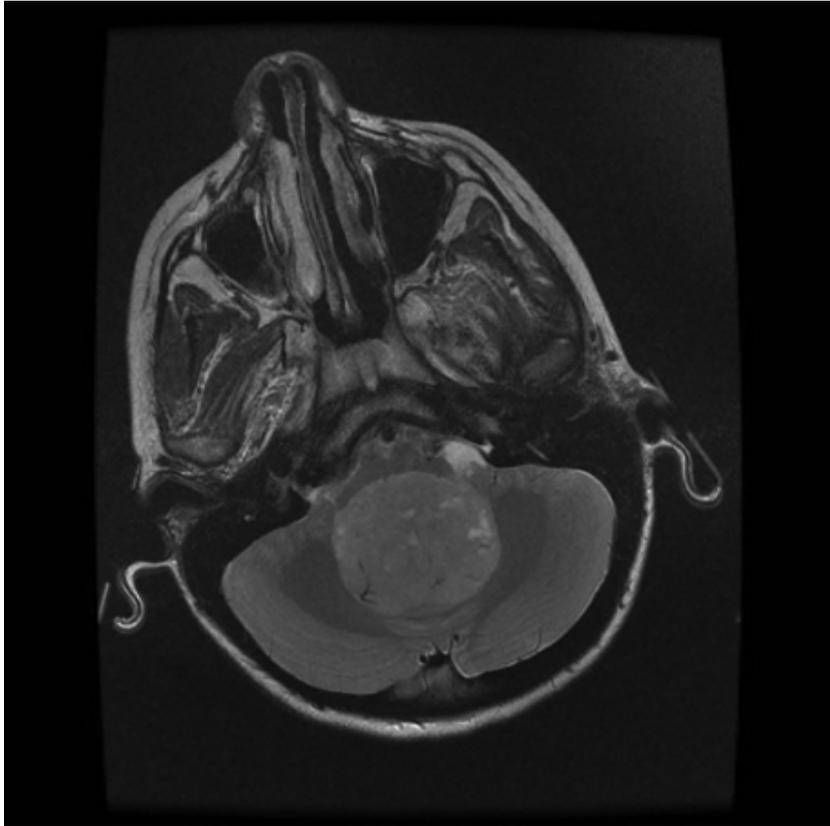


Figure 2 Médulloblastome de l'enfant : aspect typique. (Coupe axiale d'IRM en séquence pondérée T2 mettant en évidence une volumineuse lésion du quatrième ventricule).

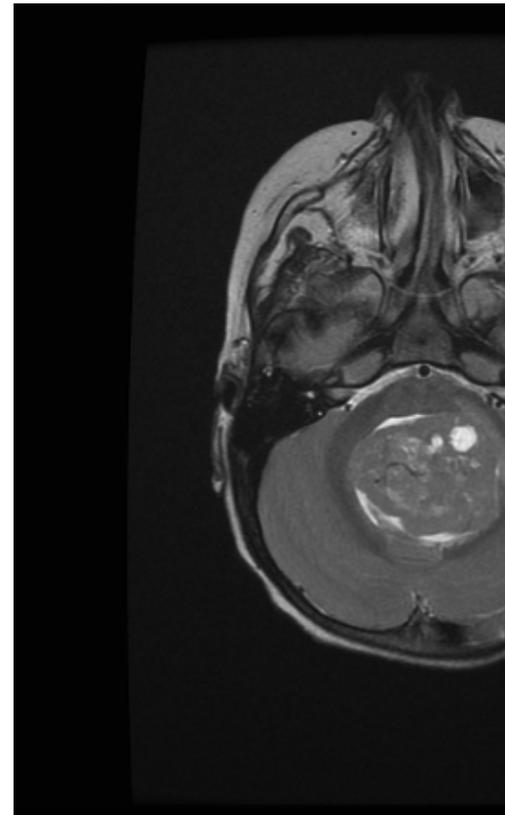


Figure 3 Lésion tumorale développée dans ou en direction du quatrième ventricule, hétérogène, semblant bien limitée, avec présence de petits kystes. (Coupe axiale d'IRM en séquence pondérée T2).

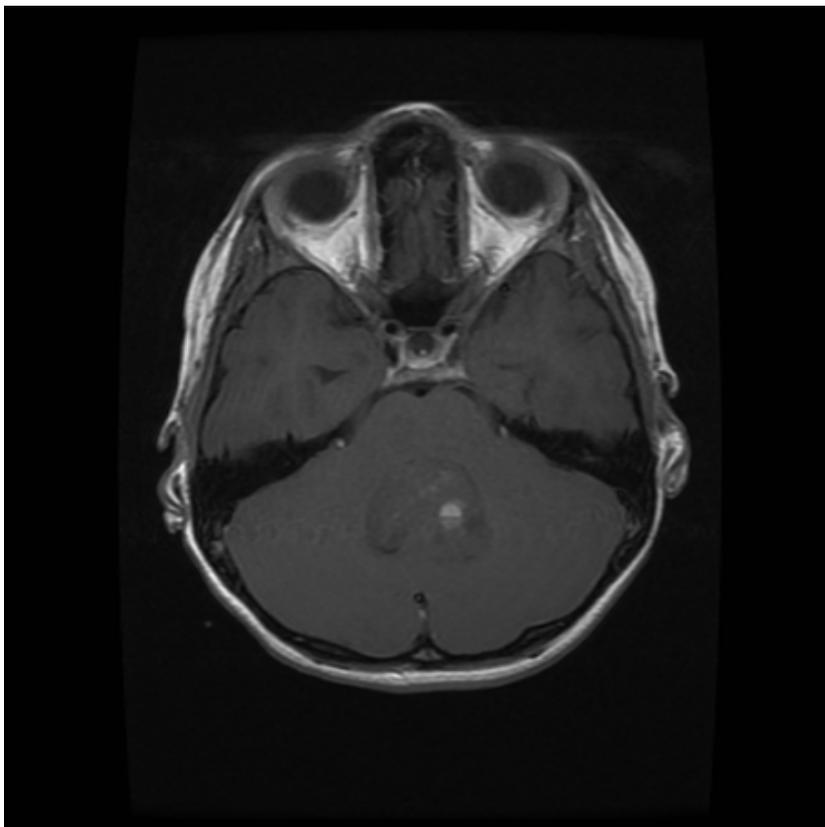


Figure 4. Figure 4. Médulloblastome : aspect de lésion tumorale hétérogène, située au niveau du quatrième ventricule, se réhaussement très discrètement et de manière hétérogène après injection de gadolinium (coupe axiale d'IRM en pondération T1 avec injection de produit de contraste).

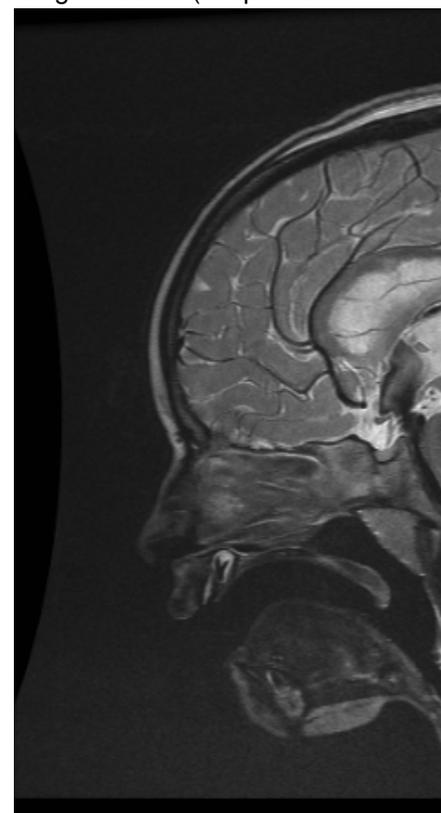


Figure 5. Figure 5. Coupe sagittale médiane d'IRM en séquence pondérée T2 : perméabilité de la ventriculocisternostomie endoscopique (artéfact de flux visible au niveau du plancher du troisième ventricule). Volumineuse lésion tumorale de la fosse cérébrale postérieure.

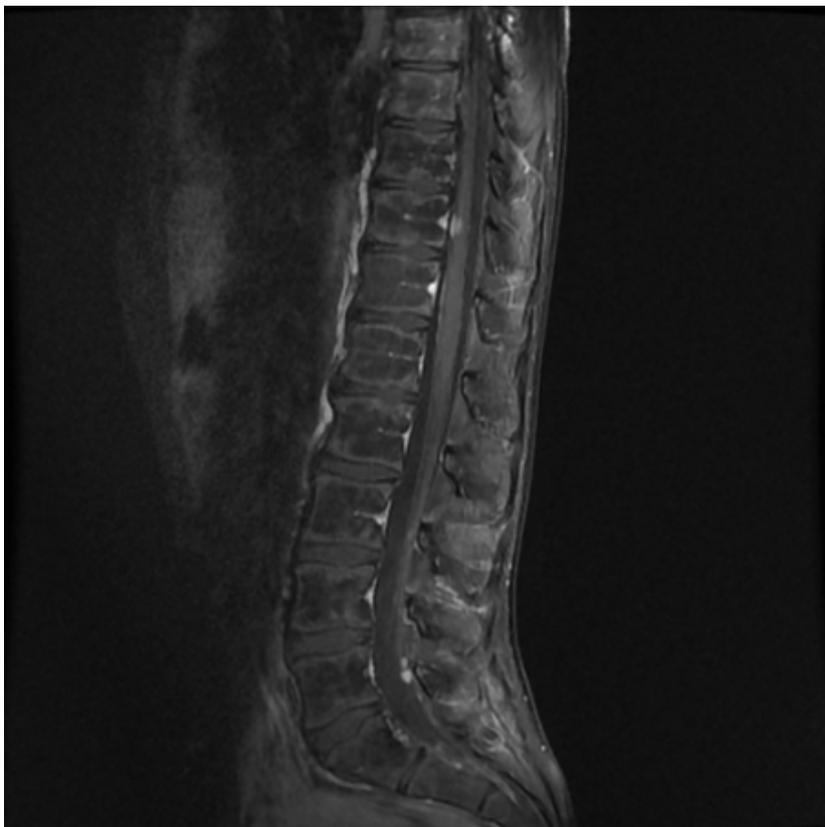


Figure 6. Figure 6. IRM : coupe sagittale médiane en pondération T1 avec injection de gadolinium. Métastases nodulaires le long de l'axe spinal



Figure 7. Figure 7. Urgence chirurgicale. IRM encéphalique : coupe sagittale médiane, séquence pondérée T2. Volumineuse lésion de la fosse cérébrale postérieure responsable d'un engagement au niveau du foramen magnum et d'une compression nette de la jonction bulbo-médullaire.

L'IRM permet parfois d'appréhender le caractère infiltrant au niveau du quatrième ventricule, du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux et l'extension à travers les foramen de Lushka. Elle permet également de rechercher des métastases sus-tentorielles et/ou spinales ainsi qu'une dissémination méningée sous la forme d'une prise de contraste au niveau arachnoïdien. L'IRM de l'axe spinal doit être complète, incluant le cul-de-sac dural jusqu'à son

extrémité. Réalisée en préopératoire, elle permet d'éviter les artéfacts au niveau de la moelle spinale liés à d'éventuels saignements du site opératoire qui peuvent en imposer pour des localisations métastatiques. (Figures 1 à 8).

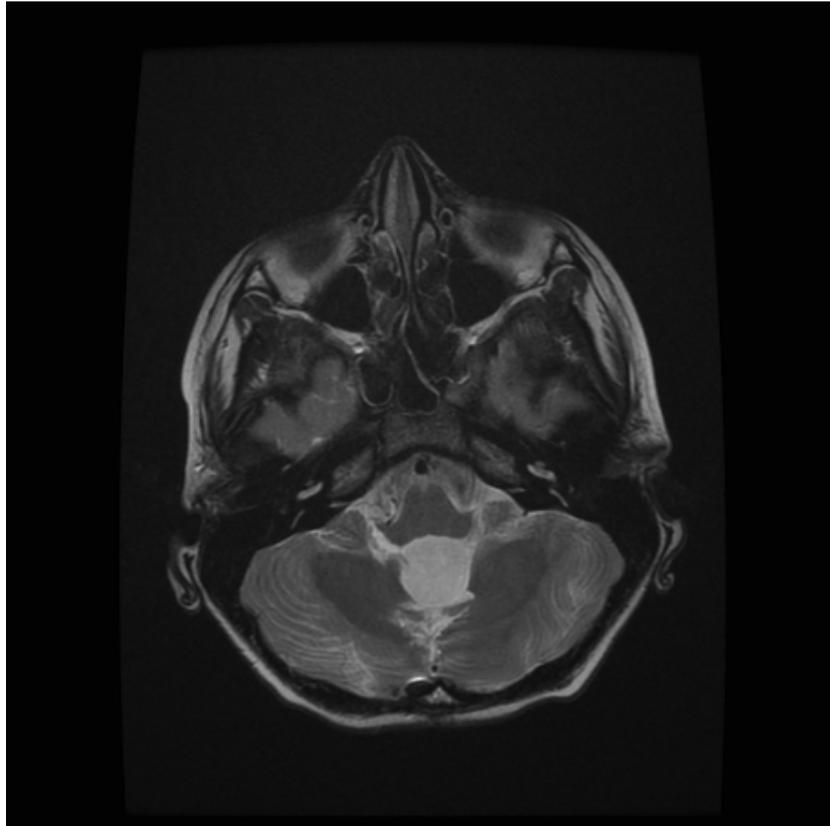


Figure 8. Figure 8. IRM post opératoire retrouvant l'exérèse complète de la tumeur.

++++

3. Eléments d'anatomo-pathologie (figure 11)

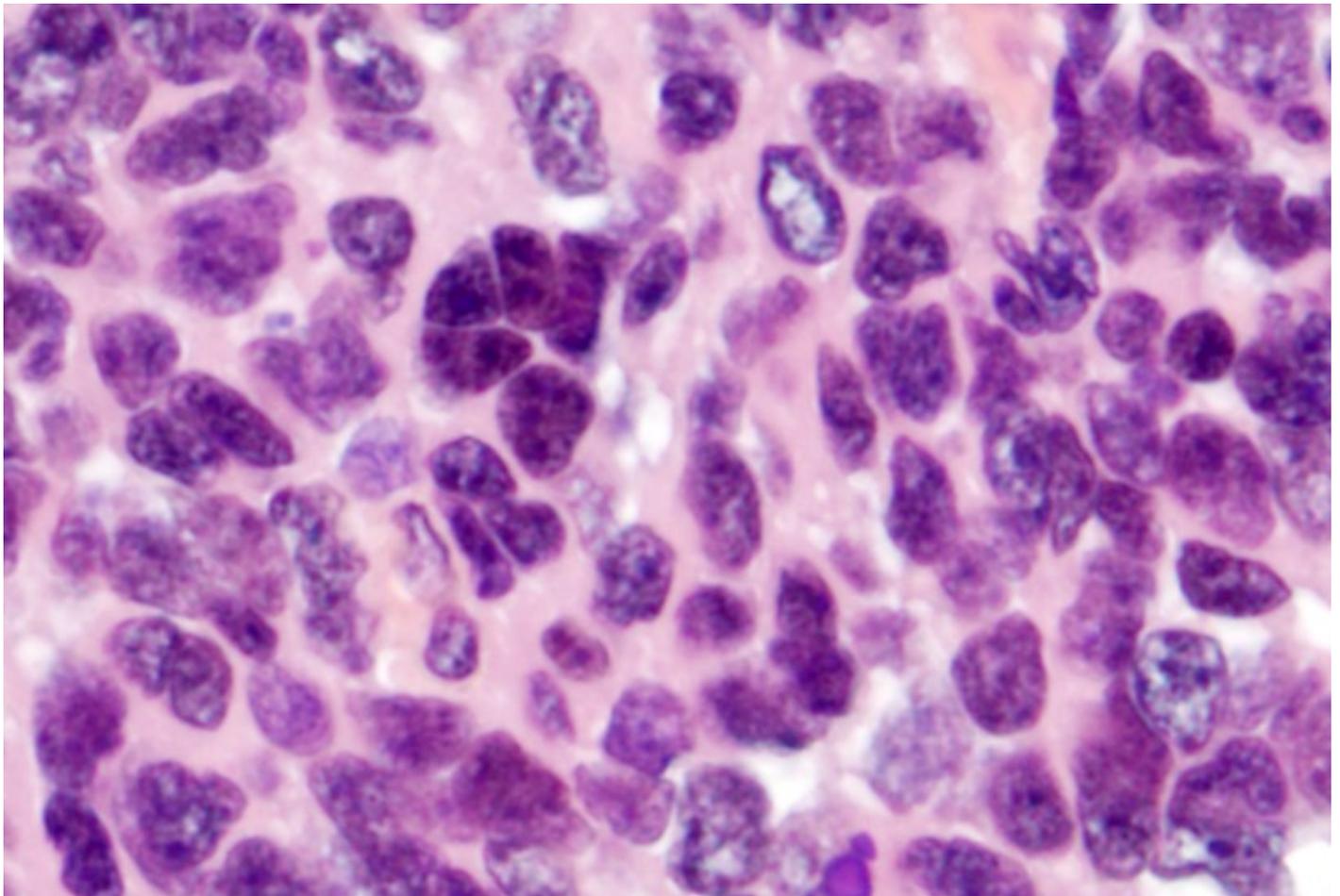


Figure 11. Figure 11. Médulloblastome classique. Lésion densément cellulaire composée de cellules aux noyaux arrondis ou ovalaires, hyperchromatiques, et aux cytoplasmes réduits, formant des rosettes de Homer Wright (hématoxyline et éosine, x400).

Le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un fragment tumoral non nécrotique qui permet de porter le diagnostic de médulloblastome sur la mise en évidence de petites cellules arrondies ou parfois fusiformes, très basophiles, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, à l'activité mitotique intense, parfois arrangées en rosettes et pseudorosettes de Homer-Wright, caractérisant l'origine neuroectodermique (24, 37).

La classification WHO (World Health Organization) de 2007 classe le médulloblastome dans les tumeurs neuroépithéliales embryonnaires, à part des tumeurs du même type mais localisées en dehors du cervelet, et distingue cinq sous-types histologiques (37) :

- La forme classique composée de cellules aux noyaux hyperchromatiques, et moins de 40% de pseudo-rosettes de Homer-Wright.
- La forme desmoplasique/nodulaire caractérisée par d'abondantes fibres de collagène ou de réticuline. Les nodules correspondent à des zones de maturation neuronale. Elle survient surtout chez les très jeunes enfants avec une localisation vermiennne mais également chez l'adolescent ou le jeune adulte, alors localisée dans les hémisphères cérébelleux. Le pronostic est très bon chez les jeunes enfants (60)
- Deux formes agressives appelées médulloblastome anaplasique (5% des cas) et à grandes cellules (2 à 4% des cas) qui ont beaucoup de caractéristiques semblables, notamment des cellules contenant des grands noyaux ronds et/ou pléiomorphes, de larges plages de nécrose, un index mitotique élevé et une grande proportion de cellules en apoptose. Leur pronostic est plus péjoratif (8).
- Le médulloblastome à nodularité extensive qui survient surtout chez les très jeunes enfants. D'autres variétés, encore beaucoup plus rares ont été décrites : le médullomyoblastome et le médulloblastome mélanotique.

++++

VII. Traitements

Le traitement standard repose sur l'exérèse de la tumeur, l'irradiation de l'ensemble du système nerveux central, hormis chez les enfants âgés de moins de 5 ans, et la chimiothérapie selon différentes modalités. Jusqu'à présent la stratification en groupes de risque reposait sur l'âge et l'existence d'un résidu tumoral et/ou de métastases. La distinction de cinq sous-types histologiques et surtout l'apport de la biologie moléculaire permet actuellement de définir de nouveaux paradigmes pour la prise en charge multidisciplinaire de cette pathologie (20). Enfin, une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires à l'origine du développement des différents types de médulloblastomes ouvre la perspective de thérapies moléculaires ciblées, actuellement à l'essai chez certains patients en rechute.

La classification utilisée dans la majorité des séries publiées est celle de Chang (12) basée sur une revue des comptes-rendus opératoires et d'autopsie réalisée il y a 45 ans. Cette classification n'a plus de raison d'être utilisée du fait des progrès de l'imagerie, de l'absence d'impact sur la survie de la taille de la tumeur (T) ni de la différenciation entre les localisations métastatiques encéphaliques ou médullaires (M2 ou M3). De nouvelles propositions de classification ont été proposées (18) mais aucune ne fait actuellement référence, l'important étant de bien préciser la qualité de l'exérèse chirurgicale en analysant le compte-rendu opératoire et l'IRM réalisée dans les 48 heures suivant l'exérèse.

Les médulloblastomes sont actuellement distingués en 2 groupes :

- les médulloblastomes à « risque standard » : Exérèse totale ou subtotalaire (absence de reliquat tumoral identifiable en IRM, ou résidu d'une surface < 1,5 cm² sur une coupe axiale d'IRM), absence de métastase sustentoriale ou le long de l'axe spinal, absence de dissémination méningée ;
- les médulloblastomes à « haut risque » : Reliquat tumoral > 1,5 cm², et/ou, existence de métastases sustentoriales ou le long de l'axe spinal, et/ou présence d'un envahissement du liquide cérébro-spinal.

Classification en biologie moléculaire (Tableau I)

Tableau I. Classification des médulloblastomes à l'aide de la biologie moléculaire (4 groupes)

	Wnt (15%)	Shh (25%)	Groupe 3	Groupe 4
Histologie	Classique, rare grandes cellules/anaplasique	Classique, grandes cellules/anaplasique, desmoplasique/nodulaire	Classique, grandes cellules/anaplasique	Classique, grandes cellules/anaplasique
Métastases	Rares	Peu fréquentes	Très fréquentes	Fréquentes
Pronostic	Très bon	Bon chez les nourrissons, intermédiaire chez les plus âgés	Mauvais	Intermédiaire
Génétique	Mutation de CTNNB1	Mutations de PTCH1/ Smo/ SUFU; amplification de Gli2; amplification de NMYC	amplification de MYC	amplification de NMYC et CDK6

Tableau I. Tableau I. Classification des médulloblastomes à l'aide de la biologie moléculaire (4 groupes)

La conduite thérapeutique est également guidée par l'âge de l'enfant. Chez les enfants les plus jeunes, les études actuelles cherchent à éviter ou retarder l'irradiation du SNC en raison des effets délétères de l'irradiation sur le système nerveux en développement (cf infra). La borne d'âge en dessous de laquelle l'irradiation de l'ensemble du SNC est évitée dépend des études en cours ; elle est actuellement fixée à cinq ans.

Le bilan préopératoire comporte un examen ophtalmologique à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne (oedème papillaire surtout) et sert de référence pour le suivi ophtalmologique.

++++

1. Traitements chirurgicaux :

- Principes

Traitement de l'hydrocéphalie

L'exérèse tumorale ne peut pas être réalisée en présence d'une importante hypertension intracrânienne qui est observée dans 60 à 80 % des cas. Un traitement de l'hydrocéphalie doit donc toujours être discuté. Le traitement par ventriculo-cisternostomie endoscopique (VCE) tend à remplacer largement la dérivation externe et la pose d'une dérivation ventriculo-péritonéale. Un prélèvement de LCS à visée cytopathologique doit être réalisé de manière systématique si un traitement de l'hydrocéphalie s'avère nécessaire.

Chirurgie tumorale

L'étape chirurgicale consiste à retirer la tumeur de la fosse cérébrale postérieure et, si nécessaire, à traiter l'hydrocéphalie avant ce geste. Néanmoins, s'il existe des signes cliniques d'engagement et/ou une tumeur présentant un engagement radiologique important au niveau du foramen magnum (figure 7), l'exérèse chirurgicale doit être réalisée en urgence, quitte à poser une dérivation ventriculaire externe en fin d'intervention (pour éviter un décès par hydrocéphalie aigue post opératoire).



Figure 7. Figure 7. Urgence chirurgicale. IRM encéphalique : coupe sagittale médiane, séquence pondérée T2. Volumineuse lésion de la fosse cérébrale postérieure responsable d'un engagement au niveau du foramen magnum et d'une compression nette de la jonction bulbo-médullaire.

L'abord de la fosse cérébrale postérieure (FCP) n'est pas spécifique du médulloblastome. Cet abord ne sera pas détaillé ici, mais il s'appliquerait à toute tumeur de la ligne médiane de la FCP. Il s'effectue soit en décubitus ventral, soit en position assise, cette dernière ayant la préférence des auteurs (Figures 9 et 10).



Figure 9. Figure 9. Installation en position assise pour chirurgie de la fosse cérébrale postérieure. Tracé de l'incision (de la protubérance occipitale externe à l'apophyse épineuse de C2).

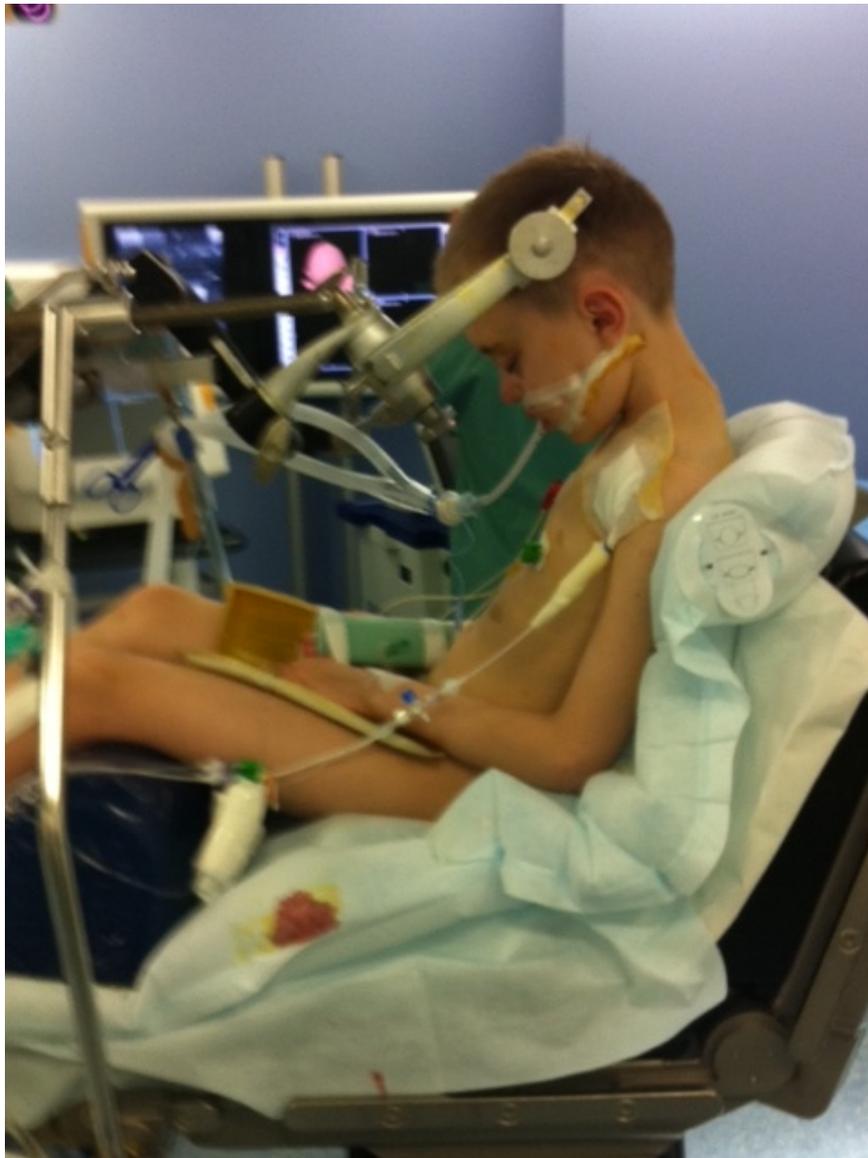


Figure 10. Figure 10. Installation en position assise pour chirurgie de la fosse cérébrale postérieure.

En effet, les auteurs y retrouvent, comme d'autres (50), moins de complications post opératoires. Il nous semble tout de même utile de préciser quelques principes à garder en mémoire au cours de cette chirurgie :

- Une attention toute particulière doit être apportée au vermis cérébelleux, car ce dernier joue un rôle important dans les processus de cognition (41, 62) et que les lésions vermiennes sont largement incriminées dans les séquelles neuro-cognitives ultérieures (55). Il convient donc de préférer la voie télo-vélaire (15, 46) afin d'éviter toute incision vermienne. Cette voie d'abord permet un meilleur angle d'exposition dans tous les plans de l'espace par rapport à la voie d'abord transvermienne (hormis pour la partie rostrale du quatrième ventricule, mais l'ablation de l'arc postérieur de C1 optimise la qualité d'exposition). En outre, afin de limiter les compressions délétères des noyaux dentelés, nous conseillons de n'utiliser qu'un seul écarteur, ce dernier réclinant en principe l'un ou l'autre tonsille cérébelleux pour accéder à la tumeur.
- L'abord télo-vélaire nécessite d'ôter l'arc postérieur de C1, ce qui n'a pas d'incidence sur la stabilité du rachis cervical, pour peu que l'on épargne les attaches ligamentaires C1-C2.
- Les voies d'abord trans vermiennes sont à éviter au maximum, si ce n'est à proscrire.

- Résultats

L'exérèse tumorale doit :

- Permettre de porter le diagnostic de médulloblastome
- Être la plus complète possible (un résidu <1,5 cm² a cependant peu d'impact sur le pronostic)
- Conséquences (effets secondaires, complications)

Les complications de la chirurgie de la FCP sont les suivantes :

- Mutisme
- Syndrome de la fosse postérieure (son incidence peut être, tout comme celle du mutisme, largement prévenue en per opératoire : voir paragraphe précédent).
- Écoulements de LCS
- Infections (locales, abcès, méningite...)
- Désunion de cicatrice
- Hydrocéphalie aiguë
- Altérations neurocognitives (par atteinte des circuits fronto-cérébelleux) (65).

++++

Bilan post opératoire

Il doit être réalisé en période post-opératoire immédiate, au plus tard dans les 48-72 heures suivant l'intervention chirurgicale. Un examen trop tardif n'a pas de valeur car il ne permet pas de distinguer un reliquat tumoral d'un saignement post-opératoire, voire d'une cicatrisation post-opératoire. Il s'agira de rechercher un résidu dans la fosse postérieure et doit comporter une IRM cérébrale sans, puis avec injection de produit de contraste.

L'étude du LCS par ponction lombaire entre le septième et le quinzième jour après l'intervention chirurgicale recherche une dissémination méningée avec cyto centrifugation du LCS et mesure de la protéinorachie.

L'IRM ou l'analyse cytologique du LCS réalisée seule ne permet pas de conclure définitivement à l'absence de dissémination métastatique et ces deux investigations doivent être systématiquement réalisées.

Biologie et biologie moléculaire

Après exérèse de la tumeur, certaines analyses biologiques doivent être systématiquement réalisées afin de stratifier la maladie et de définir la stratégie thérapeutique. L'immunohistochimie permet de déterminer l'existence de l'expression intranucléaire de la ²-caténine, qui est de bon pronostic (19).

La conservation des échantillons tumoraux dans une tumorothèque après congélation à - 80°C est indispensable afin d'étudier la valeur pronostique des différents paramètres biologiques.

Les études en biologie moléculaire doivent rechercher l'existence d'amplifications des oncogènes C-Myc et N-Myc qui sont de pronostic défavorable et le plus souvent rencontrées dans les formes anaplasiques/grandes cellules. Par ailleurs, une analyse approfondie selon différentes méthodes de biologie moléculaire a permis de préciser la tumorigénèse embryonnaire des médulloblastomes et de réaliser des classifications moléculaires qui ont évolué au

cours de ces dernières années. Ainsi, le développement normal du cervelet nécessite l'activation de voies de signalisation dont la voie sonic hedgehog (Shh) et la voie wingless (Wnt) (58). Une mutation sur ces voies entraîne le développement d'un sous-type de médulloblastome, Shh, essentiellement localisé au niveau du 4^{ème} ventricule, et Wnt généralement localisé dans les hémisphères cérébelleux. La classification actuelle reconnaît 4 sous-groupes de risque (Wnt, Shh, groupe 3 et groupe 4) tenant compte des caractéristiques démographiques, de la présentation clinique, de l'histologie et du profil génomique (47). Ces sous-groupes Shh, Wnt et non-Shh/Wnt représentent respectivement environ 25%, 15% et 60% des médulloblastomes (61).

Le sous-groupe Shh est surtout représenté chez les enfants de moins de 3 ans ; l'histologie correspond essentiellement à la forme nodulaire/desmoplasique et le pronostic est bon chez les nourrissons, intermédiaire chez les enfants plus âgés.

Dans le sous-groupe Wnt, la forme histologique est le plus souvent classique, et l'âge plus avancé ; il existe rarement des métastases et le pronostic est très bon.

Dans le groupe 3, les tumeurs sont souvent métastatiques, l'histologie surtout du type anaplasique ou à grandes cellules et surviennent chez les plus jeunes enfants avec une prépondérance chez les garçons. C'est le groupe dont où le pronostic est le plus péjoratif.

Le groupe 4 concerne préférentiellement les plus jeunes enfants, les formes métastatiques existent mais moins fréquemment que dans le groupe 3, l'histologie est essentiellement classique. Le pronostic est intermédiaire. Le diagnostic différentiel histologique du médulloblastome se pose avec les autres tumeurs de la fosse postérieure telles un épendymome dont l'aspect histologique est cependant différent (agencement en rosettes périvasculaires ménageant un espace de réseau fibrillaire autour des vaisseaux) et surtout l'épendymoblastome, autre tumeur neuroectodermique primitive développée au niveau du quatrième ventricule et présentant une différenciation épendymaire. La prise en charge thérapeutique de ces deux tumeurs neuroectodermiques primitives de la fosse postérieure est actuellement identique.

++++

2) Radiothérapie

Le médulloblastome est une tumeur hautement radiosensible. La grande propension du médulloblastome à disséminer dans l'ensemble du système nerveux central et les échecs de la radiothérapie focalisée sur la fosse postérieure ont conduit à réaliser une radiothérapie de l'ensemble du névraxe, selon une technique rigoureuse, afin de limiter les risques de surdosage de l'axe médullaire et de sous-dosage des espaces sous-arachnoïdiens. Elle délivre classiquement 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy sur le lit tumoral, de 25 à 36 Gy en 12 à 18 fractions de 1,8 Gy sur l'encéphale et sur l'axe spinal.

Les métastases cérébrales peuvent bénéficier d'une irradiation focale de 45 à 54 Gy (selon le volume cible), les métastases spinales au-dessus de L2 d'une irradiation focale de 39,6 à 45 Gy (également selon le volume cible) et celles au-dessous de L2 d'une irradiation focale de 50,4 à 54 Gy.

Elle doit être réalisée avec une extrême rigueur et un contrôle de qualité incluant la révision des clichés de centrage est nécessaire dans la mesure où toute imperfection peut entraîner une perte de chance (10). Les nouvelles technologies telles que la tomothérapie facilitent la technique. De même, la protonthérapie, dont l'accès est encore limité en France, semblerait apporter un gain dans la protection des organes tels que l'appareil auditif. La RT est réalisée dès que possible après la chirurgie ou après une chimiothérapie qui peut être intercalée (chimiothérapie « sandwich »). Dans ce cas, le délai entre l'exérèse et la radiothérapie, défini dans chaque protocole est en règle d'environ 90 jours. Le délai chirurgie-radiothérapie et la durée de la radiothérapie sont des facteurs pronostiques essentiels. Il a ainsi été montré dans l'étude SIOP II comparant l'irradiation crânio-spinale (CS) à 36 ou 23,4Gy, irradiation précédée ou non par une chimiothérapie, que les résultats étaient moins bons pour le groupe de patients

ayant bénéficié d'une chimiothérapie pré-radiothérapie en raison d'un retard à la mise en place de la radiothérapie (2).

En cas de statut hématologique altéré par la chimiothérapie, la radiothérapie peut débuter par la fosse cérébrale postérieure s'il n'existe pas de métastase ou de dissémination méningée, afin d'éviter l'hématotoxicité due à l'irradiation de l'axe spinal.

La radiothérapie peut rarement entraîner une poussée d'hypertension intracrânienne et / ou exacerber les signes neurologiques déjà existants. Cette complication répond généralement bien au traitement par corticoïdes.

Les séquelles engendrées par la RT ont conduit à faire évoluer les modalités d'irradiation dans le groupe de risque standard. La réduction de la dose crânio-spinale à 23,4 Gy sans chimiothérapie a fait l'objet de plusieurs essais avec des résultats discordants : pas de perte de chance dans l'étude SIOP II (2) et excès de récurrences spinales dans l'étude POG8631/CCG923 sans néanmoins de différence significative de survie à huit ans (67). Cependant, dans la majorité des études, l'association d'une irradiation crânio-spinale à dose réduite à une chimiothérapie permet d'améliorer le pronostic avec une survie sans maladie à cinq ans de 75 à 80 % (51, 68).

Une radiothérapie bi-fractionnée a également été testée afin de diminuer les séquelles dans le cadre de l'étude MSFOP 98 ayant délivré sur l'axe crânio-spinal une dose de 36 Gy, sans chimiothérapie associée. La survie globale à six ans est de 78 % et la survie sans progression de 75 % (11). Les résultats en termes de cognition sont prometteurs. Dans l'étude randomisée de la Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP) ayant comparé irradiation conventionnelle versus multi fractionnement en association avec la chimiothérapie, il n'existe pas de différence en terme de survie sans événement et globale, ni en terme de toxicité auditive (40).

La toxicité au niveau de l'appareil auditif qui survient dans près de deux tiers des cas apparaît entre 50 et 60 Gy. La réduction du volume irradié au niveau de la fosse postérieure doit permettre de limiter la toxicité. Ceci a été montré dans une étude comparant une irradiation conventionnelle et en modulation d'intensité (IMRT) où 84 % des patients traités conventionnellement ont eu une toxicité auditive (dont 64 % grade 3-4) contre 27 % dans le groupe IMRT (dont 13 % grade 3-4) (34). Il a récemment été montré que l'utilisation de la protonthérapie permettait également de diminuer la fréquence et la sévérité de l'ototoxicité radioinduite (43).

++++

3) Chimiothérapie

Le médulloblastome est la tumeur du système nerveux central la plus chimiosensible après les tumeurs germinales comme en témoignent les taux de réponse observés sur les résidus tumoraux ou dans les formes récidivantes (13). Ces taux varient entre 60 et 90 % selon les études de phase II où le nombre de malades évaluables est cependant compris entre dix et trente. Les meilleurs taux de réponse ont été obtenus avec des polychimiothérapies comportant un dérivé du platine. La chimiothérapie associée à la radiothérapie a permis d'augmenter les taux de survie et de diminuer les doses de radiothérapie prophylactique de 35 à 25 Gy chez les patients de risque standard (51). Elle a par ailleurs permis, chez les enfants de moins de 5 ans, de différer la radiothérapie voire de la supprimer chez certains patients à bas risque (27, 59).

Les essais thérapeutiques successifs et les progrès de la biologie ont permis de distinguer des groupes de traitement selon l'âge de l'enfant, le stade, la qualité de l'exérèse et la biologie du médulloblastome.

Pour les enfants de plus de 5 ans, de risque standard (localisé, sans résidu, biologie non défavorable), l'utilisation de 8 cycles d'une poly chimiothérapie associant cisplatine CCNU et vincristine est actuellement le traitement standard après la radiothérapie. Ce traitement permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 85% (40).

Il n'y a pas de traitement standard défini pour les patients de haut risque, le traitement comprenant, outre la chirurgie et la radiothérapie crânio-spinale, une chimiothérapie conventionnelle ou de plus en plus souvent à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Des résultats encourageants ont été rapportés avec un taux de survie sans récurrence de 70% à 5 ans (22).

Concernant les enfants de moins de 3 à 5 ans de risque standard, plusieurs protocoles de polychimiothérapie ont été testés afin de différer voire de supprimer la radiothérapie. La plupart de ces protocoles utilisent certaines ou toutes les molécules suivantes : vincristine, cisplatine, carboplatine, étoposide, cyclophosphamide, et méthotrexate.

Dans l'étude BBSFOP, 22% des enfants étaient vivants à 5 ans sans avoir reçu de radiothérapie grâce à la chimiothérapie prolongée postopératoire. La survie sans progression à 5 ans était de 41% dans le groupe ROM0 avec une résection complète, versus 0% en cas d'exérèse subtotale (27). Dans ce groupe, la plupart des rechutes sont survenues dans la fosse postérieure et ont été traitées par une chimiothérapie conventionnelle associée à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de CSH, éventuellement d'une exérèse et à une radiothérapie uniquement de la fosse postérieure en cas de récurrence locale, permettant d'obtenir une survie globale à 5 ans de 73%. Dans l'étude HIT SKK allemande associant à la chimiothérapie conventionnelle, l'administration intraventriculaire de méthotrexate et du méthotrexate à haute dose par voie systémique, la survie sans événement à 5 ans était de 83% (59). Ces études ont permis de clairement dégager les facteurs pronostiques des médulloblastomes des enfants de moins de 5 ans, qui correspondent, pour les plus mauvais pronostics à une histologie classique ou anaplasique/larges cellules, à l'existence d'un résidu tumoral et de métastases, alors que les meilleurs taux de survie sont observés parmi les cas de médulloblastome desmoplastique/nodulaire ou à nodularité extensive, localisés, sans résidu ni métastase (60). Il a été montré, par ailleurs, par les tests neuropsychologiques réalisés à distance, que les séquelles intellectuelles étaient nettement moindres chez ces enfants qui n'avaient pas reçu d'irradiation crânio-spinale.

En cas de rechute ou de progression, il est possible de proposer l'inclusion dans des essais de phase II : chimiothérapie métronomique associant celecoxib-méthotrexate-vinblastine-cyclophosphamide (SFCE-Metro 01) ou topotecan + temozolomide (TOTEM 2).

SURVEILLANCE

Elle se fait par un examen clinique et la réalisation d'IRM crânio-spinales tous les quatre mois les deux premières années, tous les six mois les deux années suivantes, puis une fois par an jusqu'à cinq ans (69). Elle est particulièrement importante chez les patients les plus jeunes et traités par chimiothérapie exclusive, les rechutes pouvant être traitées efficacement par chimiothérapie et irradiation (cf supra). Chez les plus grands, elle paraît nécessaire afin de tenter d'améliorer le pronostic des rechutes par des traitements plus précoces dont l'efficacité doit être évaluée.

LES SEQUELLES

1) Séquelles neuro cognitives

Les différents facteurs influençant les séquelles neuro-intellectuelles correspondent à l'âge au moment du diagnostic, à la tumeur primitive (éventuelle dissémination métastatique, hydrocéphalie) surtout si elle est diagnostiquée tardivement, au geste chirurgical (incision vermienne) en cas de complication, à la radiothérapie (dont les séquelles sont dose-dépendantes), à la chimiothérapie, à l'environnement parental et scolaire, et à la qualité de la prise en charge de ces séquelles.

Les séquelles intellectuelles sont d'autant plus importantes que l'âge au moment du diagnostic est précoce (45). Avant même le diagnostic, peuvent survenir des lésions cérébrales à l'origine des séquelles intellectuelles dues notamment à l'hydrocéphalie, d'autant plus importantes que le diagnostic a été plus tardif. Elles sont également le résultat des lésions qui peuvent être dues :

- au traumatisme dû à la pose d'une valve de dérivation du LCS, à la chirurgie, le rôle du cervelet étant majeur dans le développement cognitif, à la possibilité de complications post-opératoires de type méningite ou infection de la valve de dérivation du LCS (32, 33, 36)
- à la chimiothérapie par l'intermédiaire de troubles sensoriels (surdité due à l'utilisation de dérivés du platine) ou en rapport avec une encéphalopathie surtout lorsqu'elle est associée à la radiothérapie (16, 17)
- surtout à la radiothérapie (28, 29) qui est la première cause de séquelles intellectuelles. Des batteries de différents tests permettent d'identifier des anomalies dans les domaines de l'attention, de la mémoire, de la coordination, de la rapidité de motricité fine, de processus moteurs visuels, des mathématiques et des relations spatiales (35). La chute du quotient intellectuel, même si elle ne reflète pas complètement les capacités d'adaptation intellectuelle, est le paramètre le plus souvent utilisé pour rapporter l'altération des performances intellectuelles (29). Elle peut survenir dès la première année suivant la radiothérapie et se poursuivre avec le temps, en moyenne 5 à 10 ans. Ainsi, dans l'étude de Hoppe-Hirsh et coll., à la suite d'une radiothérapie à la dose prophylactique 35 Gy sur l'encéphale et curative de 55 Gy sur la fosse postérieure, un QI inférieur à 80 est observé dans 42% et 85% des cas respectivement à 5 ans et 10 ans du diagnostic (32). L'altération intellectuelle est d'autant plus importante que l'irradiation survient tôt dans la vie (45) ce qui a conduit à éviter l'irradiation chez les enfants âgés de moins de cinq ans. Dans une étude sur le suivi longitudinal du QI, les enfants âgés de plus de 7 ans au moment de l'irradiation ont significativement un QI en fin d'étude plus bas que celui des enfants plus jeunes et les enfants ayant un QI initialement supérieur à 100 sont ceux dont la chute du QI est la plus importante (56). L'altération intellectuelle est également d'autant plus sévère que le volume d'irradiation est important (ensemble de la fosse postérieure versus lit tumoral) (29, 33, 64), et que la dose d'irradiation est importante. Ainsi, dans les études de Mulhern et coll., les enfants ayant reçu une irradiation prophylactique à la dose de 35 Gy avaient en moyenne un score de QI plus bas de respectivement de 8 et 10 points par rapport à ceux ayant reçu la dose de 24 Gy (45). Il n'a pas été observé de corrélation entre l'évolution du QI et celle des lésions qui peuvent apparaître sur l'IRM (21).

2) Séquelles endocriniennes

Une atteinte endocrinienne est observée dans plus de 50 % des cas. L'altération de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) représente la première cause de séquelle endocrinienne et la plus précoce. A la suite de l'irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire un ralentissement de croissance peut être détecté dès le 3ème mois (17). Une réponse anormale au test de stimulation de la GH et/ou une diminution de la vitesse de croissance peuvent être observées dès la dose de 29 Gy ou de 18 Gy en cas d'irradiation crânio-spinale (26). Le rôle de la chimiothérapie associée est également incriminé dans la sévérité du retard statural (49). La survenue d'une puberté précoce peut poser le problème diagnostique d'une vitesse de croissance normale due aux sécrétions de gonadotrophines chez un enfant ayant une altération de la sécrétion de la GH ; elle aboutit alors à une taille finale diminuée en raison d'une fusion trop précoce des épiphyses. Le traitement par GH est indiqué lorsqu'il existe un déficit complet objectivé par les tests de provocation. Cependant, ce traitement ne permet pas d'obtenir dans tous les cas une récupération totale du déficit statural. Ainsi, l'irradiation spinale entraîne indépendamment de toute anomalie de la GH, une diminution

de la croissance de la colonne vertébrale due à l'irradiation des cartilages de croissance vertébraux. Cette anomalie de croissance vertébrale est d'autant plus importante que l'âge au moment de l'irradiation est jeune, pouvant aboutir à un déficit statural de l'ordre de 9 cm au niveau du tronc (64). Un déficit en GH peut également être responsable de modifications de la composition corporelle et d'une augmentation du risque cardiovasculaire (30). Le risque d'augmenter la fréquence des récurrences tumorales n'a jusqu'à présent pas été rapporté (53).

D'autres déficits neuro-endocriniens peuvent survenir. L'anomalie la plus fréquente est alors l'hypothyroïdie qui survient dans plus la moitié des cas en rapport avec l'irradiation de la thyroïde elle-même et de l'axe hypothalamo-pituitaire (30). L'hypothyroïdie est dose-dépendante et peut survenir dès la dose de 25 Gy sur le cou. En raison du risque carcinologique d'une stimulation prolongée de la thyroïde par la TSH à la suite de l'irradiation thyroïdienne, une surveillance annuelle est nécessaire et éventuellement un traitement par thyroxine. La puberté peut survenir de façon prématurée, due à une hydrocéphalie prolongée et surtout à l'irradiation prophylactique encéphalique (48), très rarement de façon retardée et le plus souvent normalement. Des anomalies des gonadotrophines ou de l'axe cortico-surrénalien sont rares.

3) Séquelles neuro-sensorielles

La plus fréquente correspond à une chute de l'audition en rapport avec l'utilisation de dérivés du platine mais également en rapport avec la radiothérapie. Elle est dose-dépendante et est sévère dans environ 10% des cas (39). Les séquelles neurologiques sont surtout cérébelleuses et ont tendance à s'améliorer avec le temps (52).

4) Qualité de vie

Très peu d'études rapportent la qualité de vie des patients traités durant leur enfance pour un médulloblastome. Dans l'étude la plus documentée, portant sur 342 adultes traités durant l'enfance entre 1945 et 1974, vivants à plus de 5 ans du traitement, ayant atteint l'âge de 21 ans, et comparés à 479 membres de leurs fratrie, ceux traités pour un médulloblastome avaient significativement plus de problèmes de santé, plus d'incapacité physique et/ou intellectuelle à travailler et à conduire (44). En outre, les adultes ayant été traités d'une tumeur cérébrale dans l'enfance (en particulier d'un MB) seraient plus à risque d'idées suicidaires (7).

++++

CONCLUSION

Le médulloblastome est une tumeur maligne du cervelet ayant un haut pouvoir métastatique. Le traitement standard du médulloblastome non métastatique avec exérèse totale ou subtotale chez l'enfant de plus de cinq ans comprend une irradiation du système nerveux central. Pour les formes à risque standard comme pour les formes à haut risque (métastases dans le système nerveux central et/ou exérèse incomplète) et les cas affectant les enfants de moins de cinq ans, la recommandation essentielle est le traitement de ces patients dans des essais multicentriques réalisés en milieu spécialisé par des équipes neurochirurgicales, d'oncologie pédiatrique et de radiothérapie habituées à cette pathologie. C'est au sein de ces équipes multidisciplinaires que sont explorés le rôle de la chimiothérapie dans les formes à haut risque, les traitements post-opératoires par chimiothérapie exclusive chez les enfants de moins de cinq ans.

Après le traitement, une surveillance multidisciplinaire concernant le développement neurointellectuel, la croissance rachidienne, le fonctionnement hypothalamo-hypophysaire ainsi que les fonctions auditives et rénales est indispensable afin de permettre une prise en charge précoce des séquelles de la maladie et des traitements.

Des avancées très prometteuses sont basées sur la biologie moléculaire qui permet non seulement de mieux définir, en association avec le contexte clinique et l'histologie, les groupes de risques, mais également de détecter de nouvelles cibles accessibles aux thérapies moléculaires ciblées, actuellement à l'essai.

+++++

Bibliographie

- 1. Abadie C, Gauthier-Villars M, Sirvent N, Coupier I. Genetic predisposition to childhood cancer. *Arch Pediatr* 2012 ;19:863-75. 2B
- 2. Bailey C., Gnekow A., Wellek S., Jones M., Round C., Brown J., et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO) : SIOP II Med Pediatr Oncol* 1995 ; 25:166-78. 2B
- 3. Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma Cerebelli : a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol & Psychiatr* 1925 ;14:192-223. C
- 4. Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Fariselli L, Zappacosta B, Salmaggi A. Embryonal tumors in the adult population : implications in therapeutic planning. *Neurol Sci* 2000 ;21(1):23-30. 2B
- 5. Bourdeaut F, Miquel C, Alapetite C, Roujeau T, Doz F. Medulloblastomas : update on a heterogeneous disease. *Curr Opin Oncol* 2011 ;23(6) :630-7. A
- 6. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children : distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 2012 ;171:25-32. C
- 7. Brinkman TM, Liptak CC, Delaney BL, Chordas CA, Muriel AC, Manley PE. Suicide ideation in pediatric and adult survivors of childhood brain tumors. *J Neurooncol* 2013 ;113(3):425-32. 2B
- 8. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. "Large cell/anaplastic" medulloblastomas : a Pediatric Oncology Group Study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000 ;59:857-65. 2B
- 9. Brugières L, Pierron G, Chompret A, Paillerets BB, Di Rocco F, Varlet P, et al. Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line *SUFU* mutations. *J Med Genet.* 2010 ;47:142-4. 2B
- 10. Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, Moncho V, Doz F, Alapetite C, et al. Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma : study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ;45:435-9.A
- 11. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, Bernier V, Padovani L, Habrand JL, et al. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma : long-term results of MSFOP 98. *J Clin Oncol* 2009 ;27:1879-83. B
- 12. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969 ;93(6):1351-9. C
- 13. Chastagner P, Bouffet E, Grill J, Kalifa C. What have we learnt from previous phase II trials to help in the management of childhood tumours ? *Eur J Cancer* 2001 ;37:1981-93. A
- 14. Cushing H. Experiences with the cerebellar medulloblastomas. *Acta path et microbiol Scand* 1930 ;7:1-86. C
- 15. Deshmukh VR, Figueiredo EG, Deshmukh P, Crawford NR, Preul MC, Spetzler RF. Quantification and comparison of telovelar and transvermian approaches to the fourth ventricle. *Neurosurgery* 2006 ; 58(4 Suppl 2):ONS-202-6. C
- 16. Duffner PK, Cohen ME. Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part II : Clinical consequences. *Pediatr Neurol* 1991 ;7:237-42. C

- 17. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, MacGillivray MH, Brecher ML, Panahon A, et al. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study. *Cancer* 1985 ;56:2189-93. 2B
- 18. Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, Micheli J, Aubelle MS, Fourcade A, et al. Metastatic Medulloblastoma in Childhood : Chang's Classification Revisited. *Int J Surg Oncol* 2012 ;2012:245385. C
- 19. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, Lusher ME, Weston CL, Taylor RE, et al. Beta-catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma : the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol* 2005 ;23(31):7951-7. B
- 20. Entz-Werle N, Carli ED, Ducassou S, Legrain M, Grill J, Dufour C. Medulloblastoma : what is the role of molecular genetics ? *Expert Rev Anticancer Ther* 2008 ;8(7):1169-81. B
- 21. Fouladi M, Langston J, Mulhern R, Jones D, Xiong X, Yang J, et al. Silent lacunar lesions detected by magnetic resonance imaging of children with brain tumors : a late sequela of therapy. *J Clin Oncol* 2000 ;18:824-31. C
- 22. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96) : long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006 ;7(:813-20. A
- 23. Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, Treulieb W, Deinlein F, Benesch M, et al. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastome. *Eur J Cancer* 2012 ;48:2028-2036. C
- 24. Giangaspero F, Bigner SH, Kleihues J, Pietsch T, Trojanowski JQ. Medulloblastoma. In : Kleihues P, Cavenee WK : World Health Organisation Classification of tumours. Pathology and genetics : Tumours of the nervous system. IARC Press Lyon 2000. A
- 25. Gilbertson RJ. Medulloblastoma : signalling a change in treatment. *Lancet Oncol* 2004 ;5(4):209-218. A
- 26. Goldwein JW, Radcliffe J, Johnson J, Moshang T, Packer RJ, Sutton LN, et al. Updated results of a pilot study of low dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ;34:899-904. B
- 27. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvét A, Gentet JC, Lejars P, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone : an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005 ;6(8):573-80. A
- 28. Grill J, Kieffer V, Kalifa C. Measuring the neuro-cognitive side-effects of irradiation in children with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004, ;42, 452-6. C
- 29. Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguier D, Levy-Piebois C, Sainte-Rose C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ;45:137-45. C
- 30. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors : Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003,97:663-73. C
- 31. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 2001 ;91:1444-1450. C
- 32. Hoppe-Hirsch E, Renier D, Lellouch-Tubiana A, Sainte-Rose C, Pierre-Kahn A, Hirsch JF. Medulloblastoma in childhood : progressive intellectual deterioration. *Childs Nerv Syst* 1990 ;6:60-5. C
- 33. Hoppe-Hirsch E, Brunet L, Laroussinie F, Cinalli G, Pierre-Kahn A, Renier D, et al. Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa : influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Childs Nerv Syst* 1995 ;11:340-5. C
- 34. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma : early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ;52:599-605. C
- 35. Johnson DL, McCabe MA, Nicholson HS, Joseph AL, Getson PR, Byrne J, et al. Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma. *J Neurosurg* 1994 ;80:1004-10. C
- 36. Kao GD, Goldwein JW, Schultz DJ, Radcliffe J, Sutton L, Lange B. The impact of perioperative factors on subsequent intelligence quotient deficits in children treated for medulloblastoma/posterior fossa primitive

neuroectodermal tumors. *Cancer* 1994 ;74:965-71. B

- 37. Kleihues P, Cavenee WK : World Health Organisation Classification of tumours. Pathology and genetics : Tumours of the nervous system. IARC Press Lyon 2000.
- 38. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 ;6(3):215-25. B
- 39. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46, 269-79. B
- 40. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma : results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 2012 ;30:3187-93. B
- 41. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children : cerebellar cognitive and affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 2000 ;123:1041-1050. 2B
- 42. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series : recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999 ;91:1051-8. B
- 43. Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Grosshans DR, McAleer MF, Woo SY, et al. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2011 Jun 2 ;6:58. doi : 10.1186/1748-717X-6-58. 2B
- 44. Mostow EN, Byrne J, Connelly RR, Mulvihill JJ. Quality of life in long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 1991 ;9:592-9. B
- 45. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P, et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2005 ;23(24):5511-9. 2B
- 46. Mussi AC, Rhoton AL Jr. Telovelar approach to the fourth ventricle : microsurgical anatomy. *J Neurosurg*. 2000 May ;92(5):812-23. C
- 47. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011 ;29(11):1408-1414. C
- 48. Ogilvy-Stuart A, Clayton P, Shalet S. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ;78,1282-6. C
- 49. Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ, D'Angio GJ, Goldwein JW, Willi SM, et al. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer* 1992 ;70:2013-7. C
- 50. Orliaguet GA, Hanafi M, Meyer PG, Blanot S, Jarreau MM, Bresson D, et al. Is the sitting or the prone position best for surgery for posterior fossa in children ? *Paediatr Anaesth* 2001 ;11(5):541-7. C
- 51. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy : A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999 ;17:2127-36. 2B
- 52. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor : childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003 ;21:3255-61. 2B
- 53. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T, Kun L, Wisoff J, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma : use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 2001 ;19:480-7. C
- 54. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma : clinical and biological aspects. *Neuro Oncol* 1999 ;1(3):232-250. C
- 55. Puget S, Boddaert N, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Garnett M, et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer* 2009 ;115(6):1338-47. 2B
- 56. Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma : a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2001 ;19:3470-6. 2B
- 57. Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, Hart MN. Medulloblastoma : a population-based study of 532 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991 ;50:134-44. 2B
- 58. Roussel MF, Hatten ME. Cerebellum development and medulloblastoma. *Curr Top Dev Biol* 2011

;94:235-82. C

- 59. Rutka J, Hoffman H. Medulloblastoma : a historical perspective and overview. J Neurooncol 1996 ;29:1-7. C
- 60. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. N Engl J Med 2005 ;352:978-86. A
- 61. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma : an international meta-analysis. J Clin Oncol 2010 ;28:4961-8. A
- 62. Sadighi Z, Vats T, Khatua S. Childhood medulloblastoma : the paradigm shift in molecular stratification and treatment profile. J Child Neurol 2012 ;27 :1302-7. C
- 63. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive and affective syndrome. Brain 1998 ;121:561-579. A
- 64. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. Arch Dis Child 1987 ;62:461-4. C
- 65. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, Friedman M, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence : the influence of dose and age on IQ score. J Clin Oncol 1992 ;10:1390-6. C
- 66. Stevens MC, Cameron AH, Muir KR, Parkes SE, Reid H, Whitwell H. Descriptive epidemiology of primary central nervous system tumours in children : a population-based study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1991 ;3:323-329. 2B
- 67. Soelva V, Hernaiz Driever P, Abbushi A, Rueckriegel S, Bruhn H, Eisner W, et al. Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. Childs Nerv Syst 2013 ; 29(4)597-607. C
- 68. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Low-stage medulloblastoma : final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. J Clin Oncol 2000 ;18:3004-11.2B
- 69. Torres CF, Rebsamen S, Silber JH, Sutton LN, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, et al. Surveillance scanning of children with medulloblastoma. N Engl J Med 1994 ;330:892-5. A
- 70. Zeilhofer UB, Scheer I, Warmuth-Metz M, Rushing EJ, Pietsch T, Boltshauser E, et al. Natural history of a medulloblastoma : 30 months of wait and see in a child with a cerebellar incidentaloma. Childs Nerv Syst 2013 ;29:1207-1210. C