

Évaluation du rapport bénéfice risque des nouvelles techniques d'irradiation en photons et protons sur les organes de proximité, la dose intégrale et le rachis en croissance dans le traitement du neuroblastome abdominal de l'enfant

Delphine Lecomte Dumont

▶ **To cite this version:**

Delphine Lecomte Dumont. Évaluation du rapport bénéfice risque des nouvelles techniques d'irradiation en photons et protons sur les organes de proximité, la dose intégrale et le rachis en croissance dans le traitement du neuroblastome abdominal de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02095600

HAL Id: dumas-02095600

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02095600

Submitted on 10 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 octobre 2018

par

Mme Delphine LECOMTE DUMONT

Née le 27 décembre 1988 à REIMS (*Marne*)

TITRE DE LA THÈSE :

Evaluation du rapport bénéfice risque des nouvelles techniques d'irradiation en photons et protons sur les organes de proximité, la dose intégrale et le rachis en croissance dans le traitement du neuroblastome abdominal de l'enfant

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis Habrand

Membres : Madame le Professeur Juliette Thariat

Madame le Docteur Claire Dupont-Lucas

Monsieur le Professeur Jean Colin

Monsieur le Docteur Dinu Stefan

Directeur de thèse : ***Pr Juliette Thariat***

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**COQUEREL Antoine**	Pharmacologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
M.	**DERLON Jean-Michel** **Éméritat jusqu'au 31/08/2018**	Neurochirurgie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique

M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
M.	**DUHAMEL Jean-François** **Éméritat jusqu'au 31/08/2018**	Pédiatrie
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**HÉRON Jean-François** **Éméritat jusqu'au 31/08/2018**	Cancérologie
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**HURAULT de LIGNY Bruno** **Éméritat jusqu'au 31/01/2020**	Néphrologie
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LEPORRIER Michel** **Éméritat jusqu'au 31/08/2020**	Hématologie
M.	**LEROY François**	Rééducation fonctionnelle
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication

M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROUPIE Eric**	Thérapeutique
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire
Mme	**ZALCMAN Emmanuèle**	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	**LUET Jacques** **Éméritat jusqu'au 31/08/2018**	Médecine générale

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	**VABRET François**	Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	**de la SAYETTE Vincent**	Neurologie
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie
Mme	**LESCURE Pascale**	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	**DEBRUYNE Danièle** **Éméritat jusqu'au 31/08/2019**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie** **Éméritat jusqu'au 31/08/2020**	Hématologie
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**GUÉNOLÉ Fabian** **sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18**	Pédopsychiatrie
M.	**HITIER Martin**	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**LANDEMORE Gérard** **sera en retraite à partir du 01/01/18**	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEPORRIER Nathalie** **Éméritat jusqu'au 31/10/2017**	Génétique
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie générale
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**REPESSÉ Yohann**	Hématologie
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André**	Médecine générale
M.	**GRUJARD Philippe**	Médecine générale
M.	**LE BAS François**	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas**	Médecine générale

Remerciements

À toi Florent qui m'a soutenu pendant ces 11 années.

À ma famille, ma belle-famille et surtout à ma mère qui est toujours là pour moi.

À mes amis de collège et lycée, les précieux qui me sortent du monde médical : Hélène, Marie, Lucie, Thomas, Nicolas, Amélie.

À Pauline, Manu et Charles, la famille de Caen.

À mes co-internes qui sont devenus des amis, leur présence indispensable pendant ces 6 années : Mélanie, Hosni, Paul, Zoé, Audrey, Maud, Angélique, Etienne, Marie, Jeanne et les autres.

À mes amies de la fac de Reims, et surtout à Camille.

Au service de radiothérapie de la polyclinique de la Baie dans son ensemble : médecins, dosimétristes, manips, secrétaires, physiciens, une équipe au top qui va me manquer.

Aux manips, secrétaires, principales et cadre du service de radiothérapie, pour la formation et le plaisir de venir travailler pour vous voir : Magali, Elodie, JC, Valérie, Aurore, Laetitia, Laure, David, Christelle, Mélanie, Catherine et les autres.

Aux physiciens et dosimétristes qui m'ont aidé dans mes travaux : Victor, Cédric, Thomas, Pascal, Pauline.

À l'équipe Toxemac, Carine et François, qui m'ont accompagné pendant l'année de M2.

À Jean-Marc Fontbonne pour sa participation très active à mon travail de thèse, sur la partie modélisation.
A Abdulhamid Chaikh pour son aide précieuse sur la partie radiobiologie.

Aux professeurs Habrand et Thariat pour m'avoir encadré dans mes travaux, et aux médecins du service qui m'ont appris beaucoup.

À Dinu pour avoir donné l'idée de ce travail, et m'avoir accompagné dans ma formation en pédiatrie.

Enfin, à toi, dont l'arrivée prochaine va tout changer, et qui me permet encore plus qu'à l'habitude de prendre la mesure de la réelle importance des choses.

Abréviations

3D-RT: Radiothérapie conformationnelle 3D

CNIL: Comité National Informatique et Liberté

CTV: Clinical Target Volume

EBR : Equivalence Biologique Relative

EUD: Equivalent Uniform Dose

GTV: Gross Target Volume

Gy: Gray

HR-NBL: High-Risk Neuroblastoma

IMPT: Intensity Modulated Proton Therapy

IMRT: Intensity Modulated RadioTherapy

INSS: International Neuroblastoma Staging System

LINES: Low and Intermediate Risk Neuroblastoma European Study

LKB: Lyman-Kutcher-Burman

OARs: Organes A Risque

ORPedia: Optimisation de la Radiothérapie en Pédiatrie

PNET: Primary Neuro-Ectodermal Tumor

PMRT: Plateforme de Modélisation en RadioThérapie

PTV: Planning Target Volume

NTCP: Normal Tissue Complication Probability

TCP: Tumor Control Probability

Vs: Versus

QUANTEC: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Distribution de la dose en mode « color wash » par les 3 techniques de radiothérapie, chez 3 patients caractéristiques …….. 8
Figure 2 : Vertèbres et structures intravertébrales …….…… 18

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude …….. 5
Tableau 2 : Indicateurs de qualité du traitement …… 8
Tableau 3 : Doses reçues aux organes à risque abdominaux et thoraciques …… 10
Tableau 4 : Paramètres radiobiologiques utilisés extraits de la littérature pour les organes à risque à l'étude ……...13
Tableau 5 : Dose équivalente uniforme (EUD) pour les organes à risque à l'étude ……..... 14
Tableau 6 : Ratios de NTCP entre IMPT versus technique photon, et entre les deux techniques photons ……..… 14
Tableau 7 : Dose intégrale (DI) et volumes recevant des faibles doses …… 16
Tableau 8 : Répartition des vertèbres (tous patients confondus) par niveau de dose moyen reçu, selon les trois techniques ……. 19
Tableau 9 : Gradient de dose latéral intravertébral moyen par patient et par technique ….. 20
Tableau 10 : Gradient de dose antéro-postérieur intravertébral moyen par technique et par patient…….. 21
Tableau 11 : Gradient de dose maximal cranio-caudal intravertébral observé par patient et par technique, à la partie sus et sous-jacente du volume de traitement ……. 22
Tableau 12 : Perte d'altitude estimée post-traitement pour chaque patient par le modèle prédictif, selon la technique utilisée …….. 25
Tableau 13 : Récapitulatif des résultats obtenus par chaque technique en termes de bénéfices sur les paramètres étudiés …… 32

Sommaire

1. Introduction 1
   1.1. Radiothérapie du neuroblastome 1
   1.2. Techniques de radiothérapie 1
   1.3. Croissance vertébrale 3
   1.4. Objectif 3
2. Comparaison dosimétrique aux organes à risque abdominaux et thoraciques 4
   2.1. Matériel et méthode 4
      2.1.1. Population 4
      2.1.2. Planification du traitement 5
      2.1.3. Contraintes de dose et comparaison dosimétrique 7
   2.2. Résultats 7
      2.2.1. Dose au volume cible 7
      2.2.2. Doses aux organes à risque 9
3. Probabilité de complications dans les tissus sains 11
   3.1. Matériel et méthode 11
   3.2. Résultats 13
4. Estimation du risque de second cancer 15
   4.1. Matériel et méthode 15
   4.2. Résultats 16
5. Comparaison dosimétrique aux vertèbres et structures vertébrales 17
   5.1. Matériel et méthode 17
   5.2. Résultats 18
      5.2.1. Gradient de dose latéral 19
      5.2.2. Gradient de dose antéro-postérieur 20
      5.2.3. Gradient de dose cranio-caudal 21
6. Projet de modélisation 22
   6.1. Matériel et méthode 22
      6.1.1. Croissance normale du rachis 22
      6.1.2. Perte d'altitude après radiothérapie 23
   6.2. Résultats 25
7. Discussion 26
   7.1. Doses aux OARs abdominaux et thoraciques 27
   7.2. Probabilité de complications dans les tissus sains 28
   7.3. Estimation du risque de second cancer 28
   7.4. Doses aux vertèbres et structures vertébrales / modélisation de croissance 29
   7.5. Global 31
8. Conclusion 33
9. Bibliographie 34
10. Annexes 38

1. Introduction

1.1. Radiothérapie du neuroblastome

Le neuroblastome est la tumeur solide extra-cérébrale la plus fréquente chez l'enfant, avec une incidence de 150 nouveaux cas par an en France (1). Le traitement standard est multimodal, et comprend une association de chimiothérapie, chirurgie, plus ou moins radiothérapie (2). La radiothérapie est indiquée dans les formes à haut risque, qui correspondent à la majorité des cas. La dose prescrite est relativement faible comparée à la dose nécessaire dans d'autres pathologies, mais elle est délivrée dans une population particulièrement jeune (médiane de 2ans au diagnostic) sensible aux rayonnements du fait de ses tissus sains en croissance. Ces traitements sont réalisés au prix du risque de séquelles à long terme et/ou de cancer secondaire radio-induit (3). Le choix de la technique de traitement est donc considéré comme critique pour diminuer ces risques. Historiquement, Neuhauser *et al.* (4) ont décrit les premiers les séquelles de croissance induites par la radiothérapie, avec des cas rapportés de déformations musculo squelettiques à type de cyphoses et/ou scolioses après irradiation du flanc. Ces déformations peuvent avoir des conséquences plus ou moins graves, pouvant nécessiter du traitement de physiothérapie jusqu'à la neurochirurgie. Depuis, il est recommandé dans tous les protocoles internationaux d'inclure le volume vertébral en entier lors des irradiations péri-rachidiennes. Malgré le respect de cette contrainte, il est toujours décrit un risque de déformation rachidienne après irradiation (5–7). A partir d'études rétrospectives, différents facteurs ont été identifiés comme favorisant ces séquelles de croissance post-radiothérapie : un âge de traitement jeune, une dose importante (sans dose seuil faisant consensus pour le moment), et l'association à une chirurgie rachidienne (5,6,8,9).

1.2. Techniques de radiothérapie

La radiothérapie en modulation d'intensité, associée à la planification inverse, est devenue le

standard de traitement, devant la technique conformationnelle 3D dans de nombreuses indications. Cette technique permet de moduler la forme des isodoses pour se rapprocher au mieux de la forme tumorale, et d'épargner plus efficacement les organes sains environnants appelés organes à risque (OARs). L'épargne se fait principalement sur les doses hautes et moyennes, au prix d'une dispersion plus importante de faibles doses dans le patient, responsables d'effets probabilistes et non déterministes (10). Cette dispersion de faibles doses est préoccupante dans la population pédiatrique à espérance de vie longue, puisqu'elle est associée à un risque accru d'immunosuppression et de seconds cancers (11,12). C'est la raison pour laquelle la communauté des radiothérapeutes pédiatres reste divisée sur l'utilisation de cette technique. Le ratio bénéfice-risque reste encore à déterminer et nécessite des études de suivi à long terme, en plus des études de modélisation de ce risque dont on dispose actuellement. La protonthérapie est une technique utilisant les propriétés des faisceaux de protons. Comme illustré par le pic de Bragg : les faisceaux de protons ont la capacité de déposer la dose de façon précise à une certaine profondeur de tissu en fonction de l'énergie du rayonnement et à s'arrêter rapidement derrière ce pic de dose. La technique de protonthérapie par balayage à faisceaux étroits ou pencil beam scanning, correspond à une évolution de la technique historique, où une succession de faisceaux de petite taille sont délivrés de façon active (13). Ce mode de délivrance ne nécessite pas la mise en place de matériel supplémentaire entre le faisceau et le patient pour moduler ses caractéristiques, ce qui la rend moins pourvoyeuse de particules secondaires que sont les neutrons, connus pour être responsables de cancers secondaires. L'apport de bras de traitement rotatifs, les nouveaux systèmes d'optimisation et cette technologie de balayage actif permettent d'irradier des tumeurs de forme et de situation anatomique de plus en plus complexes, le problème majeur restant le coût et l'accessibilité de ces techniques. Cette nouvelle technique pourrait permettre une réduction du risque de second cancer du fait de la réduction des faibles doses et de la diminution des neutrons produits (14–16).

1.3. Croissance vertébrale

La croissance osseuse débute au cours de la 9ème semaine de vie in utero, pour se terminer à la fin de la puberté (17–19). Il s'agit d'un processus non linéaire avec deux phases d'accélération, la première au cours de la petite enfance entre 1 et 5 ans, la seconde pendant la puberté à partir d'un âge moyen de 11 ans chez la fille, et 13 ans chez le garçon. La croissance enchondrale est le principal type de croissance au niveau vertébral : les cellules ostéoprogénitrices viennent remplacer les structures cartilagineuses préformées et progressent de façon centripète à partir de noyaux d'ossification. Ce mécanisme permet la croissance en longueur et en volume des corps vertébraux et de l'arc postérieur. Les interactions avec la moelle épinière sont capitales dans la petite enfance au bon développement de l'arc postérieur, avec un canal médullaire qui atteint son diamètre final à l'âge de 5 ans (20). Dans la petite enfance, trois noyaux d'ossification primaires sont décrits dans les vertèbres communes (hors atlas et axis) : un au centre du corps vertébral, et deux dans chaque partie antérieure des arcs neuraux. A la puberté, cinq noyaux d'ossification secondaires achèvent le processus : deux au niveau des plateaux de croissance supérieur et inférieur du corps vertébral, et un à la pointe de chaque apophyse : l'apophyse épineuse et les deux apophyses transverses, comme illustré en annexe 1. La croissance rachidienne est le résultat final du travail coordonné de plus de 130 plaques de croissance (20). Au terme de la croissance, la colonne présente deux lordoses physiologiques au niveau cervical et lombaire.

1.4. Objectif

Comme évoqué précédemment, chaque technique de radiothérapie semble comporter des avantages et des inconvénients. Le but de ce travail est d'évaluer quelle technique parmi la radiothérapie 3D conformationnelle ou 3D-RT, la radiothérapie par modulation d'intensité en tomothérapie ou IMRT et la protonthérapie par technique du pencil beam scanning ou IMPT,

offre le meilleur ratio bénéfice/risque. Les points pris en compte dans cette comparaison globale étant :

- Les doses reçues par les organes à risque abdominaux et thoraciques ;
- L'estimation du risque de séquelles à long terme par le calcul de la probabilité de complication dans les tissus sains ou normal tissue complication probability (NTCP) ;
- L'estimation du risque de second cancer, par le calcul de la dose intégrale et le rapport des volumes recevant des faibles doses ;
- Les doses reçues à chaque vertèbre proche du volume de traitement, et à chaque structure intravertébrale, afin d'explorer d'éventuels gradients de dose ;
- L'application d'un modèle prédictif de séquelles de croissance rachidienne, mis en place à partir de données de la littérature.

2. Comparaison dosimétrique aux organes à risque abdominaux et thoraciques

2.1. Matériel et méthode

2.1.1. Population

La réalisation de cette étude rétrospective monocentrique a fait l'objet d'une déclaration auprès du représentant CNIL (Comité national de l'Informatique et des Libertés) de notre établissement, conformément à la réglementation française. Chaque patient inclus dans l'étude, ou son représentant légal, a reçu une note d'information et de non opposition. Les patients traités de façon consécutive de 2014 à 2017 pour un neuroblastome abdominal par Tomothérapie au sein du Centre François Baclesse ont été inclus. Tous les patients, sauf un en situation de récidive, étaient traités dans le cadre du protocole européen High-Risk Neuroblastoma. Quatre des 7 patients inclus étaient classés stade IV selon l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) à cause d'un envahissement médullaire, les trois autres à cause d'une amplification de l'oncogène N-Myc. Les chimiothérapies reçues étaient une combinaison de plusieurs molécules, comprenant la vincristine, le carboplatine,

l'étoposide et le cyclophosphamide. Les patients étaient âgés de 2 à 9 ans, avec une moyenne d'âge de 4 ans, classique pour cette pathologie. Tous les patients, excepté celui en situation de récidive, ont reçu une chimiothérapie haute dose d'intensification par busulfan, melphalan puis autogreffe de moelle osseuse. Les caractéristiques de la population d'étude sont détaillées dans le tableau 1.

Enfant	Sexe	Âge au moment du traitement	Stade INSS, statut d'amplification N-Myc	Protocole de traitement	Intensification par Busulfan Melphalan	Côté de la tumeur	Néphrectomie
1	H	2,9	4, N-Myc-	HR-NBL-1,5	Oui	Droit	Non
2	H	5,4	4, N-Myc-	HR-NBL-1,7	Oui	Droit	Oui
3	H	3,0	4, N-Myc-	HR-NBL-1,7	Oui	Droit	Non
4	F	3,7	4, N-Myc-	HR-NBL-1,5	Oui	Droit	Non
5	F	2,5	3, N-Myc+	HR-NBL-1,5	Oui	Droit	Oui
6	H	9,5	3, N-Myc-	LINES	Non	Gauche	Oui
7	F	2,9	3, N-Myc+	HR-NBL-1,5	Oui	Gauche	Oui

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude.
INSS : International Neuroblastoma Staging System. HR-NBL : High Risk NeuroBLastoma European Study. LINES : Low and Intermediate risk Neuroblastoma European study.

2.1.2. Planification du traitement

Un scanner de simulation en position de traitement a été réalisé pour chaque patient sur un appareil Philipps Big bore, avec des coupes de 3 mm d'épaisseur. Les examens de bilan pré-chimiothérapie, que ce soit en imagerie par résonance magnétique (IRM) ou scanner, étaient fusionnés à ce scanner de simulation pour aider à la définition des volumes cibles. Les patients étaient immobilisés pendant cette séance de préparation et pour chaque séance de traitement dans un matelas personnalisé à vide d'air, et maintenus par une plaque de contention abdominale en plastique thermoformée. Aucun des patients n'a été traité sous anesthésie générale. Le volume tumoral macroscopique ou Gross Target Volume (GTV) était défini comme le volume tumoral post-chimiothérapie et pré-chirurgie, et toutes

les adénopathies directement adjacentes. Le GTV était ensuite retaillé partout où, suite à la chirurgie, des organes sains non atteints tels que le foie ou les reins déplacés par la tumeur, avaient repris leur position d'origine. Le volume cible anatomoclinique ou Clinical Target Volume (CTV) était défini par une marge protocolaire automatique de 5 mm autour du GTV, pour inclure la maladie micrométastatique potentielle non visible sur les examens d'imagerie standard. Le volume cible prévisionnel ou Planning Target Volume (PTV) était ensuite défini par une marge de 5 à 10 mm, pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement internes et externes. Le PTV était ensuite agrandi pour inclure les vertèbres directement adjacentes au volume cible, afin d'y garantir une homogénéité de la dose, les logiciels de planification ayant la capacité d'optimiser cette homogénéité dans des volumes cibles mais pas dans les structures à risque. Les reins, le foie, le sac péritonéal contenant les intestins, les poumons, le pancréas, les bourgeons mammaires, et la moelle épinière ont été délinéés sur le scanner de simulation comme des organes à risque. La dose de radiothérapie prescrite était de 21 Gy en 14 fractions de 1,5 Gy, 5 jours consécutifs par semaine. La dosimétrie 3D a été calculée sur le logiciel Eclipse®, la dosimétrie IMRT sur le logiciel Tomothérapie®, et la dosimétrie IMPT sur le logiciel RayStation®. La radiothérapie conformationnelle 3D était délivrée par deux faisceaux opposés de photons d'intensité égale, avec une légère angulation si nécessaire. L'IMRT était délivrée de façon hélicoïdale sur l'appareil Tomothérapie, utilisant une énergie de 6 MV. La largeur de champ, le pas et les facteurs de modulation utilisés étaient classiquement et respectivement de 3,5, 0,287 et 2,5 cm. Pour la dosimétrie IMPT, 1 à 2 champs postérieurs légèrement obliqués étaient utilisés. L'équivalence biologique relative des doses de protons a été prise en compte dans le calcul dosimétrique, en utilisant le facteur de pondération d'équivalence biologique relative ou EBR=1,1.

2.1.3. Contraintes de dose et comparaison dosimétrique

En respect du protocole de traitement, l'objectif était de délivrer 95 % de la dose prescrite dans au moins 95 % du PTV. Les doses aux OARs devaient être aussi basses que possible, respectant certaines contraintes. La préservation des ou du rein restant était une des priorités, avec un objectif de V12Gy < 80 % du volume. Pour la préservation de la fonction hépatique, 50% du volume du foie devait recevoir < 21 Gy. La dose de tolérance de la moelle épinière est de 45 Gy. Après traitement neurotoxique par Busulfan, cette dose de tolérance est diminuée à 30 Gy. Il n'existe pas de dose maximale définie pour les vertèbres, par contre il est recommandé d'y délivrer une dose la plus homogène possible et surtout une irradiation symétrique dans le sens latéral, antéro-postérieur, et à moindre degré cranio-caudal afin d'éviter les déformations post-traitement. Aucune définition n'est donnée dans le protocole de traitement concernant l'homogénéité de la dose à la vertèbre, il a donc été choisi, tout comme l'ont fait Beneyton *et al.* (21) avant nous, d'utiliser la définition du protocole international de traitement des médulloblastomes, Primary Neuro-Ectodermal Tumor (PNET) 0,5, qui recommande une couverture de 80 % de la vertèbre par 80 % de la dose de prescription. Néanmoins, lorsqu'elle était possible par les techniques de modulation d'intensité, une diminution de la dose dans le canal médullaire et/ou le rachis était réalisée.
Les données dosimétriques et différents indicateurs de qualité du traitement ont été comparés un à un pour les 3 techniques. Les données sont présentées sous forme de moyennes avec leurs écarts-types. Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour les comparaisons statistiques.

2.2. Résultats

2.2.1. Dose au volume cible

La taille médiane du PTV était de 364,7 cm^3 (de 88,1 à 924,7 cm^3). La couverture du PTV en technique conformationnelle 3D était pour tous les patients > 95 %, avec une moyenne à

97,9 %. En IMRT, la priorité fut donnée à la diminution de la dose aux vertèbres sur la couverture stricte du PTV, entraînant une couverture < 95 % de la dose prescrite chez deux patients. En IMPT, le critère de couverture du PTV ne fut pas respecté chez 4 des patients pour les mêmes raisons. Les résultats sont détaillés dans le tableau 2 et les 3 situations sont illustrées en Figure 1.

	3D-RT	IMRT	IMPT	p		
				3D-RT vs. IMRT	3D-RT vs. IMPT	IMRT vs. IMPT
V95 % PTV (%) (intervalle)	97,9(96,2-99,6)	95,5 (90,0-98,5)	90,0 (64,8-98,3)	0,07	0,03	0,15
Index de conformité moyen (Ecart type)	2,77 (0,93)	1,22 (0,27)	1,10 (0,37)	0,01	0,01	0,10
Index d'homogénéité moyen (Ecart-type)	0,08 (0,02)	0,09 (0,02)	0,13 (0,04)	0,29	0,01	0,03

Tableau 2 : Indicateurs de qualité du traitement.
Les valeurs présentées correspondent aux moyennes pour les 7 patients, exprimées avec la dispersion pour la couverture du PTV, et les écart-types pour les index de conformité et d'homogénéité. Colonne de droite : comparaison entre les modalités de traitement par le test des rangs signés de Wilcoxon. Vs : versus.

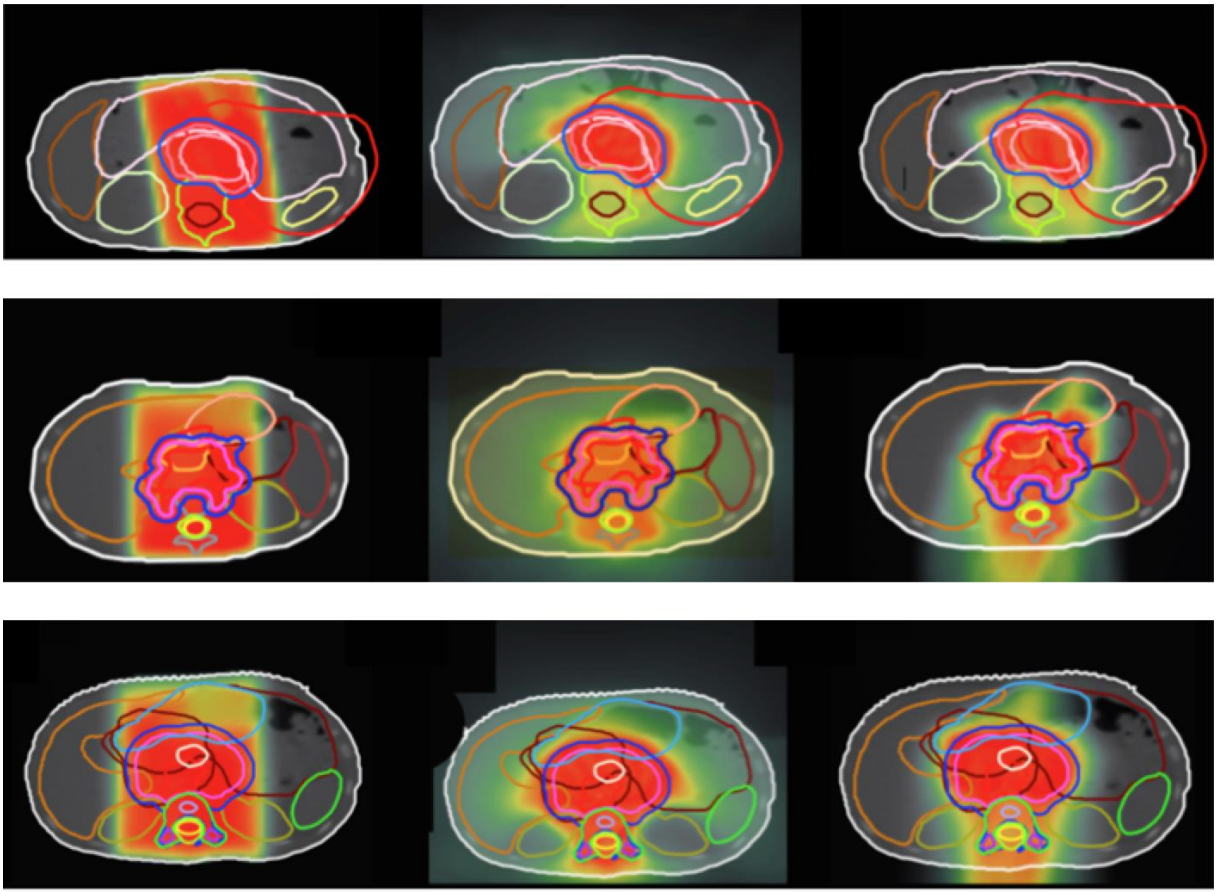


Figure 1 : Distribution de la dose en mode « color wash » par les 3 techniques de radiothérapie, chez 3 patients caractéristiques.
En rouge : 100% de la dose prescrite, en noir : absence de dose, avec gradient de dose du orange au vert pour les doses intermédiaires. Colonne de droite en 3D-RT ; colonne du milieu en IMRT ; colonne de gauche en IMPT. Ligne du haut : Enfant 2, chez qui la dosimétrie IMRT et IMPT a été optimisée pour réduire la dose au rachis. Ligne du milieux Enfant 5, chez qui il n'y a pas eu d'optimisation sur la vertèbre ou le canal médullaire. Ligne du bas : Enfant 7 : la dosimétrie a été optimisée pour réduire la dose en dessous du seuil classique sur le canal médullaire en IMRT, et sur le rachis en IMPT.

2.2.2. Doses aux organes à risque

Rein(s)

La dose reçue par le rein ipsilatéral au volume cible n'était pas statistiquement différente entre les trois modalités de traitement, avec une dose moyenne de 13,8 Gy, 11,6 Gy et 11,8 Gy respectivement pour la RT-3D, l'IMRT et l'IMPT. Il existait une différence significative quant à la dose reçue au rein controlatéral au volume cible par les techniques de modulation d'intensité (photon et proton) versus la 3D-RT, sur les deux indicateurs que sont la V12 Gy et la V20 Gy ($p<0,05$). L'IMPT comparée à la RT-3D permettait une diminution de la dose moyenne à 5,0 Gy versus 7,6 Gy ($p = 0,015$). Les données sont présentées dans le tableau 3.

Autres organes abdominaux

La contrainte de dose hépatique a été respectée par les trois modalités de traitement. Les organes situés dans la partie antérieur du patient, comme le foie ou les intestins, étaient mieux épargnés par l'IMRT que par la 3D-RT, et encore mieux encore par l'IMPT, puisque le ou les faisceaux de protons postérieurs utilisés s'arrêtent avant la traversée du patient. Pour un organe plus central comme le pancréas, directement adjacent au volume cible, il n'existait pas de bénéfice démontré d'une des trois techniques sur les autres, avec des doses moyennes rapportées de 19,2 Gy, 19,8 Gy et 18,6 Gy respectivement pour la RT-3D, l'IMRT et l'IMPT.

Organes thoraciques

Les doses moyennes reçues par les organes thoraciques étaient toujours < 3 Gy du fait de la localisation tumorale à distance, excepté chez un patient pour lequel le volume cible remontait jusqu'au niveau de la 9ème vertèbre thoracique. Le cœur et les bourgeons mammaires (chez les 3 filles de la population) étaient moins irradiés en IMRT qu'en 3D-RT avec une réduction des doses moyennes d'un facteur 2, et encore moins en IMPT qu'en 3D-RT, avec une diminution des doses moyennes d'un facteur 10. Concernant les poumons, la dispersion de faibles doses en IMRT conduisait à l'obtention d'une dose moyenne supérieure en IMRT en comparaison avec l'IMPT (p = 0.015).

	3D-RT	**IMRT**	**IMPT**	**p**		
				3D-RT vs IMRT	**3D-RT vs. IMPT**	**IMRT vs. IMPT**
Rein ipsilatéral (n = 3)						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	13,8 (6,6)	11,6 (5,5)	11,8 (6,4)	0,25	0,5	0,75
V12 Gy (%) (écart-type)	62,5 (34,4)	46,0 (34,5)	53,1 (37,9)	0,25	0,5	0,25
V20 Gy (%) (écart-type)	51,0 (41,5)	22,3 (26,2)	22,6 (28,9)	0,25	0,25	1
Rein controlatéral (unique ou non)						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	7,6 (2,9)	6,4 (2,7)	5,0 (2,0)	0,375	0,015	0,156
V12 Gy (%) (écart-type)	30,5 (13,8)	13,7 (13,4)	15,0 (8,8)	0,031	0,015	0,687
V20 Gy (%) (écart-type)	16,4 (10,6)	1,7 (2,7)	1,4 (2,1)	0,015	0,015	0,687
Foie						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	9,4 (5,8)	9,5 (4,0)	5,0 (4,7)	0,937	0,015	0,015
V12 Gy (%) (écart-type)	41,9 (28,3)	30,1 (23,7)	20,1 (22,6)	0,031	0,015	0,015
V20 Gy (%) (écart-type)	31,9 (31,5)	11,7 (17,8)	10,0 (16,0)	0,015	0,015	0,046
Pancréas						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	19,2 (1,8)	19,4 (1,6)	18,6 (2,7)	0,998	0,218	0,579
Intestins						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	6,31 (3,68)	7,68 (3,60)	5,18 (3,42)	0,015	0,015	0,015
Bourgeons mammaires (n = 3)						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	2,8 (5,6)	1,4 (1,6)	0,2 (0,5)	0,843	0,031	0,031

Poumons						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	1,10 (1,66)	1,65 (1,75)	0,93 (1,41)	0,015	0,468	0,015
Cœur						
Dose moyenne (Gy) (écart-type)	2,15 (3,37)	1,73 (1,77)	0,29 (0,41)	0,937	0,015	0,015
Moelle épinière						
Dose max (Gy)	21,7	19,2	18,6	0,031	0,031	0,031

Tableau 3 : Doses reçues aux organes à risque abdominaux et thoraciques.
Ces résultats sont des moyennes pour les 7 patients, selon la technique. V12 Gy correspond au volume en pourcentage de l'organe recevant 12Gy. Colonne de droite, comparaison statistique des 3 techniques par le test des rangs signés de Wilcoxon.

3. Probabilité de complications dans les tissus sains.

3.1. Matériel et méthode

Les modèles radiobiologiques décrivent la probabilité de complication des tissus sains (NTCP = normal tissue complication probability) comme une fonction de la dose et du volume, se présentant comme une série de courbe sigmoïde, que l'on peut caractériser par plusieurs paramètres : position sur l'axe des doses, pente, influence du facteur volume pour plusieurs scénarios (correspondant généralement aux risques de 5 et 50% à 5 ans respectivement abrégé en $TD_{5/5}$ ou $TD_{50/5}$). Pour estimer la probabilité de complication dans les tissus sains, les histogrammes dose-volume cumulatifs obtenus à partir des plans de traitement photons et protons ont été convertis en histogrammes dose-volume différentiels. Le concept de la dose équivalente uniforme (ou EUD : Equivalent Uniform Dose) a été utilisé pour l'estimation des NTCP (22,23).

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50/5}}{EUD}\right)^{4.\gamma_{50}}}$$

Avec : $TD_{50/5}$: la dose de tolérance aboutissant à 50 % de complications dans le tissu sain à 5 ans ;
γ_{50} : la pente de la courbe sigmoïde dose/réponse.

La dose équivalente uniforme est calculée comme :

$$EUD = \left(\sum_i v_i D_i^a \right)^{1/a}$$

Avec : v_i : la fraction de volume de l'organe recevant une dose D_i dans l'histogramme dose-volume différentiel ;
a : un paramètre spécifique au tissu décrivant l'effet volume.

Par définition a = 1/n, n correspondant à la description de l'architecture du tissu, en série ou en parallèle, dans le modèle Lyman-Kutcher-Burman (LKB) (24).

Pour prendre en compte les variations de fractionnement dans les différents sous-volumes, la dose physique, correspondante à chaque histogramme dose volume différentiel, a été convertie en dose équivalente par un fractionnement standard de 2 Gy par fraction, en utilisant le modèle linéaire quadratique.

$$LQED_{2,i} = D_i \frac{1 + \frac{D_i / n}{\alpha / \beta}}{1 + \frac{2}{\alpha / \beta}}$$

Avec : LQED2,i : la dose équivalente en fractions de 2 Gy ;
n : le nombre de fractions.

Le α/β est le paramètre du modèle linéaire quadratique propre à chaque organe, obtenu par l'observation des données de toxicités tardives, traduites en recommandations cliniques par le groupe de travail nommé Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, ou QUANTEC (25,26).

Pour le moment, aucune donnée radiobiologique, que ce soit pour des traitements par photons ou protons, ne sont disponibles dans la population pédiatrique. C'est la raison pour laquelle dans ce travail des données radiobiologiques issues de la littérature « adulte » ont été utilisées, faute de mieux, pour comparer nos plans de traitement. Le tableau 4 présente les paramètres radiobiologiques utilisés pour les organes à risque sélectionnés, obtenues à partir du modèle LKB (27–31).

Structures	**a**			**α/β**	
CTV	-10			10.0	
OARs	**a**	**γ_{50}**	**$TD_{50/5}$ (Gy)**	**α/β**	**Critère clinique**
Bourgeons mammaires	1.28	0.9	72.0	3.0	Fibrose
Poumons	1.0	2.0	24.5	3.0	Pneumonie radique
Cœur	3.0	3.0	48.0	3.0	Péricardite
Moelle épinière	13.0	4.0	66.5	2.0	Myélite, nécrose
Foie	3.0	3.0	40.0	2.0	Insuffisance hépatique
Rein	1.0	3.0	28.0	2.0	Néphrite
Intestins	6.0	4.0	55.0	4.0	Occlusion/perforation

Tableau 4 : Paramètres radiobiologiques utilisés extraits de la littérature pour les organes à risque à l'étude.

Il est à noter qu'il existe une variabilité de ces paramètres dans la littérature. Les mêmes paramètres ont été utilisés pour comparer les plans de traitement photons et protons.

La dose équivalente uniforme et la probabilité de complication des tissus sains ont été comparées entre les différents plans. Les données sont présentées sous forme de moyennes avec leurs écarts-types. Pour mettre en évidence une différence en termes de réduction de la NTCP, le ratio $R_{NTCP} = NTCP_{techniqueA}/ NTCP_{techniqueB}$ était calculé, un R_{NTCP} bas traduisant alors un avantage pour le plan de traitement A. Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour tester la significativité des différences observées entre les plans.

3.2. Résultats

La dose équivalente uniforme était comparable sur le volume cible CTV, et plus basse pour l'ensemble des organes à risque en IMPT. Le tableau 5 présente les résultats de dose équivalente uniforme moyenne pour les 7 patients dans les trois plans de traitement.

Structures	3D-RT EUD	IMRT EUD	IMPT EUD	p		
				IMPT vs 3D-RT	IMPT vs IMRT	3D-RT vs IMRT
CTV	21,1 (0,3)	20,9 (0,04)	21,2 (0,04)	> 0,05	0,01	0,07
OARs						
Bourgeon mammaire droit	4,6 (7,4)	1,2 (1,6)	0,3 (0,5)	NA	NA	NA
Bourgeon mammaire gauche	0,3 (0,2)	0,8 (0,7)	< 0,001	NA	NA	NA
Poumon droit	1,5 (2,7)	1,6 (2,5)	1,2 (2,1)	>0,05	0,01	>0,05
Poumon gauche	0,4 (0,3)	1,0 (0,8)	0,3 (0,3)	>0,05	0,03	0,03
Cœur	3,9 (5,5)	1,8 (2,1)	0,8 (1,2)	0,01	0,01	>0,05
Moelle épinière	19,9 (0,4)	16,3 (2,8)	16,1 (3,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Foie	13,8 (3,9)	11,1 (3,4)	9,7 (3,7)	0,01	0,01	0,01
Rein droit	9,7 (6,8)	7,5 (5,6)	0,1 (0,2)	>0,05	>0,05	>0,05
Rein gauche	6,9 (2,8)	5,3 (2,5)	4,2 (1,8)	0,03	>0,05	>0,05
Intestins	14,4 (0,0)	12,8 (0,0)	10,8 (0,0)	NA	NA	NA

Tableau 5 : Dose équivalente uniforme (EUD) pour les organes à risque à l'étude.
Les données sont des valeurs moyennes pour les 7 patients, avec leurs écarts-types correspondant entre parenthèses. Colonne de droite, comparaison statistique des 3 techniques par le test des rangs signés de Wilcoxon. NA : non applicable : nombre de valeurs insuffisantes pour appliquer le test de Wilcoxon.

Pour les trois techniques étudiées, les doses de prescription étant faibles dans la population pédiatrique, les valeurs moyennes de NTCP calculées à partir des valeurs radiobiologiques de la littérature en population adulte, étaient dans tous les cas < 1 % pour les OARs étudiés. L'étude du ratio NTCP permettait de mettre en évidence une diminution de NTCP par la technique IMPT, comme illustré dans le tableau 6.

OARs	**R_{NTCP} IMPT vs. 3D-RT**	**R_{NTCP} IMPT vs. IMRT**	**R_{NTCP} 3D-RT vs. IMRT**
Bourgeon mammaire droit	< 0,001	< 0,001	>1,0
Bourgeon mammaire gauche	0,02 (0,03)	0,03 (0,05)	0,03 (0,02)
Poumon droit	<0,001	0,07 (0,1)	0,6 (1,2)

Poumon gauche	< 0,001	0,4 (1,2)	0,2 (0,5)
Cœur	< 0,001	0,003	0,1 (0,1)
Moelle épinière	0,2 (0,3)	0,8 (0.3)	>1,0
Foie	0,02 (0,04)	0,25 (0,23)	>1,0
Rein droit	0,04 (0,1)	0,6 (0,9)	>1,0
Rein gauche	0,01 (0,03)	0,03 (0,05)	>1,0
Intestins	< 0,001 (0,0)	0,06 (0,0)	>1,0

Tableau 6 : Ratios de NTCP entre IMPT versus technique photon, et entre les deux techniques photons.
Ces données sont des ratios de NTCP moyennes par organe chez les 7 patients. Les écarts-types correspondants sont présentés entre parenthèses.

4. Estimation du risque de second cancer

4.1. Matériel et méthode

Différents modèles prédictifs existent et sont décrits dans la littérature, permettant de chiffrer un risque global de cancer secondaire pour le patient, ou un risque spécifique organe par organe. Le concept de la dose intégrale consiste à évaluer la dose délivrée par unité de volume, il a été décrit pour la première fois par Aoyama *et al.* en 2006 (32), puis adapté aux techniques de modulation d'intensité (33). La dose intégrale a ensuite été corrélée sur une large cohorte au risque de second cancer organe par organe, dans une étude de Nguyen *et al.* (34). La formule est exprimée comme suit :

$$\mathrm{DI, j} = \sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{n}} \mathrm{V_{ij}} * \mathrm{D_{ij}} * \rho$$

Avec : DI : la dose intégrale dans l'organe « j » (en Joule) ;
V : le volume du voxel « i » appartenant à l'organe « j » (en m3) ;
D : la dose délivrée au voxel « i » appartenant à l'organe « j » (en Gy) ;
ρ : la densité du voxel « i » appartenant à l'organe « j » (en kg/m3).

Il a été considéré que tous les organes ont globalement la même densité que l'eau (1 g/cm3). Le lien entre la dose intégrale et la dose moyenne à l'organe peut donc s'écrire :

$$\mathrm{Dmoy,j} = \frac{\mathrm{DI,j}}{\mathrm{Mj}}$$

Avec : Dmoy : la dose moyenne délivrée à l'organe « j » (en Gy) ;
DI, j : la dose intégrale dans l'organe « j » (en Gy/kg) ;
Mj : la masse de l'organe « j » (en Kg).

A partir de l'histogramme dose-volume, on a ensuite approximé que :

$$DI_{patient} = Dmoy * P$$

Avec : DI : Dose Intégrale (en Gy/kg) ;
Dmoy : Dose Moyenne (en Gy) ;
P : Poids du patient (en kg).

Un second concept non pris en compte par le rapport de la dose intégrale est celui de la dispersion des faibles doses en bordure de champ des traitements en 3D-RT, ou sur d'importants volumes en IMRT. Pour prendre en compte ces effets, les V10 Gy, les V5 Gy et les V1 Gy moyens seront rapportés pour les trois techniques.

4.2. Résultats

La dose intégrale était significativement plus faible pour l'IMPT que l'IMRT ou la 3D-RT, avec des valeurs respectives de 54,5 Gy/L, contre 77,2 Gy/L et 71,5 Gy/L. Les volumes recevant des faibles doses étaient plus faibles pour l'IMPT, que la 3D-RT ou l'IMRT, avec une significativité atteinte par le test de Wilcoxon.

	3D-RT	IMRT	IMPT	p		
				3D-RT vs IMRT	3D-RT vs. IMPT	IMRT vs. IMPT
DI moyenne (Gy/L)	71,5	77,2	54,5	0,15	0,03	0,01
V1 Gy (cm^3) (écart-type)	2,1 (1,5)	3,2 (1,3)	1,6 (0,9)	0,01	0,04	0,01
V5 Gy (cm^3) (écart-type)	1,4 (0,7)	2,3 (0,9)	1,2 (0,7)	0,01	0,04	0,01
V10 Gy (cm^3) (écart-type)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,0 (0,6)	0,68	0,01	0,01

Tableau 7 : Dose intégrale (DI) et volumes recevant des faibles doses.
Ces données sont des moyennes sur les 7 patients. Leurs écarts-types correspondant sont présentés entre parenthèses. Colonne de droite, comparaisons statistiques effectuées par le test des rangs signés de Wilcoxon.

5. Comparaison dosimétrique aux vertèbres et structures vertébrales

5.1. Matériel et méthode

La population d'étude et la planification de traitement furent la même que celle précédemment décrite dans le chapitre 2. Pour rappel, il était recommandé dans le protocole de traitement d'intégrer le segment rachidien adjacent au volume de traitement dans le PTV afin de garantir une dose homogène au rachis. Néanmoins, par les techniques de modulation d'intensité, après discussion entre cliniciens et physiciens, il fut choisi d'abaisser la dose de quelques Gray au niveau de ce segment rachidien, entraînant une diminution de la couverture du PTV comme rapporté dans le tableau 2, tout en assurant une homogénéité relative avec le respect du V80% > 80% de la dose prescrite. Pour plus de clarté dans la mise en évidence des différences engendrées par les trois techniques, les volumes de traitement pour chaque patient ne se projetant pas en regard des mêmes segments vertébraux, les données en termes de doses moyennes reçues par les vertèbres furent poolées sur l'ensemble de la population. Afin d'explorer l'homogénéité de la dose dans chaque vertèbre, les différentes structures intravertébrales potentiellement impliquées dans la croissance furent identifiée et manuellement délinéées. Pour explorer les potentiels gradients de dose dans les directions antéro-postérieur et droite-gauche, les trois noyaux d'ossification primaires du corps vertébral et des deux arcs postérieurs ont été manuellement repérés et délinéés au sein de chaque vertèbre, comme les zones d'hypodensité en fenêtrage osseux sur le scanner de simulation (+700 ; +3000 unités Hounsfield). Les gradients moyens observés par patient et par technique ont été rapportés. Pour explorer les potentiels gradients dans la direction cranio-caudale, les plateaux supérieurs et inférieurs de croissance épiphysaire ont été automatiquement segmentés comme les 3 premiers et derniers millimètres de chaque corps vertébral, et les différences maximales observées par patient rapportées. La figure 2 propose une représentation schématique des contourages effectués de ces structures intravertébrales.



Figure 2 : Vertèbres et structures intravertébrales.
Vue schématique d'une vertèbre en coupe transverse à gauche, et sagittale à droite. Les trois noyaux d'ossification primaires sont représentés en gris foncé. Les plateaux de croissance épiphysaire supérieur et inférieur sont représentés en gris clair. D'après Netter *et al.* (35).

5.2. Résultats

En moyenne, 8,4 vertèbres par patient ont été irradiées à une dose > 1 Gy (avec un intervalle de 6 à 11 vertèbres). La dose moyenne délivrée dans ces segments de rachis n'était pas différente selon les trois techniques, avec 15,9 Gy en 3D-RT, 13,9 Gy en IMRT et 14,4 Gy en IMPT. La répartition de la dose au sein de ces segments de rachis était très différente selon les techniques, comme rapporté dans le tableau 8. La 3D-RT délivre des doses plus importantes, correspondant à la dose de prescription, sur des segments plus courts de rachis. Les techniques en modulation d'intensité (photon ou proton) permettent de délivrer une dose un peu plus faible sur les segments rachidiens adjacents au volume cible, répartissant les gradients de dose sus et sous-jacents sur plusieurs vertèbres, comme illustré dans annexe 2.

Dose	3D-RT			IMRT			IMPT		
	Nombre cumulé de vertèbres	Repartition	Index d'homogénéité moyen	Nombre cumulé de vertèbres	Repartition	Index d'homogénéité moyen	Nombre cumulé de vertèbres	Repartition	Index d'homogénéité moyen
>95% de la dose prescrite	37	6 chez 3 patients 5 chez 3 patients 4 chez 1 patient	0.13	10	5 chez 2 patients	0,13	5	5 chez 1 patient	0.11
15 à 19,9 Gy	6	1 chez 6 patients	0,66	25	6 chez 2 patients 5 chez 1 patient 3 chez 2 patients 2 chez 1 patient	0,26	31	7 chez 1 patient 6 chez 2 patients 4 chez 3 patients	0.25
5 à 14,9 Gy	2	1 chez 2 patients	3,63	18	4 chez 1 patient 3 chez 3 patients 2 chez 2 patients 1 chez 1 patient	0,67	14	4 chez 1 patient 2 chez 4 patients 1 chez 2 patients	1,04
1 à 4,9 Gy	14	2 chez 5 patients 1 chez 1 patient 3 chez 1 patient	4,95	8	2 chez 2 patients 1 chez 4 patients	2,39	7	1 chez 3 patients 2 chez 2 patients	2,86
>1 Gy	59			61			57		

Tableau 8 : Répartition des vertèbres (tous patients confondus) par niveaux de dose reçus, selon les trois techniques.
Nombre de vertèbres concernées par chaque niveau de doses, répartition par patient, et index d'homogénéité moyen correspondant.

5.2.1. Gradient de dose latéral

Parmi les 204 valeurs de gradient de dose latéral entre les noyaux d'ossification droit et gauche de la soixantaine de vertèbres traitées pour les 7 patients, par les trois techniques, seulement 18 valeurs étaient > 1 Gy, avec une moyenne pour ces 18 valeurs de 1,6 Gy. La valeur maximale de gradient observé restait < 5 Gy (4,3 Gy). Sur les 18 valeurs, 1 l'était par la technique 3D-RT, 3 par l'IMRT, et 14 par l'IMPT. Les données moyennes par patient sont présentées dans le tableau 9. En données poolées toutes vertèbres et tous patients confondus, le gradient moyen latéral observé en valeur absolue était de 0,25 Gy en 3D-RT, 0,30 Gy en IMRT, et 0,62 Gy en IMPT (valeurs significativement plus faibles pour la 3D-RT et l'IMRT versus l'IMPT).

Enfant	Technique de traitement	Dose moyenne au noyau d'ossification de l'arc neural gauche (Gy)	Dose moyenne au noyau d'ossification de l'arc neural droit (Gy)	Gradient de dose latéral moyen en valeur absolue (Gy)
1	3D-RT	8,92	8,95	0,03
	IMRT	8,37	8,44	0,07
	IMPT	8,97	9,28	0,32
2	3D-RT	10,22	10,21	0,01
	IMRT	11,34	11,36	0,02
	IMPT	11,69	11,41	0,28
3	3D-RT	15,24	14,94	0,29
	IMRT	17,45	17,28	0,17
	IMPT	14,82	14,84	0,02
4	3D-RT	15,94	15,79	0,15
	IMRT	11,82	11,84	0,01
	IMPT	10,68	10,70	0,02
5	3D-RT	12,71	12,73	0,03
	IMRT	12,14	12,55	0,41
	IMPT	10,48	10,98	0,50
6	3D-RT	16,05	16,07	0,02
	IMRT	12,31	12,17	0,14
	IMPT	11,46	11,49	0,04
7	3D-RT	14,48	14,09	0,39
	IMRT	12,96	12,97	0,02
	IMPT	14,33	12,94	1,39

Tableau 9 : Gradient de dose latéral intravertébral moyen par patient et par technique.
Doses moyennes reçues par les noyaux d'ossification primaires dans les arcs neuraux droits et gauches sur les 7 patients étudiés, par les trois techniques. Colonne de droite, gradient de dose latéral moyen observé par patient et par technique. En gris foncé, gradient > 1 Gy.

5.2.2. Gradient de dose antéro-postérieur

Parmi les 204 valeurs de gradient de dose antéro-postérieur entre la dose moyenne reçue par le noyau d'ossification primaire du corps vertébral, et la dose moyenne reçue par les noyaux d'ossification des deux arcs postérieurs, 50 valeurs furent > 1 Gy avec une valeur moyenne de 2,4 Gy. Quatre valeurs furent > 5 Gy, avec une valeur extrême à 8,3 Gy. Sur les 50 valeurs de gradient > 1 Gy, 15 l'était par la technique 3D-RT, 12 en IMRT, et 22 en IMPT. 3 des 4 valeurs pouvant être considérées comme importantes (> 5 Gy) étaient obtenues par la technique de traitement 3D-RT. Les données moyennes par patient sont présentées dans le tableau 10. En données poolées toutes vertèbres et tous patients confondus, le gradient moyen antéro-postérieur observé en valeur absolue était de 0,76 Gy en 3D-RT, 0,59 Gy en IMRT, et 0,97 Gy en IMPT (p non significatifs).

Enfant	Technique de traitement	Dose moyenne dans les noyaux d'ossification des arcs neuraux (Gy)	Dose moyenne dans le noyau d'ossification du corps vertébral (Gy)	Gradient de dose moyen antéro-postérieur en valeur absolue (Gy)
1	3D-RT	8,93	9,37	0,44
	IMRT	8,41	8,55	0,14
	IMPT	9,13	9,06	0,06
2	3D-RT	10,21	10,88	0,67
	IMRT	11,35	11,51	0,16
	IMPT	11,55	11,13	0,42
3	3D-RT	15,09	15,39	0,30
	IMRT	17,37	17,36	0,01
	IMPT	14,83	14,60	0,23
4	3D-RT	15,87	15,87	0,00
	IMRT	11,83	11,60	0,23
	IMPT	10,69	11,97	1,28
5	3D-RT	12,72	12,91	0,18
	IMRT	12,34	13,23	0,89
	IMPT	10,73	11,00	0,26
6	3D-RT	16,06	16,07	0,01
	IMRT	12,24	12,43	0,20
	IMPT	11,47	12,17	0,70
7	3D-RT	14,28	14,63	0,35
	IMRT	12,97	13,44	0,47
	IMPT	13,64	14,45	0,81

Tableau 10 : Gradient de dose antéro-postérieur intravertébral moyen par technique et par patient.
Doses moyennes reçues par les noyaux d'ossification primaires du corps vertébral, et par les deux noyaux des arcs neuraux constituant la valeur « postérieure », pour les 7 patients et selon les 3 techniques. Colonne de droite, le gradient antéro-postérieur moyen observé par patient et par technique. En gris, gradient > 1 Gy.

5.2.3. Gradient de dose cranio-caudal

Les gradients de dose cranio-caudaux les plus importants observés dans la partie sus et sous-jacente au volume de traitement pour chaque patient sont rapportés dans le tableau 11. En données poolées toutes vertèbres et tous patients confondus, le gradient moyen cranio-caudal en valeur absolue était de 2,30 Gy en 3D-RT, 1,75 Gy en IMRT, et 2,11 Gy en IMPT (p non significatifs).

Enfant	Technique de traitement	Partie inférieure du volume cible		Partie supérieure du volume cible	
		Vertèbre concernée	Gradient de dose cranio-caudal maximal (Gy)	Vertèbre concernée	Gradient cranio-caudal maximal (Gy)
1	3D-RT	L5	16,0	T11	6,0
	IMRT	L5	11,1	T11	8,3
	IMPT	L4	11,0	T11	8,1
2	3D-RT	L4	3,4	T10	12,7
	IMRT	L4	1,4	T9	4,7
	IMPT	L5	4,3	T10	4,6
3	3D-RT	L2	11,3	T9	5,2
	IMRT	L2	3,6	T8	4,1
	IMPT	L2	7,5	T8	5,0
4	3D-RT	L4	1,7	T8	2,2
	IMRT	L5	2,3	T10	4,0
	IMPT	L4	7,3	T9	5,3
5	3D-RT	L3	10,7	T9	4,7
	IMRT	L3	7,6	T9	7,3
	IMPT	L3	6,6	T9	8,2
6	3D-RT	L5	16,1	T11	8,9
	IMRT	L5	1,0	T10	6,5
	IMPT	L5	1,0	T10	6,6
7	3D-RT	L5	7,2	T9	10,2
	IMRT	L4	3,8	T10	3,4
	IMPT	L5	8,8	T9	8,8

Tableau 11 : Gradient de dose maximal cranio-caudal intravertébral observé par patient et par technique, à la partie sus et sous-jacente du volume de traitement.
Gradients de dose maximaux observés entre les plateaux de croissance épiphysaire supérieur et inférieur dans une même vertèbre identifiée et potentiellement différente entre les 3 techniques.

6. Projet de modélisation

6.1. Matériel et méthode

6.1.1. Croissance normale du rachis

Pour cette partie du travail j'ai collaboré avec l'équipe de recherche impliquée dans le projet de Plateforme de Modélisation en RadioThérapie du Laboratoire de Physique Corpusculaire de Caen. Une recherche de données de la littérature concernant la croissance physiologique du rachis a été menée sur Pub Med. Des données chiffrées étaient nécessaires à la mise en place de notre modèle, et nous nous sommes appuyés sur les différents travaux de l'équipe de Dimeglio *et al.* (17,20,36). Un des prérequis de notre travail était de connaître la taille assise (TA) et la taille debout moyenne chez la fille et le garçon selon l'âge. Ces taille assise

et taille debout ont pu être modélisées sous la forme de deux fonctions mathématiques qui ont le même aspect graphique. Les dimensions de chaque vertèbre ont été mesurées sur le scanner de simulation des patients inclus, confirmant le fait que la taille de chaque vertèbre est une fonction séparée de la taille assise : chaque vertèbre participe du même pourcentage à la taille assise, de façon constante durant la croissance.

A partir de cette observation, la fraction attribuable à chaque vertèbre participant à la taille assise globale peut être connue. Une équation mathématique traduit cette relation :

$$h_i(\text{âge}) = \text{prop}(i) \cdot \text{TA}\ (\text{âge})$$

Avec : $h_i(\text{âge})$: la hauteur de la vertèbre « i » à un âge donné (cm) ;
prop(i) : le coefficient spécifique de participation à la taille assise pour chaque vertèbre ;
TA (âge) : la taille assise à un âge donné (cm).

6.1.2. Perte d'altitude après radiothérapie

Pour établir le modèle, il a été nécessaire de collecter des données précises de perte d'altitude chez des patients ayant été traités par radiothérapie, dans une pathologie similaire si possible à celle étudiée ici, et sur une population de taille suffisante. Le papier de Hogeboom publié en 2001 dans Medical and Pediatric Oncology remplissait ces critères (37). Leur analyse portait sur 205 jeunes de 18 ans, ayant été traités pour un néphroblastome ou une autre tumeur rénale solide, dans le cadre de l'un des 4 protocoles successifs conduit par le National Wilms Tumor Study Group. Leur conclusion était que la perte de centimètres à l'âge de 18 ans dépendait de l'âge au moment du traitement, de la dose de radiothérapie reçue, et de la taille du champ de traitement. Les chimiothérapies reçues telles que la doxorubicine ou le cyclophosphamide n'impactèrent pas de façon significative dans la perte de stature à l'âge adulte dans leur population.

Ils proposèrent l'équation suivante pour calculer la perte de stature prévisible à l'âge de 18 ans :

$$-\Delta\mathrm{TA}(\mathrm{DT}, \mathrm{t_0}) = \mathrm{DT} \cdot (\beta_0 + \beta_1 \cdot \mathrm{t_0}) \cdot \frac{18 - \mathrm{t_0}}{18}$$

Avec : TA : taille assise (cm) ;
DT : dose de radiothérapie reçue (Gy) ;
t_0 : âge au moment du traitement (années) ;
$\beta_0 + \beta_1$: coefficients de radiosensibilité.

En considérant que chaque vertèbre possède la même radiosensibilité, que la perte d'altitude globale n'est impactée que par la perte d'altitude de taille assise puisqu'on parle dans les deux cas de volumes abdominaux, on peut la traduire en :

$$-\delta(i, t_0, Di) = \alpha \cdot Di \cdot f_T(t_0)$$

Avec $-\delta$: perte d'altitude dans la vertèbre « i », à un âge de traitement t_0 et pour une dose D_i (cm) ;
D_i : dose délivrée (Gy) ;
f_T : fraction de croissance restante.

Alpha devient ici la seule inconnue, correspondant à la radiosensibilité du rachis tiré de l'étude de Hogeboom. Cette équation, appliquée sur notre échantillon de 7 patients supposés peu différents de la population d'Hogeboom, a permis d'en déduire une approximation avec pour résultat :

$\alpha = 0.0571 \mathrm{cm}^{-1}$.

L'équation finale s'écrivant alors :

$$-\delta(i, t_0, Di) = 0.0571 \cdot Di \cdot (\beta_0 + \beta_1 \cdot t_0) \cdot \frac{18 - t_0}{18}$$

Avec $-\delta(i, t_0, Di)$: perte d'altitude en cm pour chaque vertèbre « i » à l'âge de 18 ans pour une dose Di ;
$\beta_0 + \beta_1$: coefficients de radiosensibilité déduits des travaux d'Hogeboom ;
t_0 : âge au moment du traitement (années).

La première étape d'utilisation de ce modèle est son utilisation sur la dose moyenne reçue par vertèbre pour chaque patient, selon les 3 techniques de traitement.

6.2. Résultats

La perte d'altitude moyenne dans la population était de 3,5 cm (de 0,9 à 5,9 cm). Pas de différence significative n'était mise en évidence selon la technique de traitement pour chaque patient selon la technique utilisée. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 12.

Enfant	Âge au moment du traitement (années)	Technique de traitement	Perte d'altitude estimée à l'âge de 18 ans (cm)
1	2,9	3D-RT	3,9
		IMRT	3,0
		IMPT	2,8
2	5,4	3D-RT	4,5
		IMRT	4,1
		IMPT	4,3
3	3,0	3D-RT	2,9
		IMRT	2,7
		IMPT	2,9
4	3,7	3D-RT	5,4
		IMRT	5,5
		IMPT	4,7
5	2,5	3D-RT	2,2
		IMRT	2,4
		IMPT	2,4
6	9,5	3D-RT	1,2
		IMRT	0,9
		IMPT	0,9
7	2,9	3D-RT	5,3
		IMRT	5,9
		IMPT	5,1

Tableau 12 : Perte d'altitude estimée post-traitement pour chaque patient par le modèle prédictif, selon la technique utilisée.
Le calcul a été fait en utilisant la dose moyenne reçue par chaque vertèbre, dans chacune des trois techniques de radiothérapie : 3D-RT, IMRT et IMPT. Les hétérogénéités de dose intravertébrales n'ont pas été prises en compte.

7. Discussion

Le choix de la technique de traitement la plus adapté en radiothérapie est une décision multiparamétrique. Des éléments médicaux sont pris en compte tels que : la dose souhaitée en fonction du type de tumeur, les particularités anatomiques du patient ou encore son espérance de vie. Des éléments plus techniques entrent aussi en jeu, tels que la profondeur de la lésion que l'on souhaite traiter, ou sa mobilité à l'intérieur du patient et la nécessité d'un système de tracking de la lésion. Enfin des éléments purement pratiques sont aussi pris en compte, comme l'accessibilité de la technique par rapport à la mobilité du patient, où encore parfois les délais de prise en charge que l'on peut garantir sur tel ou tel appareil de traitement. L'orientation des patients vers les techniques de pointe que sont l'IMRT ou la protonthérapie, font l'objet de réunion de concertation entre radiothérapeutes et physiciens médicaux. La situation idéale dans laquelle serait délivrée 100% de la dose prescrite à la tumeur, et 0% de la dose aux organes sains n'existe pas, tout est affaire de compromis. Il n'existe pas encore d'algorythme automatisé pour nous aider dans cette prise de décision, prenant à la fois en compte la probabilté de contrôle tumoral (TCP) et la probabilité de complications dans les tissus sains (NTCP), avec des pondérations bien définies. C'est pourquoi l'évaluation globale s'effectue par comparaison plan par plan de traitement.

Il est parfois nécessaire de réaliser des compromis en termes de couverture du volume de traitement, pour privilégier le respect d'une contrainte sur un organe à risque, ce qui peut entraîner pour un même cas des divergences de pratiques entre les équipes comme l'a montré Padovani *et al.* (38). La comparaison dosimétrique présente comme limite le fait même qu'elle reste théorique : dans notre étude des plans de traitement « fictifs » de patients ayant déjà été traités en IMRT ont été créés à posteriori. La conception de ces plans a mobilisé certains membres de l'équipe de dosimétrie et de physique médicale, et une revue de ces plans a été faite par un médecin, mais on ne peut garantir que l'optimisation ai été poussée jusqu'au bout, et que les décisions médicales de protection de telle ou telle structure ont été exactement les mêmes. Il est également important de rappeler

que les dosimétries protons ont été faites dans le cadre de la mise en place de la technique sur le site de Caen, et qu'une certaine courbe d'apprentissage de l'utilisation d'un nouveau logiciel peut s'observer.

D'autre part, la comparaison dosimétrique n'est pas forcément reproductible, il existe un biais d'utilisation de la technique : par exemple en protonthérapie, la façon même d'effectuer le calcul dosimétrique, par les méthodes simples ou dites robustes prenant en compte la diffusion des protons dans les hétérogénéités chimiques du milieu, peut influer sur le résultat final.

7.1. Doses aux organes à risques abdominaux et thoraciques

La dose au rein controlatéral au volume de traitement était significativement diminuée par les techniques de modulation d'intensité, photon ou proton, sans différence entre ces deux dernières. Or, dans une pathologie où la néphrectomie est fréquemment nécessaire au moment de la chirurgie, concernant par exemple dans notre échantillon 4 des 7 patients, il est d'autant plus important d'épargner le rein restant. Le gain existait sur la dose moyenne, mais également sur les 2 indicateurs que sont la V12 Gy et la V20 Gy. La barrière des 12 Gy ayant été la première décrite par Mitus *et al.* (39) comme entraînant une dysfonction de filtration, traduite par une élévation de la créatininémie.

La dose moyenne reçue au foie était significativement plus faible en IMPT, en comparaison aux techniques utilisant des photons. Cette différence est d'autant plus marquée que dans notre population 5 des 7 patients étaient porteurs de tumeur latéralisée au flanc droit. C'est spécialement chez ces patients que la diminution de la dose peut apporter un bénéfice, si l'on en croit les données rapportées par Tefft puis Thomas *et al.* (40–42) dans les études de suivi de la National Wilms Tumor Study, où les taux de dysfonction hépatique étaient de plus de 10% pour les patients traités sur le flanc droit, versus 2% lors de traitement sur le flanc gauche. La latéralité de la lésion pourrait constituer un critère supplémentaire de sélection des patients pouvant bénéficier le plus de la protonthérapie.

Il n'a pas été mis en évidence sur notre série de bénéfice sur la dose au pancréas, contrairement aux données publiées par Jouglar *et al.* (43) dans une série plus hétérogène de patients porteurs de tumeurs abdominales. La diminution de la dose au niveau de la queue du pancréas pourrait réduire le sur-risque de diabète. La distinction n'ayant pas été faite dans notre série entre corps et queue du pancréas, on ne peut rien conclure à ce sujet ici.

Concernant les organes thoraciques que sont le cœur, les poumons et les bourgeons mammaires, la protonthérapie semblait l'option la plus favorable, suivi de la 3D-RT, l'IMRT provoquant une diffusion de la dose plus importante au niveau pulmonaire.

7.2. Probabilité de complications dans les tissus sains

La principale information à retenir de l'estimation de la NTCP, est avant tout que le risque de complications cliniquement significatives est faible, puisqu'on discute ici de niveaux de dose pei importants mis à l'échelle de la radiothérapie « adulte », où les gammes de doses toutes pathologies confondues se situent le plus souvent entre 50 et 70 Gy. L'importante réserve à poser sur cette estimation est qu'elle a été faite en utilisant des données de littérature « adulte » puisqu'actuellement les seules disponibles. On ne peut craindre qu'une augmentation de ces chiffres, la radiosensibilité des tissus en croissance étant plus importante (11).

7.3. Estimation du risque de second cancer

Il n'a pas été effectué dans cette étude de calcul précis de risque de second cancer, mais une approximation de son importance relative entre les différentes techniques : l'IMPT est la seule technique diminuant à la fois la dose intégrale, et les volumes recevant des faibles doses.

7.4. Doses aux vertèbres et structures vertébrales / modélisation de croissance

L'IMRT et l'IMPT permettent de délivrer une dose plus faible et qui reste homogène, si on impose une contrainte en ce sens, aux vertèbres situées en regard du volume cible. Cette économie de dose sur ce segment rachidien est contre balancé par le fait que les vertèbres directement sus et sous-jacentes au CTV sont de façon relative un peu plus irradiées par ces techniques de modulation d'intensité qu'elles ne le sont en technique conformationnelle 3D où le gradient de dose est abrupt, expliquant alors le fait qu'il n'y ait aucune différence entre les 3 techniques en termes de perte d'altitude estimée à l'âge de 18 ans.

La question de l'homogénéité de la dose au sein de chaque vertèbre vient du fait qu'on ne sait précisément quelle partie de la vertèbre est la plus sensible à l'irradiation. Comme résumé dans l'introduction, la croissance d'une vertèbre est complexe, bien plus que celle d'un os long classique où l'on sait que les épiphyses supérieures et inférieures sont le lieu de croissance principal à épargner en radiothérapie. Une des inquiétudes concernant l'utilisation des techniques de modulation d'intensité est celle de la création de gradients de dose, à force de vouloir la réduire. Ce que montre notre travail est que pour peu qu'on impose une contrainte, cette homogénéité peut être globalement assurée, puisque l'importance des gradients dans les 3 plans de l'espace par les techniques de modulation d'intensité, n'étaient que peu différente de celle rencontrée en 3D-RT (une seule valeur statistiquement moins bonne pour l'IMPT, dans le sens latéral). L'étape ultérieure serait la prise en compte des caractéristiques propres à chaque faisceau : selon le type d'optimisation réalisée en protonthérapie, ou l'énergie utilisée en photonthérapie, les pénombres distales et/ou latérales peuvent varier de quelques millimètres est engendrer une modification de l'aspect du gradient de dose.

Les gradients de doses les plus importants mis en évidence au sein d'une vertèbre étaient ceux créés dans le sens cranio-caudal. Si on partait de l'hypothèse que comme dans un os

long, les plateaux de croissance épiphysaire sont les plus sensibles à l'irradiation, le fait que le gradient se trouve réparti au centre du corps vertébral pourrait apparaître comme négligeable. Or, on sait qu'il existe toujours des cas rapportés de déformations rachidiennes malgré les précautions de symétrie droite/gauche utilisées depuis quelques décennies. On peut bien sûr pour expliquer ces cas, se poser la question du respect de ces règles, même si les enfants sont en général traités dans le cadre relativement strict de protocole de traitement. Il peut parfois exister quelques déviations, de plus ou moins grand impact comme rapporté par Gaze *et al.* (44) pour le protocole européen HR-NBL. Un des paramètres nécessaires également à prendre en compte, est l'uniformisation des pratiques de contourage du rachis, certaines équipes négligeant parfois l'arc postérieur pour se concentrer uniquement sur le corps vertébral (38).

La statique et les mécanismes de déformations du rachis dans une pathologie fréquente comme la scoliose idiopathique ne sont pas tous élucidés, et il paraît de ce fait, difficile de négliger les conséquences de ce gradient cranio-caudal. Une autre donnée difficile à évaluer par l'ensemble des modèles mécanistiques qui pourront être mis au point, est l'impact de la musculature péri-rachidienne, potentiellement atrophiée par l'irradiation, et dont le rôle est capital dans le maintien d'une bonne statique rachidienne, comme l'illustre le fait que les exercices de physiothérapie font partie du traitement de première intention de la scoliose (45).

Le travail de dosimétrie réalisé par nos équipes a consisté à inclure le segment de vertèbre adjacent au CTV dans le PTV, puis à le « découvrir » sur cette zone, avec la contrepartie d'indicateurs de qualité de traitement faussement abaissés. Une méthode plus propre méthodologiquement serait de créer deux PTV de niveaux de dose différents, ou bien d'imposer au logiciel de planification des seuils de doses minimum et maximum pour les vertèbres. La contrainte d'homogénéité n'est possible sur nos logiciels de planification

actuels qu'au niveau d'organes cibles et non d'organes définis comme à risque, cela fait partie des limites d'utilisation devant être transmises aux industriels. Cela permettrait un rapport correct de la couverture des volumes irradiés non faussé par notre artifice d'utilisation.

Une des perspectives de ce travail sera à postériori de suivre la croissance rachidienne de ces 7 patients, et en cas de déformations observées, d'essayer de faire le cheminement inverse en revenant précisément aux doses reçues par le ou les pièces osseuses concernées. Ce suivi méticuleux de la croissance rachidienne post-radiothérapie fera partie d'un projet à plus grande échelle de suivi des toxicités à long terme, pour lequel une demande de financement à l'échelle régionale a reçu récemment un avis préliminaire favorable par le Centre François Baclesse (Projet ORPEDIA : Optimisation de la Radiothérapie dans le domaine PEDIAtrique), et dont j'ai contribué à la rédaction en phase initiale.

7.5. Global

Le tableau 13 résume les résultats obtenus sous la forme d'un score à point, permettant de répondre à notre question première : quelle technique semble la plus favorable, sous réserve de son utilisation optimisée et des conditions d'utilisation décrites dans le chapitre dédié, en termes de séquelles à long terme en traitement du neuroblastome abdominal de l'enfant. Selon que l'une ou l'autre des techniques apporte un bénéfice statistiquement significatif par rapport à l'une ou aux deux autres, 0, 1 ou 2 points lui sont attribués.

Catégories	Critères testés	Technique de radiothérapie		
		3D-RT	IMRT	IMPT
OARs abdominaux	Rein ipsilatéral	0	0	0
	Rein controlatéral	0	1	1
	Foie	0	1	2
	Pancréas	0	0	0
	Intestins	1	0	2
OARs thoraciques	Bourgeons mammaires	0	1	2
	Poumons	1	0	2
	Cœur	0	1	2
NTCP	Ratio tous organes	-	-	+
Risque de second cancer	Dose intégrale	0	0	2
	V1Gy	1	0	2
	V5Gy	1	0	2
	V10Gy	0	0	2
Rachis	Dmoy	0	0	0
	Gradient latéral	2	0	0
	Gradient antéro-postérieur	0	0	0
	Gradient cranio-caudal	0	0	0
Modèle prédictif	Perte d'altitude estimée	0	0	0
Total		6	4	19

Tableau 13 : Récapitulatif des résultats obtenus par chaque technique en termes de bénéfices sur les paramètres étudiés.

Les résultats pris en compte sont ceux qui ont pu être comparés selon le test des rangs signés de Wilcoxon, avec un p significatif. 0 point : la technique ne fait pas mieux que les deux autres ; 1 point : la technique fait mieux qu'une des deux autres techniques ; 2 points : la technique fait mieux que les deux autres techniques. Les résultats des ratios de NTCP sont cités à titre indicatif, n'ayant pas fait l'objet de comparaison statistique, « + » correspondant à « en faveur », « - » correspond à « en défaveur ».

8. Conclusion

La protonthérapie par technique du pencil beam scanning, avec toutes les réserves qu'on peut émettre sur notre analyse dosimétrique portant uniquement sur 7 cas, semble fournir le meilleur ratio bénéfice-risque dans le traitement du neuroblastome abdominal de l'enfant, avec un espoir non négligeable de réduction du risque de cancer secondaire chez les longs survivants. Si cette observation venait à se confirmer par des études à plus large échelle dans le cas du neuroblastome, on pourrait étendre ces conclusions aux autres pathologies nécessitant une irradiation intra-abdominale et particulièrement latéro-rachidienne. Ainsi le néphroblastome, où les niveaux de doses prescrits sont en général plus faibles et les tumeurs rhabdoïdes rénales, où les niveaux de doses sont en général plus élevés, pourraient également devenir de bons candidats à l'IMPT. Les deux autres points mis en évidence par notre analyse orientent les travaux qui restent à accomplir. Premièrement concernant la compréhension des mécanismes des séquelles musculo-squelettiques, et l'uniformisation des pratiques de gestion de la dose délivrée aux vertèbres, dans les irradiations péri-rachidiennes mais aussi cranio-spinales. Une réunion de travail à l'échelle européenne à laquelle j'ai participé en délégation de l'équipe caennaise, s'est tenue sur le sujet à Milan en avril dernier et des recommandations devraient prochainement voir le jour, que ce soit sur le thème du contourage, des contraintes de doses et d'homogénéité, mais aussi du suivi post-traitement. Deuxièmement, concernant l'aide à la prise de décision en radiothérapie. Les possibilités techniques devenant de plus en plus nombreuses et complexes, la comparaison d'histogrammes dose-volume et de données résumées en « doses moyennes » ou « indicateurs dose-volume » va s'avérer de plus en plus en défaut. L'intégration de ces données dans le calcul de probabilités radiobiologiques de contrôler les tumeurs et/ou développer des complications (TCP et NTCP), semble plus cliniquement pertinente, et c'est en ce sens que travail l'équipe caeannaise avec laquelle j'ai collaboré pour la réalisation de ce travail, dans le cadre du projet de la Plateforme de Modélisation en RadioThérapie ou PMRT.

9. Bibliographie

1. Lacour B, Clavel J. Epidemiological aspects of childhood cancer. Rev Prat. 2014 Nov;64(9):1264–9.

2. Davidoff AM. Neuroblastoma. Semin Pediatr Surg. 2012 Feb;21(1):2–14.

3. Boelling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature. Anticancer Res. 2010;30(1):227–31.

4. Neuhauser EBD, Wittenborg MH, Berman CZ, Cohen J. Irradiation effects of roentgen therapy on the growing spine. Radiology. 1952 Nov;59(5):637–50.

5. Mäkipernaa A, Heikkilä JT, Merikanto J, Marttinen E, Siimes MA. Spinal deformity induced by radiotherapy for solid tumours in childhood: a long-term follow up study. Eur J Pediatr. 1993 Mar;152(3):197–200.

6. Dörr W, Kallfels S, Herrmann T. Late bone and soft tissue sequelae of childhood radiotherapy. Relevance of treatment age and radiation dose in 146 children treated between 1970 and 1997. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al. 2013 Jul;189(7):529–34.

7. Katzman H, Waugh T, Berdon W. Skeletal changes following irradiation of childhood tumors. J Bone Joint Surg Am. 1969 Jul;51(5):825–42.

8. Paulino AC, Fowler BZ. Risk factors for scoliosis in children with neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Mar 1;61(3):865–9.

9. De Jonge T, Slullitel H, Dubousset J, Miladi L, Wicart P, Illés T. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc. 2005 Oct;14(8):765–71.

10. Paulino AC, Ferenci MS, Chiang K-Y, Nowlan AW, Marcus RB. Comparison of conventional to intensity modulated radiation therapy for abdominal neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2006 Jun;46(7):739–44.

11. Hall EJ, Wuu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 May 1;56(1):83–8.

12. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May 1;65(1):1–7.

13. Thariat J, Habrand JL, Lesueur P, Chaikh A, Kammerer E, Lecomte D, et al. Why proton therapy? And how?. Bull Cancer (Paris). 2018 Mar;105(3):315–26.

14. Fuji H, Schneider U, Ishida Y, Konno M, Yamashita H, Kase Y, et al. Assessment of organ dose reduction and secondary cancer risk associated with the use of proton beam therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of neuroblastomas. Radiat Oncol Lond Engl. 2013 Nov 1;8:255.

15. Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2014 Oct;113(1):77–83.
16. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(1):1–7.
17. Dimeglio A, Bonnel F. Le Rachis en croissance: scoliose, taille assise et puberté. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 1990.
18. Labrom RD. Growth and maturation of the spine from birth to adolescence. J Bone Joint Surg Am. 2007 Feb;89 Suppl 1:3–7.
19. Yazici M, editor. Non-Idiopathic Spine Deformities in Young Children [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011 [cited 2018 Mar 25]. Available from: //www.springer.com/us/book/9783642194160
20. Dimeglio A. Growth in pediatric orthopaedics. J Pediatr Orthop. 2001 Aug;21(4):549–55.
21. Beneyton V, Niederst C, Vigneron C, Meyer P, Becmeur F, Marcellin L, et al. Comparison of the dosimetries of 3-dimensions Radiotherapy (3D-RT) with linear accelerator and intensity modulated radiotherapy (IMRT) with helical tomotherapy in children irradiated for neuroblastoma. BMC Med Phys. 2012 Jun 28;12:2.
22. Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 Jan;25(1):135–45.
23. Niemierko A, Goitein M. Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 1993 Nov;29(2):140–7.
24. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. Radiat Res Suppl. 1985;8:S13–9.
25. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10–9.
26. Joiner MC, Van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. Vol. 1. CRC press; 2016.
27. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 May 15;21(1):123–35.
28. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 May 15;21(1):137–46.
29. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of

normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 May 15;21(1):109–22.

30. Alexander MA, Brooks WA, Blake SW. Normal tissue complication probability modelling of tissue fibrosis following breast radiotherapy. Phys Med Biol. 2007 Apr;52(7):1831–43.

31. Mukesh MB, Harris E, Collette S, Coles CE, Bartelink H, Wilkinson J, et al. Normal tissue complication probability (NTCP) parameters for breast fibrosis: pooled results from two randomised trials. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2013 Aug;108(2):293–8.

32. Aoyama H, Westerly DC, Mackie TR, Olivera GH, Bentzen SM, Patel RR, et al. Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Mar 1;64(3):962–7.

33. Yang R, Xu S, Jiang W, Xie C, Wang J. Integral dose in three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy and helical tomotherapy. Clin Oncol R Coll Radiol G B. 2009 Nov;21(9):706–12.

34. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, Diallo I, Samand A, Hawkins M, et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 1;70(3):908–15.

35. Netter's Atlas of Human Embryology [Internet]. [cited 2017 Sep 17]. Available from: http://www.livres-medicaux.com/netter-s-atlas-of-human-embryology.html

36. Dimeglio A, Canavese F. The growing spine: how spinal deformities influence normal spine and thoracic cage growth. Eur Spine J. 2012 Jan;21(1):64–70.

37. Hogeboom CJ, Grosser SC, Guthrie KA, Thomas PR, D'Angio GJ, Breslow NE. Stature loss following treatment for Wilms tumor. Med Pediatr Oncol. 2001 Feb;36(2):295–304.

38. Padovani L, Huchet A, Claude L, Bernier V, Quetin P, Mahe M, et al. Inter-clinician variability in making dosimetric decisions in pediatric treatment: a balance between efficacy and late effects. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2009 Nov;93(2):372–6.

39. Mitus A, Tefft M, Fellers FX. Long-term follow-up of renal functions of 108 children who underwent nephrectomy for malignant disease. Pediatrics. 1969 Dec;44(6):912–21.

40. Tefft M, Mitus A, Das L, Vawter GF, Filler RM. Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1970 Feb;108(2):365–85.

41. Tefft M. Radiation related toxicities in National Wilms' Tumor Study Number 1. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1977 Jun;2(5-6):455–63.

42. Thomas PR, Tefft M, D'Angio GJ, Norkool P. Acute toxicities associated with radiation in the second National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1988 Nov;6(11):1694–8.

43. Jouglar E, Wagner A, Delpon G, Campion L, Meingan P, Bernier V, et al. Can We Spare the Pancreas and Other Abdominal Organs at Risk? A Comparison of Conformal Radiotherapy, Helical Tomotherapy and Proton Beam Therapy in Pediatric Irradiation. PloS One. 2016;11(10):e0164643.

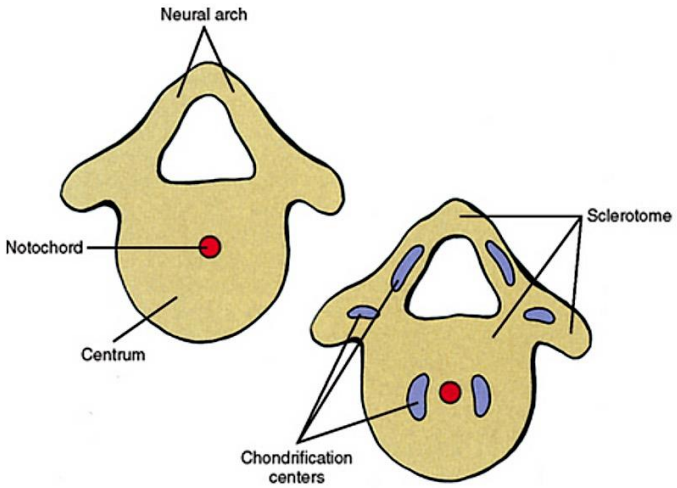
44. Gaze MN, Boterberg T, Dieckmann K, Hörmann M, Gains JE, Sullivan KP, et al. Results of a quality assurance review of external beam radiation therapy in the International Society of Paediatric Oncology (Europe) Neuroblastoma Group's High-risk Neuroblastoma Trial: a SIOPEN study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jan 1;85(1):170–4.

45. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski D, Schreiber S, de Mauroy JC, et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. Scoliosis Spinal Disord. 2018;13:3.

46. Bakkum B, E. Bachop W. Chapter 12. Development of the Spine and Spinal Cord. Clin Anat Spine Spinal Cord ANS. 2013 Feb 1;541–65.

10. Annexes

Annexe 1 : Processus de croissance vertébrale. Vertèbres vues en coupe transverse et sagittale. Les cellules cartilagineuses (en bleu) prennent progressivement la place du sclérotome (en jaune) pendant les premières semaines de vie fœtale, puis la vertèbre va s'ossifier (en violet) de façon centripète à partir des noyaux d'ossification primaires, puis secondaires. D'après Bakkum et Bashop dans *Devlopment of the spine and the spinal cord* (46).



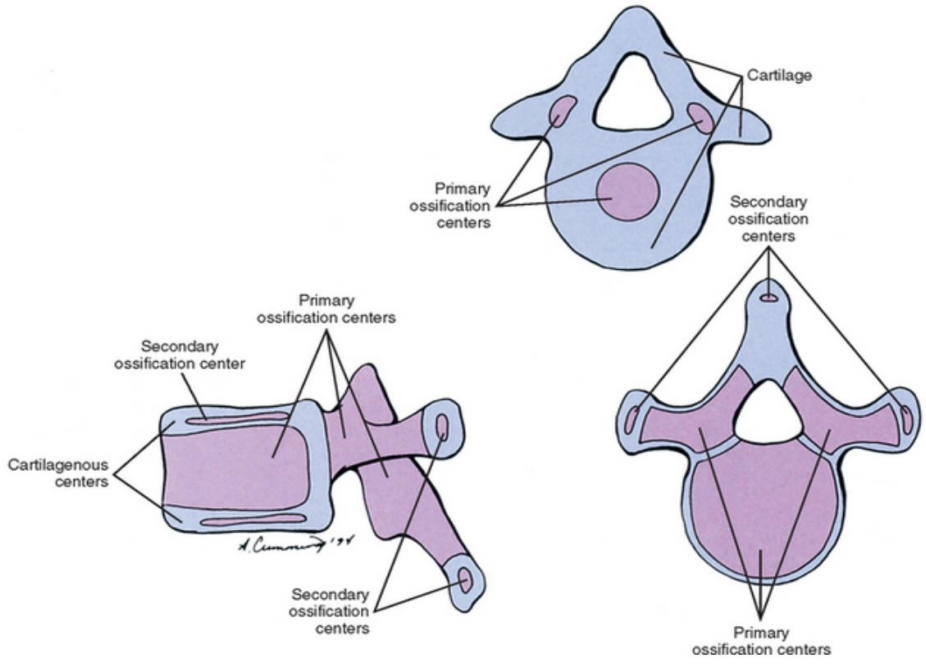
Neural arch : arc neural

Centrum : corps vertébral

Sclerotome : sclérotome

Notochord : notochorde

Chondrification centers : centre de croissance cartilagineuse



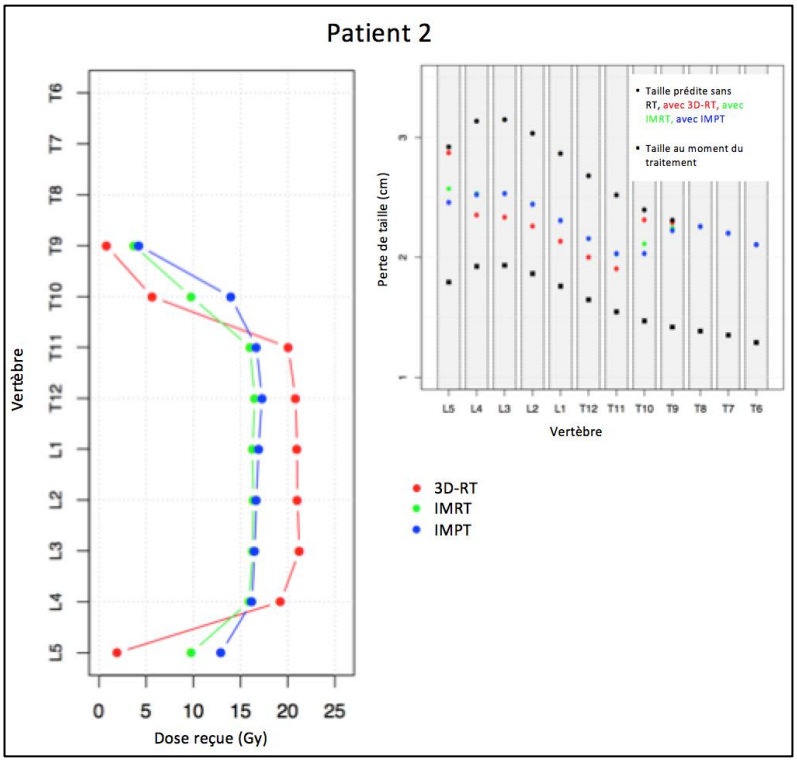
Cartilage : cartilage

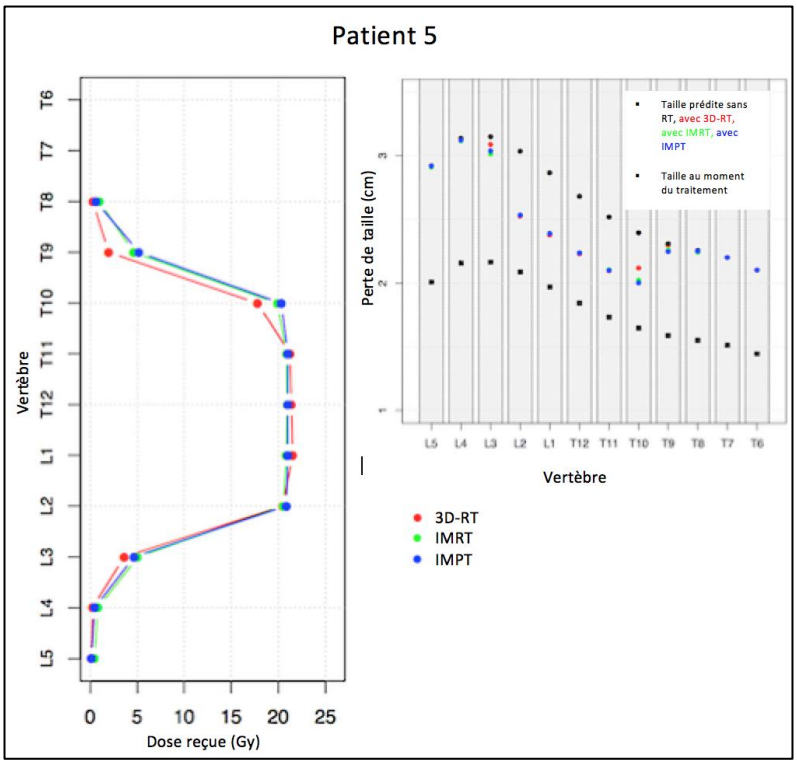
Primary ossification centers : centres ou noyaux d'ossification primaires

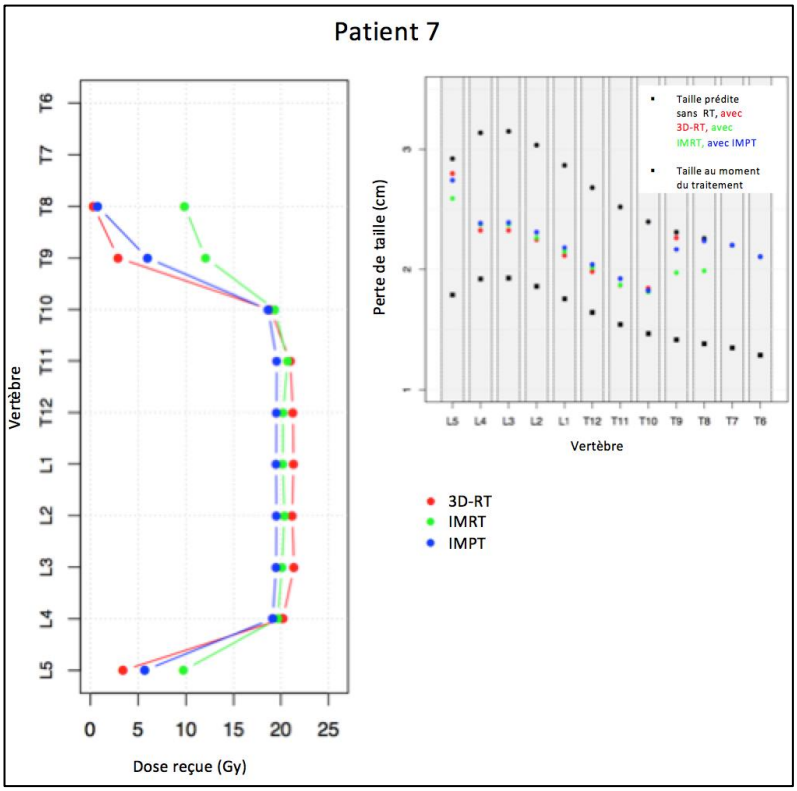
Secondary ossification centers : centres ou noyaux d'ossification secondaires

Cartilagenous centers : zones cartilagineuses

Annexe 2 : Représentation graphique des doses de radiothérapie reçues et des conséquences sur la taille adulte estimées par la modèle prédictif créé, selon les 3 techniques, chez les 3 patients dont les images dosimétriques sont présentées en Figure 1.






Patient 7
Vertèbre
T6
T7
T8
T9
T10
T11
T12
L1
L2
L3
L4
L5
0
5
10
15
20
25
Dose reçue (Gy)
Perte de taille (cm)
Taille prédite sans RT, avec 3D-RT, avec IMRT, avec IMPT
Taille au moment du traitement
L5
L4
L3
L2
L1
T12
T11
T10
T9
T8
T7
T6
Vertèbre
3D-RT
IMRT
IMPT

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse



VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2018

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LECOMTE DUMONT Delphine

TITRE DE LA THESE : Evaluation du rapport bénéfice/risque des nouvelles techniques d'irradiation en photons et protons sur les organes de proximité, la dose intégrale et le rachis en croissance dans le traitement du neuroblastome abdominal de l'enfant.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Introduction: La radiothérapie fait partie du traitement du neuroblastome de haut risque chez l'enfant. Les risques de second cancer et de séquelles tardives, notamment sur le rachis en croissance, sont les problèmes qui doivent guider le choix de la technique. La modulation d'intensité permet de mieux conformer la dose à la forme tumorale. La protonthérapie offre un avantage balistique dont l'impact reste à évaluer. Le but de notre étude était de comparer le ratio bénéfice-risque de 3 techniques: la radiothérapie conformationnelle 3D (3D-RT), la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) et la protonthérapie par "pencil beam scanning" (IMPT). Matériel et méthode : Sept patients consécutifs traités pour un neuroblastome abdominal par tomothérapie (IMRT) ont été inclus. L'analyse a pris en compte les doses reçues par les organes à risques, y compris les vertèbres, la probabilité de complications dans les tissus sains (NTCP) calculée à partir de données radiobiologiques de l'adulte, la dose intégrale associée aux volumes recevant des faibles doses, et l'application d'un modèle prédictif de séquelles de croissance tiré d'une revue de la littérature. Résultats : Trois des 5 paramètres évalués étaient en faveur de la protonthérapie : les doses reçues aux organes à risques, l'estimation du risque de second cancer, et la NTCP. Concernant le rachis, le gradient de dose latéral moyen était moins bon en IMPT, mais restait globalement faible par les 3 techniques (<1Gy). La perte staturale estimée par le modèle prédictif était équivalente entre les 3 techniques. Conclusion: Sous réserve des limites de notre étude, l'IMPT semble offrir le meilleur ratio bénéfice-risque.

MOTS-CLES : Radiothérapie, Protonthérapie, Neuroblastome, Séquelles, Croissance, Rachis

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Evaluation of the risk-benefit ratio of new techniques of photon and proton radiotherapy on organs at risk, integral dose and growing spine, in treatment of abdominal neuroblastoma in children.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Background: Radiotherapy is part of adjuvant treatment of high-risk neuroblastoma in children. Second cancer risk and risk of late sequelae, especially on growing spine, are the two main problems in this population, which are critical to choose the right technique of treatment. Intensity modulated radiotherapy offers a better conformation of delivered dose around the tumor. Proton therapy has a ballistic advantage which remains to be evaluated. The aim of the study was to compare in terms of benefit-risk ratio three radiotherapy techniques: conformal 3D radiotherapy (3D-RT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and pencil beam scanning proton therapy (IMPT). Methods: Seven consecutive patients treated at our institution for an abdominal neuroblastoma by helical tomotherapy were included. Analysis was made on: doses received by organs at risk, including vertebrae and intravertebral structures, integral dose, low-doses volumes, normal tissue complication probability calculated from adult radiobiological data, and the application of a predictive model of growth sequelae established from a literature review. Results: Three out of five of the parameters evaluated were in favor of IMPT: doses received to organs at risk, estimation of second cancer risk and NTCP. On growing spine, higher lateral dose gradients were observed by IMPT, but dose gradients were low by all techniques (<1Gy). Same stature loss were predicted by the model for the three techniques. Conclusion: Subject to the limitations of this study, IMPT seems to have the best risk-benefit ratio in treatment of abdominal neuroblastoma in children.

KEY WORDS : Radiotherapy, Proton therapy, Neuroblastoma, Sequelae, Growth, Spine