



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de la prise en charge en 1<sup>e</sup> ligne des pinéaloblastomes localisés et métastatiques chez les patients âgés de moins de 30 ans en France. Place de la radiothérapie.**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2024 à 18h00  
au Pôle Formation  
par **Audrey JORAND**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL**

**Madame la Docteure Sandra RAIMBAULT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur David PASQUIER**

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# SOMMAIRE

<b>AVERTISSEMENT</b> .....	<b>2</b>
<b>PREAMBULE</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>I. Anatomie et physiologie de la glande pinéale</b> .....	<b>8</b>
1) Anatomie et cytologie .....	8
2) Physiologie.....	9
3) Aspects radiologiques.....	10
<b>II. Épidémiologie et nosologie</b> .....	<b>11</b>
1) Les cancers de l'enfant .....	11
2) Les tumeurs cérébrales pédiatriques .....	13
a) Généralités.....	13
b) Les tumeurs embryonnaires cérébrales et les PNET .....	14
c) Les tumeurs de la région pinéale et le pinéaloblastome .....	16
<b>III. Diagnostic et présentation du pinéaloblastome</b> .....	<b>19</b>
1) Clinique .....	19
2) Bilan et début de prise en charge.....	19
<b>IV. Modalités de prise en charge du pinéaloblastome chez les enfants âgés de plus de 3 ans</b> <b>22</b>	
1) Traitement standard français : le protocole PNET HR+5 .....	23
2) Place de la radiothérapie.....	24
<b>V. Modalités de prise en charge du pinéaloblastome chez les enfants âgés de moins de 3 ans</b> .....	<b>26</b>
<b>VI. Enjeux et récives</b> .....	<b>27</b>
1) Pronostic.....	27
2) Toxicités à long terme .....	28
<b>ARTICLE: First-line management of localized and metastatic pinealoblastomas in patients under 30 years of age in France: a retrospective multicenter study.</b> .....	<b>30</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>30</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>31</b>
<b>Material and methods</b> .....	<b>33</b>
<b>Results</b> .....	<b>35</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>44</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>48</b>
<b>Acknowledgments</b> .....	<b>48</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>49</b>
<b>DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>60</b>
<b>I. Analyse des résultats</b> .....	<b>60</b>
1) Population et survie .....	60
a) Impact du type d'irradiation.....	61
b) Stade tumoral .....	64
c) Patients < 3 ans.....	65

2) Toxicités aiguës.....	66
<b>II. Points forts .....</b>	<b>67</b>
<b>III. Points faibles.....</b>	<b>67</b>
<b>IV. Perspectives .....</b>	<b>68</b>
1) Techniques d'irradiation.....	68
2) Impact de la biologie moléculaire et adaptation thérapeutique .....	69
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>72</b>

## PREAMBULE

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C.

## LISTE DES ABREVIATIONS

### Anglais :

CI : confidence interval  
CSI : craniospinal irradiation  
CTV : clinical target volume  
MD : missing data  
PB : pinealoblastoma  
PTV : planning target volume  
PNET : primitive neuroectodermal tumors

### Françaises :

aFP : alpha-foeto-protéine  
AJA : adolescents et jeunes adultes  
ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française  
ATRT : tumeur tératoïde rhabdoïde atypique  
AVC : accident vasculaire cérébral  
CT : chimiothérapie  
CSP : cellules souches périphériques  
DM : données manquantes  
DVE : dérivation ventriculaire externe  
DVP : dérivation ventriculo-péritonéale  
ETMR : tumeur embryonnaire avec rosettes multicouches  
Gy : Gray  
HART : radiothérapie hyperfractionnée accélérée  
HFRT : radiothérapie hyperfractionnée  
HCG : hormone gonadotrophine chorionique humaine  
HTIC : hypertension intracrânienne  
IC : intervalle de confiance  
ICS : irradiation cranio-spinale  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
LCR : liquide céphalo-rachidien  
MB : médulloblastome  
mm : millimètres  
OAR : organes à risque  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PB : pinéaloblastome  
PC : pinéalocytome  
PL : ponction lombaire  
PNET : tumeur neuroectodermique primitive  
RB : rétinoblastome  
RNCE : Registre National des Cancers de l'Enfant  
RT : radiothérapie  
TPP : tumeurs du parenchyme pinéal  
V3 : 3<sup>e</sup> ventricule

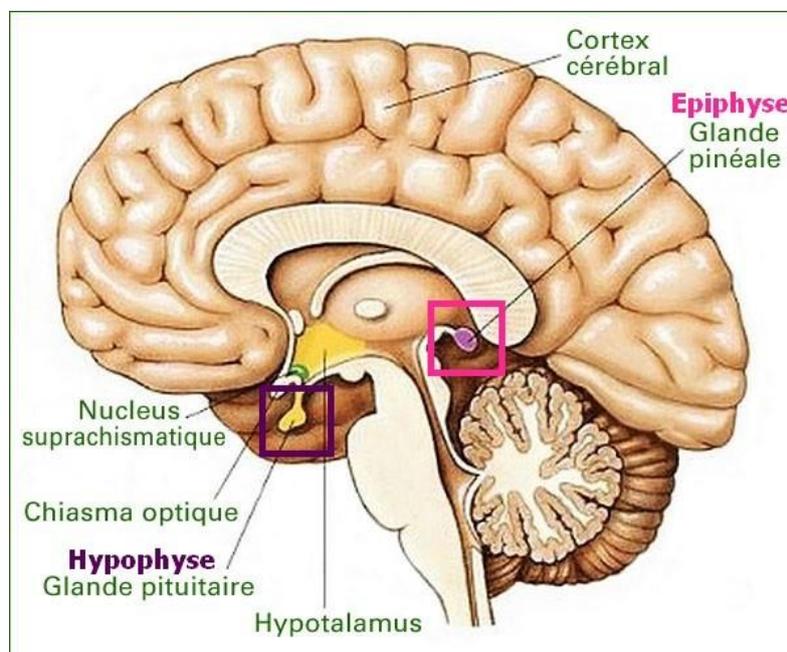
# INTRODUCTION

## I. Anatomie et physiologie de la glande pinéale

### 1) Anatomie et cytologie

La glande pinéale, également connue sous le nom d'épiphyse, est une petite glande endocrine en forme de pomme de pin d'environ 8 mm de longueur, située dans le cerveau. Cet organe impair tient son nom du mot latin « *pinealis* », *pinea* signifiant pomme de pin(1) .

Elle se trouve dans le centre du cerveau, entre les deux hémisphères cérébraux, dans l'épithalamus, qui est situé à la partie dorsale du diencéphale. Elle est positionnée en arrière du troisième ventricule, entre les deux thalamus, au-dessus des colliculi supérieurs, et derrière la stria medullaris.



**Figure 1.** La position de la glande pinéale dans le cerveau.

Elle croit en volume jusqu'à l'âge d'un à deux ans, puis se stabilise, pour ré-augmenter à partir de la puberté(2). A l'âge adulte, il se produit souvent une calcification de l'épiphyse (appelée *Corpora arenacea* ou sable cérébral), associée à une baisse de ses fonctions(3,4).

La glande pinéale est vascularisée par plusieurs artères(1). L'artère choroïdienne postérieure est la principale artère. Elle provient de l'artère cérébrale postérieure, branche du tronc basilaire, et traverse la tente du cervelet pour atteindre la glande pinéale. L'artère pinéale participe également à la vascularisation. Elle provient généralement de branches de l'artère cérébrale postérieure ou de l'artère cérébrale moyenne.

La glande pinéale est majoritairement constituée de cellules parenchymateuses, les pinéalocytes (ou pinéocytes), dont le rôle est de produire et sécréter la mélatonine. Il existe également quatre autres types cellulaires : les cellules interstitielles, les phagocytes périvasculaires, les neurones pinéaux et les neurones peptidergiques(1,5).

## 2) Physiologie

Bien que petite, la glande pinéale joue un rôle crucial dans la régulation de divers processus physiologiques et neuroendocriniens, ainsi que dans le contrôle des cycles de sommeil et de veille. Sa principale fonction est la production de mélatonine, une hormone qui régule le rythme circadien du corps.

La production de mélatonine par la glande pinéale est influencée par la lumière. En présence de lumière, la production de mélatonine est inhibée, ce qui favorise l'éveil et l'activité. En revanche, lorsque la lumière diminue, comme la nuit, la production de mélatonine augmente, ce qui signale au corps qu'il est temps de se préparer au sommeil.

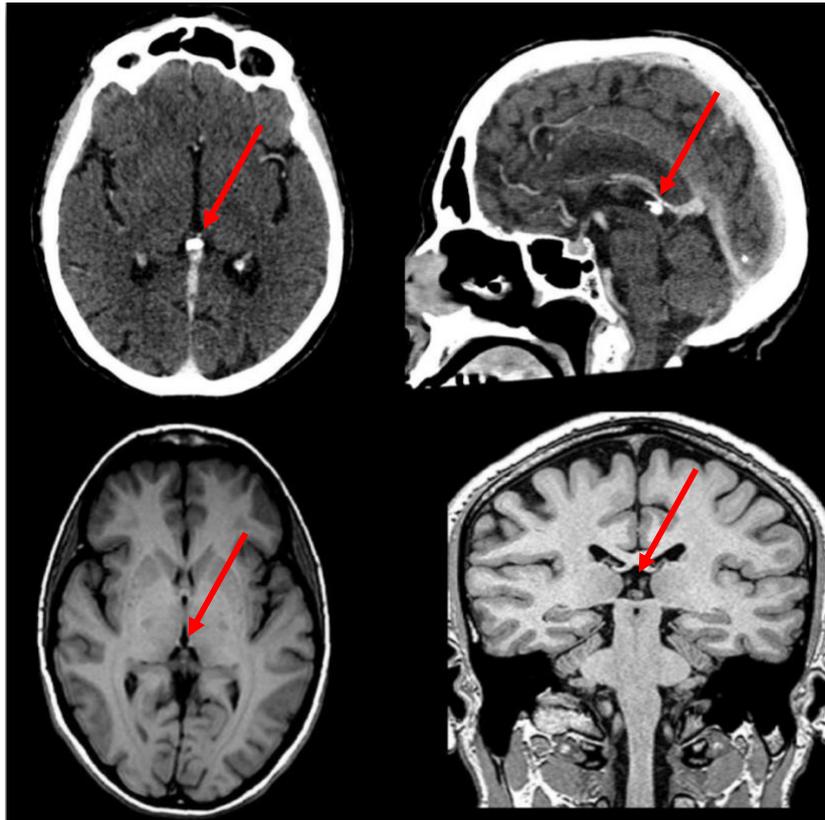
La glande pinéale ne capte pas directement la lumière. Elle reçoit des signaux lumineux via un processus indirect, une voie polyneuronal, impliquant la rétine de l'œil, le noyau suprachiasmatique, l'hypothalamus, le tronc cérébral et les fibres nerveuses sympathiques provenant du ganglion cervical supérieur(1).

Outre sa fonction dans la régulation du sommeil, la glande pinéale est également impliquée dans d'autres processus physiologiques, notamment la régulation de la puberté et des cycles menstruels par un effet anti-gonadotrope, bien que ces mécanismes ne soient pas encore entièrement compris. Certaines études suggèrent également que l'épiphyse pourrait avoir une implication dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété(1,6).

### 3) Aspects radiologiques

Le glande pinéale se repère au scanner par la présence de calcifications.

En IRM, l'épiphyse est généralement hyper-intense sur les séquences T1, T2 et T2 flair et se réhausse après injection intraveineuse de produit de contraste(7).



**Figure 2.** Aspects radiologique de l'épiphyse  
*De gauche à droite, de haut en bas : TDM non injecté coupe axiale ; TDM non injecté coupe sagittale ; IRM T1 coupe axiale ; IRM T1 coupe coronale*

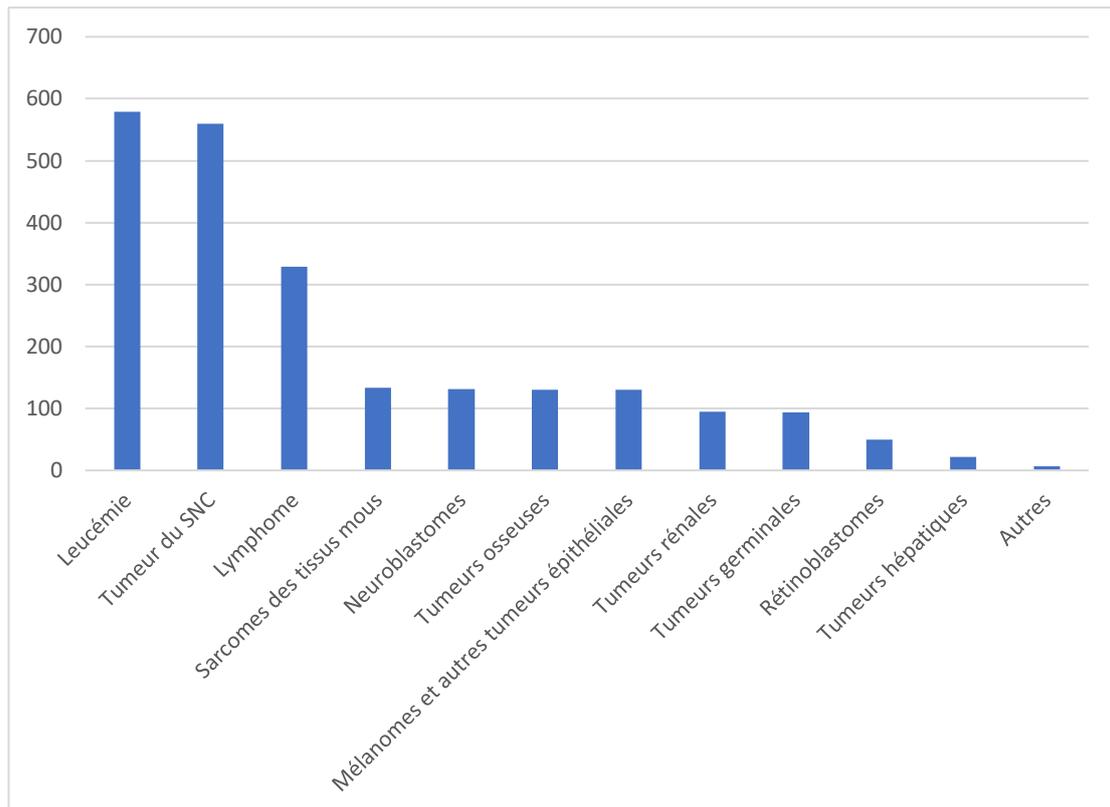
## II. Épidémiologie et nosologie

### 1) Les cancers de l'enfant

Les cancers de l'enfant sont rares par rapport à ceux chez les adultes, mais ils représentent une préoccupation importante en matière de santé publique.

En France, on estime qu'environ 2 500 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année chez les enfants de moins de 15 ans, dont la moitié sont âgés de moins de 5 ans, et 700 nouveaux cas sont diagnostiqués chez les adolescents de 15 à 18 ans. Cela représente environ 1% de tous les cancers diagnostiqués chaque année dans le pays. On note une légère prédominance masculine (sex ratio=1,2)(8–10).

Les types de cancer les plus courants chez les enfants en France sont les leucémies (principalement les leucémies lymphoblastiques aiguës) et les tumeurs du système nerveux central. Viennent ensuite les lymphomes, les neuroblastomes et les néphroblastomes(9,11,12).



**Figure 3.** Répartition des cancers de l'enfant âgés de moins 18 ans selon le nombre de cas annuel moyen entre 2014 et 2020, selon le RNCE(13).

Certains facteurs environnementaux(14) ou génétiques(15) peuvent jouer un rôle dans le développement de ces cancers, mais la majorité est d'origine sporadique(8).

Les taux de survie pour les enfants atteints de cancer en France se sont considérablement améliorés au fil des années grâce aux avancées dans le diagnostic et le traitement. Leur pronostic est bien meilleur que celui des cancers de l'adulte. Aujourd'hui, environ 80% de ces enfants survivent pendant au moins 5 ans

après le diagnostic. Les cancers représentent la 2<sup>e</sup> cause de mortalité chez les patients âgés de 1 à 14 ans, avec 400 décès par an, soit 20% des décès(10,16).

## 2) Les tumeurs cérébrales pédiatriques

### a) Généralités

Les tumeurs cérébrales pédiatriques représentent environ 20 à 30% de tous les cancers pédiatriques en France, il s'agit du 2<sup>e</sup> type de cancer le plus fréquent chez l'enfant. Chaque année, environ 500 nouveaux cas de tumeurs cérébrales sont diagnostiqués chez les enfants de moins de 15 ans en France. La prévalence des tumeurs cérébrales chez les enfants est estimée à environ 2 à 4 cas pour 100 000 enfants(17).

Les tumeurs cérébrales pédiatriques peuvent survenir à tout âge chez les enfants, mais elles sont plus fréquentes chez les plus jeunes, avec un pic de fréquence entre 0 et 4 ans. Leur incidence semble ensuite diminuer avec l'âge(17,18). Les garçons semblent être légèrement plus touchés que les filles(18) (sex-ratio = 1,2/1), bien que cela puisse varier selon le type de tumeur.

Il existe une grande variété de types histologiques de tumeurs cérébrales pédiatriques, comme les tumeurs gliales, les tumeurs embryonnaires, les tumeurs germinales. On décompte à l'heure actuelle plus d'une trentaine d'entités distinctes, la plus fréquente étant la tumeur gliale de bas et de haut grade. Ces différentes entités sont regroupées dans la classification des tumeurs cérébrales selon l'OMS, la dernière mise à jour ayant été publiée en 2021(19). Cette classification catégorise les tumeurs cérébrales en fonction de leur aspect histologique et de leurs caractéristiques moléculaires, telles que les mutations génétiques et les anomalies chromosomiques, permettant alors une approche intégrée. Ces caractéristiques

moléculaires peuvent avoir des implications importantes pour le diagnostic, le traitement et le pronostic des patients. Cette classification est donc essentielle pour guider le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de tumeurs cérébrales.

Concernant la prise en charge, le traitement des tumeurs cérébrales chez les enfants en France est généralement régi par des protocoles nationaux ou internationaux. Ils impliquent souvent une équipe multidisciplinaire comprenant des neurochirurgiens, des oncologues-pédiatres, des oncologues-radiothérapeutes, d'autres spécialistes, ainsi que les équipes paramédicales.

Les taux de survie pour les enfants atteints de tumeurs cérébrales en France ont augmenté au fil des années. Cependant, les résultats varient en fonction du type tumoral, du stade, de la réponse aux traitements et d'autres facteurs individuels. Les tumeurs cérébrales restent la 1<sup>e</sup> cause de mortalité et morbidité par cancer chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (AJA), avec moins de 50% de survie à 5 ans(18).

#### *b) Les tumeurs embryonnaires cérébrales et les PNET*

Les tumeurs embryonnaires cérébrales représentent un ensemble de tumeurs, regroupant plusieurs entités. Elles représentent 40% des tumeurs cérébrales de l'enfant(18). Elles se développent dans le cerveau ou dans le système nerveux central à partir des cellules embryonnaires.

Les PNET constituent un groupe hétérogène de rares tumeurs embryonnaires, développées à partir de la crête neurale et du neuroectoderme, rencontrées essentiellement chez l'enfant. Elles représentent 2-3% des tumeurs cérébrales pédiatriques(20,21), la plupart survenant avant l'âge de 5 ans(21,22).

Cette dénomination est toutefois actuellement controversée(23–26). Le terme de PNET a été introduit pour la première fois en 1973 par Hart et Eale. Il a été utilisé pour décrire des tumeurs neuroépithéliales primitives indifférenciées, présentant des similarités histologiques au médulloblastome, mais se situant dans la région supratentorielle(27). En 1983, Rorke(28) suggéra d'étendre le terme de PNET aux tumeurs composées principalement de cellules primitives peu différenciées, peu importe leur localisation, en considérant que les PNET partageaient une population cellulaire d'origine commune et que leur évolution néoplasique amenait à des tumeurs de morphologie et de biologie similaires. Les PNET regroupaient alors le médulloblastome (MB), l'épendymome, le neuroblastome et le pinéaloblastome (PB). Cependant, l'OMS préférait définir les PNET comme des tumeurs impossibles à distinguer des médulloblastomes, mais situées à d'autres sites du système nerveux central que la fosse postérieure(23).

A l'heure actuelle, le terme de PNET tend à disparaître au profit de celui de tumeurs embryonnaires supratentorielles, présentant des caractéristiques communes, notamment leur rareté, leur survenue à un âge jeune et leur mauvais pronostic. Parmi celles-ci se trouvent les ATRT, les ETMR ou encore les pinéaloblastomes (PB)(25). Il est aujourd'hui bien connu que ces tumeurs présentent de nombreuses différences biologiques avec les médulloblastomes, en faisant alors des entités distinctes, et dont la réponse aux traitements semble différente (29–34).

Le pronostic des tumeurs embryonnaires supratentorielles dépend alors de plusieurs facteurs, notamment le type spécifique de tumeur, la localisation, le stade, l'âge du patient au diagnostic, ainsi que la réponse au traitement. La survie globale est généralement inférieure à 50% à 5 ans.

Embryonal tumors
Medulloblastoma
Medulloblastomas, molecularly defined
Medulloblastoma, WNT-activated
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -wildtype
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -mutant
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH
Medulloblastomas, histologically defined
Other CNS embryonal tumors
Atypical teratoid/rhabdoid tumor
<i>Cribiform neuroepithelial tumor</i>
Embryonal tumor with multilayered rosettes
CNS neuroblastoma, <i>FOXR2</i> -activated
CNS tumor with <i>BCOR</i> internal tandem duplication
CNS embryonal tumor

**Figure 4.** Classification WHO 2021 des tumeurs cérébrales embryonnaires, issue de 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics(19)

c) *Les tumeurs de la région pinéale et le pinéaloblastome*

Les tumeurs de la région pinéale sont rares et représentent 2 à 8% des tumeurs cérébrales pédiatriques(35,36).

Elles comprennent essentiellement trois groupes histologiques(37) : les tumeurs du parenchyme pinéal ou TPP, représentant 25 à 30 % ; les tumeurs gliales qui représentent 25 % des tumeurs de la région pinéale ; et les tumeurs germinales malignes, correspondant à 30 % des tumeurs pinéales(35,36).

Les TPP comprennent plusieurs types de tumeurs, séparés en quatre grades histologiques selon la classification WHO(19). Les PB appartiennent au grade IV de cette classification, le 1<sup>e</sup> correspondant aux pinéalcytomes, et les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> aux TPP de différenciation intermédiaire. Il existe également les tumeurs papillaires et les tumeurs myxoïdes desmoplastiques, de grade indéfini.

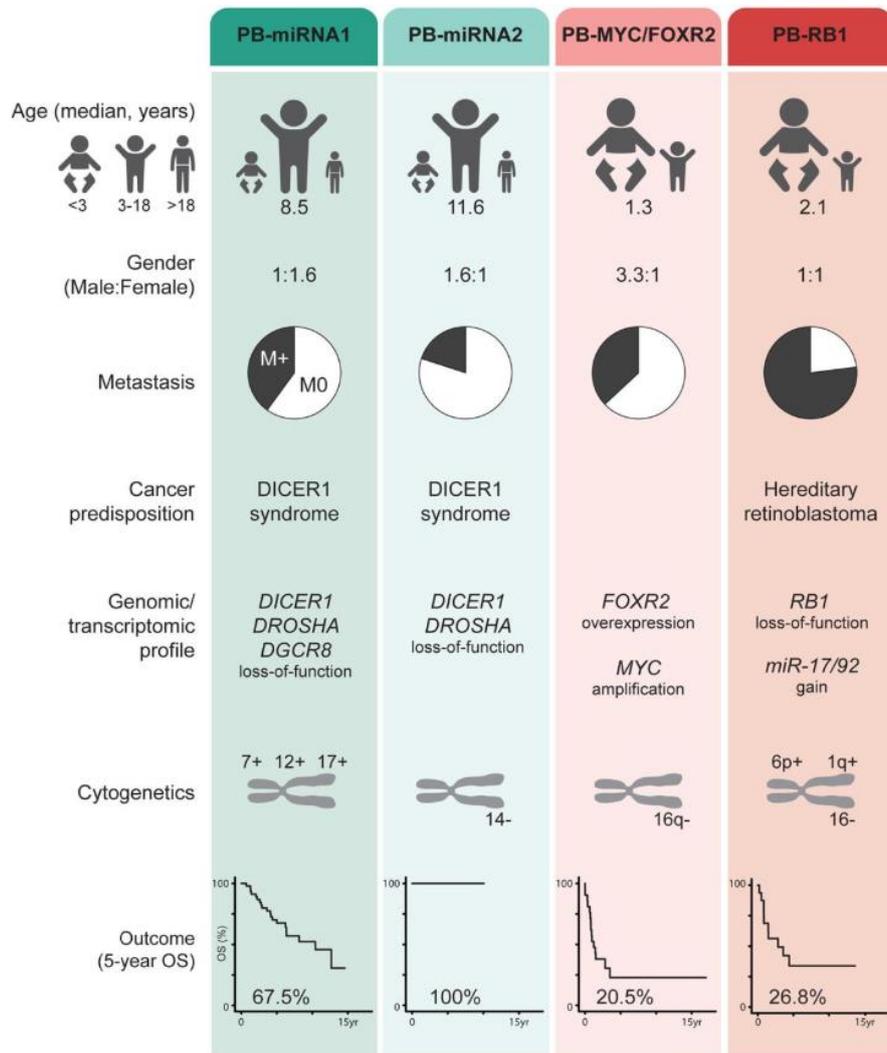
Pineal tumors
Pineocytoma
Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation
Pineoblastoma
Papillary tumor of the pineal region
Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region, <i>SMARCB1</i> -mutant

**Figure 5.** Classification WHO 2021 des tumeurs pinéales, issue de 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics(19)

Les PB représentent moins de 1% de toutes les tumeurs cérébrales pédiatriques(38) et 25 à 50% des TPP(39,40). Selon The European Society for Paediatric Oncology, leur incidence chez l'enfant est estimée à 6 sur 1 000 000 par an(41).

Bien que ces tumeurs puissent survenir à tout âge, elles se retrouvent fréquemment chez les jeunes enfants, au cours des deux premières décennies(39,42).

Les PB sont des tumeurs très agressives, dont le pronostic varie d'un patient à l'autre, dépendant de nombreux facteurs. Certains semblent importants, tels que l'âge au diagnostic(39,43–45), la taille tumorale(46) et la présence de symptômes au diagnostic(44), le statut métastatique(43), la qualité de l'exérèse initiale(44,46,47), le type de traitement de 1<sup>e</sup> ligne(41), ainsi que différents sous-groupes moléculaires récemment décrits. Les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> groupes représentent les PB avec altérations des ARNmi des gènes DICER1, DROSHA et DGCR8 et sont considérés comme de meilleur pronostic ; les groupes RB1 et MYC/FOX-R2 touchent généralement des enfants plus jeunes et sont de plus mauvais pronostic(19,48–50).



**Figure 6.** Schéma résumant les caractéristiques cliniques et moléculaires des sous-groupes de PB(48).

Hormis ces anomalies moléculaires, les causes du PB sont généralement inconnues. Sur le plan génétique, le PB peut se rencontrer dans le cadre d'un rétinoblastome (RB) héréditaire ou sporadique. Le RB trilatéral correspond en effet à l'association d'un PB avec un RB bilatéral(51). Le PB peut également être observé dans un contexte de syndrome DICER1(52), syndrome de prédisposition génétique aux cancers, causé par des mutations génétiques touchant le gène DICER1, et responsable de tumeurs malignes et/ou bénignes rénales, thyroïdiennes, pleurales, cérébrales, ou encore ovariennes.

Exceptionnellement, il a également été décrit quelques rares cas de PB héréditaires(50).

### **III. Diagnostic et présentation du pinéloblastome**

#### **1) Clinique**

Les signes cliniques en rapport avec le PB ne sont pas spécifiques et sont variables selon la taille tumorale et sa propagation au SNC.

Le PB est très souvent responsable d'une hydrocéphalie triventriculaire par obstruction de l'aqueduc de Sylvius causant alors des symptômes d'hypertension intracrânienne (HTIC), associant céphalées, nausées et vomissements, troubles oculomoteurs. Cette HTIC est fréquemment révélatrice du diagnostic(46,53).

Un syndrome de Parinaud peut également se rencontrer, correspondant à une paralysie de la verticalité du regard des deux globes oculaires (avec conservation de l'horizontalité), signant alors une atteinte de la région tectale.

Les troubles endocriniens sont moins fréquents, en rapport avec une compression de l'hypophyse. Il s'agit plus fréquemment d'une puberté précoce ou, plus rarement, d'un diabète insipide ou d'un hypogonadisme. Le PB peut également causer des troubles cérébelleux par extension locale, voir auditif. Plus rarement, une ataxie, des crises d'épilepsie ou des troubles de la conscience peuvent survenir (35,37,39,43,44,54,55).

#### **2) Bilan et début de prise en charge**

Le bilan diagnostique et d'extension devra comprendre une IRM cranio-spinale incluant les culs-de-sac durs, ainsi qu'une ponction lombaire (PL) afin de détecter la présence de cellules malignes dans le LCR. En effet, le PB peut ensemençer la

leptoméninge, situation retrouvée jusqu'à 45% des cas, et donner des métastases tout le long de l'axe neuronal, correspondant à 15% des situations au diagnostic(35,37,40,56).

Le PB se présente à l'imagerie cérébrale comme une grande masse mal définie de la glande pinéale, hyper intense en séquence IRM T2, et prenant le contraste de manière hétérogène. Cette tumeur a une propension à envahir les structures cérébrales adjacentes, contrairement aux autres tumeurs pinéales qui ont tendance à être mieux circonscrites(35).

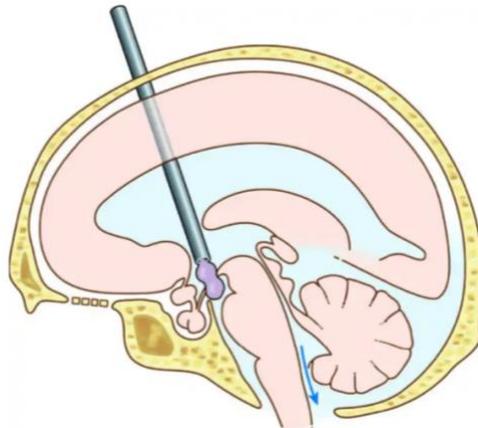
Un fond d'œil peut être requis pour rechercher un œdème papillaire dans le cadre d'une HTIC.

Sur le plan biologique, un bilan endocrinien à la recherche de troubles hypothalamo-hypophysaires sera nécessaire, de même que le dosage dans le sang et le LCR des marqueurs aFP, HCG, béta-HCG dans le but d'éliminer une tumeur germinale maligne(35,37).

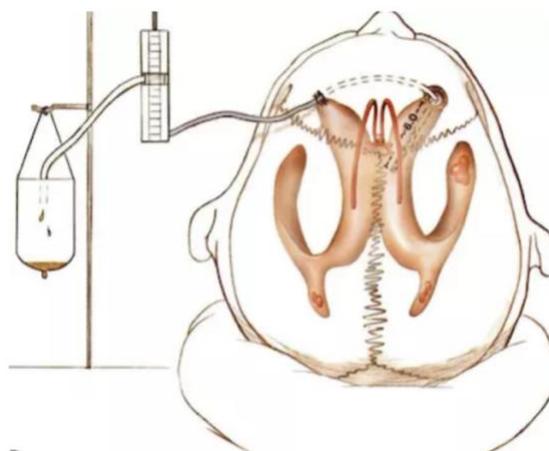
La preuve anatomopathologique sera apportée par la biopsie stéréotaxique ou l'exérèse chirurgicale si celle-ci est faisable(37).

Sur le plan histologique, on note de grandes ressemblances avec les MB et les PNET. Il s'agit de grandes cellules peu ou non différenciées, mal délimitées, présentant peu de cytoplasme, un noyau irrégulier et de larges plages de nécrose, plus ou moins hémorragiques. Il peut exister des rosettes d'Homer Wright. L'index mitotique est souvent élevé(37,50,54).

L'urgence première reste à lever l'obstruction et lutter contre l'hydrocéphalie. La ventriculocisternostomie représente la principale technique, consistant à ouvrir par voie endoscopique le plancher du V3 vers les citernes de la base. Cette méthode permet d'évacuer l'excès de LCR et de restaurer un écoulement normal, sans recourir à la pose d'un drain. Une dérivation ventriculaire externe (DVE), voire une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) sont également possibles(37,43). Il s'agit alors d'un dispositif composé d'un cathéter placé dans un ventricule. Son implantation facilite le drainage de LCR, dirigé vers l'extérieur ou le péritoine.



**Figure 7.** Schéma du principe de la ventriculocisternostomie endoscopique, issu du Référentiel de Neurochirurgie.



**Figure 8.** Schéma du principe de la DVE, issu du Référentiel de Neurochirurgie.

#### **IV. Modalités de prise en charge du pinéaloblastome chez les enfants âgés de plus de 3 ans**

En raison de leur très faible incidence, cette entité est trop peu décrite. Les études menées tendent généralement à regrouper les PB avec d'autres tumeurs neuroectodermiques primitives cérébrales supratentorielles (SPNET) et/ou avec les médulloblastomes. Ainsi, il n'y a actuellement pas de traitement standard.

Les patients atteints d'un PB sont alors souvent pris en charge de manière similaire à ceux souffrants d'un médulloblastome à haut risque en raison de leur ressemblance histologique et de leur infiltration céphalo-rachidienne(37,54), et ce, malgré des différences cytogénétiques et biomoléculaires déjà évoquées par différents auteurs(29,31,32,50,57). En effet, diverses différences d'aberrations chromosomiques ont déjà été constatées. Par exemple, la délétion 17p est une anomalie fréquemment retrouvée dans les médulloblastomes (35-50% des cas), mais pas dans les PNET supratentorielles (29,32) ; la perte de l'extrémité télomérique de 13q semble plus fréquente dans les PNET supratentorielles que dans les médulloblastomes(32).

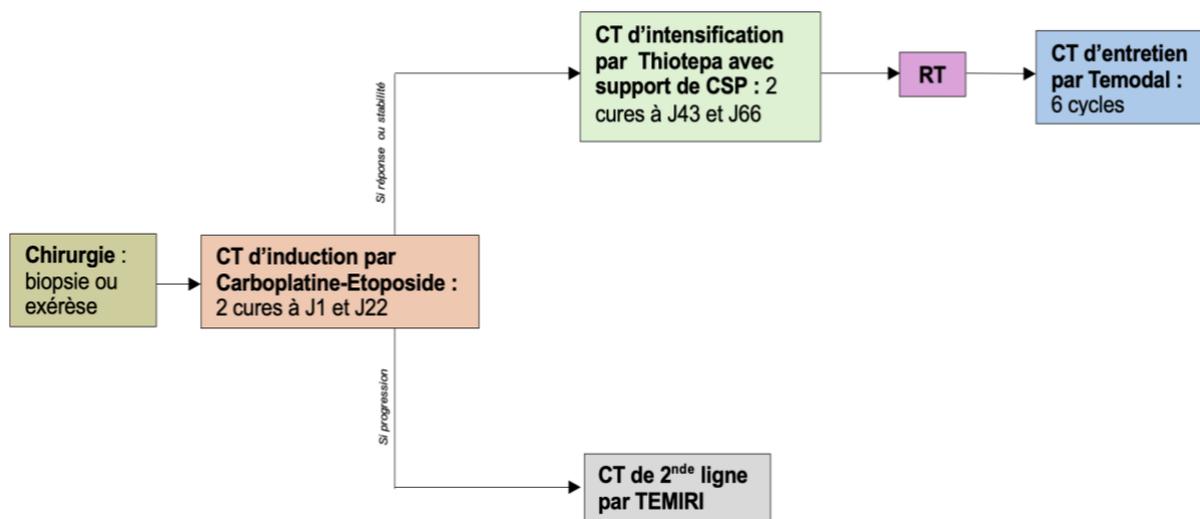
La prise en charge des PB comporte donc souvent une chirurgie, une chimiothérapie et une radiothérapie focale du lit tumoral, plus ou moins associée à une irradiation cranio-spinale (ICS), mais cette dernière reste cependant controversée.

Par ailleurs, il est important de souligner que les jeunes enfants de moins de 3 ans sont souvent isolés des autres patients. Leur prise en charge consiste généralement à retarder la radiothérapie afin d'en réduire les effets secondaires.

## 1) Traitement standard français : le protocole PNET HR+5

Aujourd'hui, en France, les patients de plus de 3 ans atteints d'un PB sont traités selon le protocole PNET HR+5(58), régissant le traitement des tumeurs neuroectodermiques primitives cérébrales de haut risque chez les enfants de plus de 5 ans.

Ce plan de traitement implique une intervention chirurgicale visant à être aussi exhaustive que possible, suivie d'une chimiothérapie conventionnelle par deux cycles de Carboplatine-Etoposide. En cas de réponse au moins partielle, deux cycles de chimiothérapie d'intensification par Thiotepa avec support de cellules souches hématopoïétiques sont administrés. Il est important de noter qu'en cas de résidu tumoral, une exérèse chirurgicale complémentaire devra être envisagée ; celle-ci peut être effectuée soit après les deux cures de chimiothérapie d'induction, soit après les deux cures de chimiothérapie haute dose, dès la récupération hématologique. Ensuite, en l'absence de progression, le traitement par radiothérapie est mis en œuvre, suivi d'une chimiothérapie d'entretien par Témazolomide pendant six cycles, sous réserve de l'absence de toute toxicité hématologique persistante.



**Figure 9.** Schéma de la prise en charge en France des patients âgés de plus de 3-5 ans atteints d'un PB, selon PNET HR+5.

## 2) Place de la radiothérapie

La radiothérapie cérébrale est une modalité de traitement importante dans la prise en charge des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires, y compris les PB. Elle doit débuter au plus tard 45 jours après la dernière cure de chimiothérapie et 150 jours après le diagnostic initial.

Le traitement doit alors être réalisé grâce à un accélérateur linéaire de particules (photons ou protons).

En pratique, la préparation implique d'abord la réalisation d'un scanner injecté lors duquel est confectionné un masque thermoformé de contention, qui permet d'assurer la position la plus reproductible de la tête et des épaules du patient ; un masque abdominal peut également être réalisé pour les patients les plus jeunes. L'IRM préopératoire et/ou postopératoire est aujourd'hui indispensable à toute planification.

Les séquences volumiques 3D doivent être privilégiées, car elles permettent un recalage de meilleure qualité, sans distorsion.

Pour chaque séance de traitement, la position est vérifiée au préalable par double imagerie portale de basse énergie.

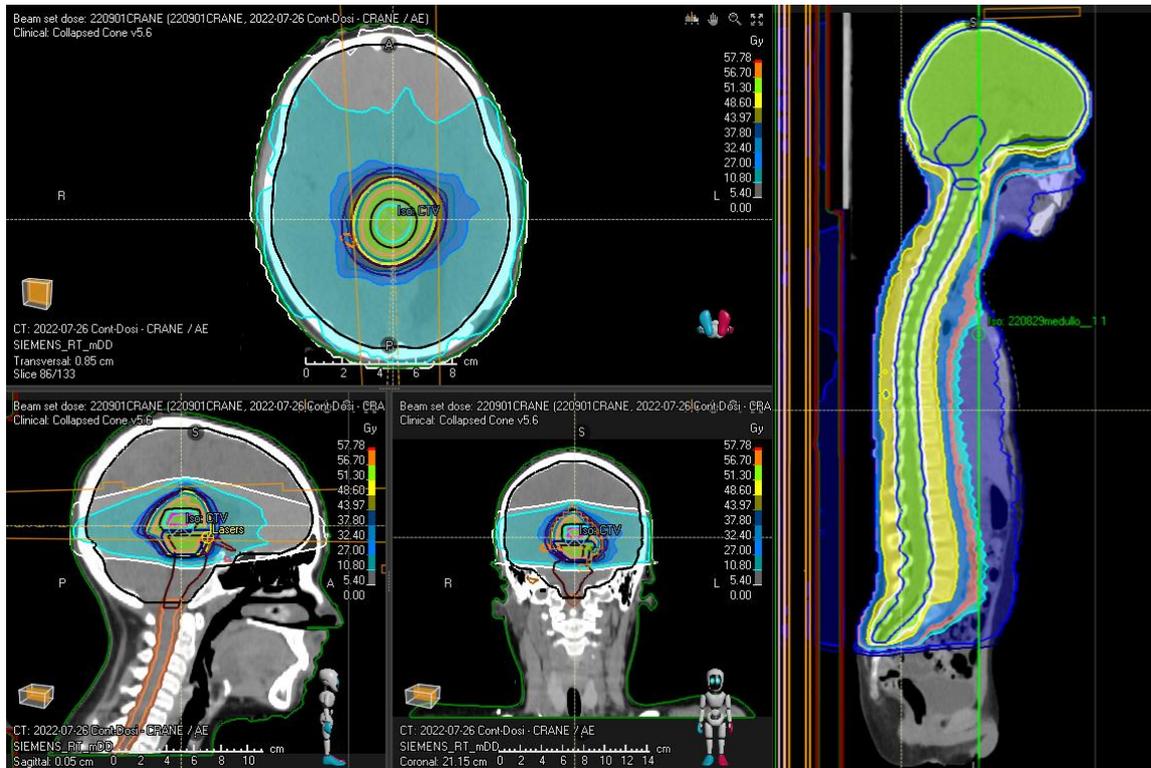
En cas d'irradiation cranio-spinale, l'encéphale dans sa totalité, la moelle épinière et le sac thécal recevront 36 Gy en 1,8 Gy par fraction, 5 séances par semaine.

Le volume tumoral devra être quant à lui recevoir une dose totale de 54 Gy en 1,8 Gy par fraction. Le CTV sera défini comme le lit tumoral après chirurgie, incluant les tissus qui étaient en contact avec la tumeur avant la résection, avec une marge de sécurité de 5 mm.

Le passage des CTV aux PTV se fera par l'addition d'une marge de 5 mm.

Une irradiation focale des métastases (18 Gy d'appoint pour les métastases sustentorielles et en-dessous du cône médullaire ; 9 Gy pour les métastases médullaires

au-dessus du cône médullaire, chacune en 1,8 Gy par fraction), ou encore, en cas de reprise chirurgicale impossible, un boost sur le résidu tumoral (9 Gy en 1,8 Gy par fraction) pourront également s'envisager.



**Figure 10.** Dosimétrie d'une irradiation focale d'un pinéloblastome localisé à gauche, et d'une irradiation crano-spinale dans le cadre d'un pinéloblastome métastatique à droite.

Compte tenu de l'agressivité de cette maladie et de l'importance des rechutes métastatiques, l'ICS a été utilisée comme pilier du régime de traitement le plus appliqué en Europe et aux Etats-Unis pour les enfants plus âgés qui étaient considérés comme pouvant être traités par ICS.

En 2016, Mynarek et al.(41) a publié une étude regroupant 135 patients de moins de 21 ans, atteints d'un PB ou d'une PNET pinéale, diagnostiqués entre 1987 et 2011, en Europe ou aux Etats-Unis. L'objectif de cette étude était d'identifier les critères de

stadification du risque et d'analyser l'effet des différentes composantes du traitement au sein de chaque groupe de risque.

Il a alors été constaté que les approches de radiothérapie restaient très divergentes. Parmi l'ensemble des patients, 46 ont reçu une ICS conventionnelle, avec une dose médiane de 35 Gy (18-45 Gy) à l'axe associée à un boost à une dose médiane de 55 Gy (54-60,8 Gy). 19 patients ont été traités par ICS hyperfractionnée (HFRT), avec une dose médiane de 36 Gy (31,2-47 Gy) et un boost médian à 67,2 Gy (50-72 Gy). 5 patients ont reçu une ICS hyperfractionnée accélérée (HART), tandis que 5 patients ont bénéficié d'une radiothérapie focale seule à une dose de 54 Gy.

En Europe et en France, la place de l'ICS et la dose prescrite restent donc très controversées et font actuellement l'objet de débat dans la prise en charge des PB localisés.

## **V. Modalités de prise en charge du pinéaloblastome chez les enfants âgés de moins de 3 ans**

La définition des très jeunes enfants est très variable selon les pays et les centres. Néanmoins, nous notons que ces patients atteints d'un PB ont un pronostic beaucoup plus sombre que les patients plus âgés(39,43,44), avec une survie globale à 5 ans de seulement 10-15%(59).

La radiothérapie suscite un débat quant à son utilisation dans le plan de traitement de ces très jeunes enfants, en raison des risques de toxicités tardives pouvant avoir un impact significatif, notamment sur la croissance, ainsi que des conséquences neurologiques et cognitives non négligeables à long terme.

La plupart des schémas utilisant l'ICS étaient auparavant ouverts aux enfants à partir de 3 ans au moment du diagnostic (SIOP UK), 4 ans dans l'essai HIT-2000, et 5 ans dans l'essai PNET HR+5. Certaines séries ont inclus des enfants de 18 mois au moment du diagnostic dans les schémas de traitement par ICS(60,61). La dose dans ces essais était de 23,4 Gy en fractionnement conventionnel et de 31,2 Gy en HART, alors que le schéma conventionnel était plutôt une dose de 36 Gy en 20 fractions. La plupart des séries internationales publiées utilisent différentes combinaisons de chimiothérapie, certaines incluant une chimiothérapie ablative de la moelle avec support de cellules souches autologues(62), du Méthotrexate intraventriculaire(38), ou encore une combinaison des deux(63). Cependant, les résultats en terme de survie restent médiocres. Compte tenu du petit nombre de patients, il n'est pas possible de comparer les résultats des différents régimes.

En France, les enfants âgés de moins de 3 ans atteints d'un PB sont traités par une intervention chirurgicale visant à être la plus exhaustive possible, suivie d'une chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches hématopoïétiques. La radiothérapie est alors discutée au cas par cas, prenant en compte l'âge et l'agressivité de la maladie (statut métastatique, biologie moléculaire, réponse aux traitements).

## **VI. Enjeux et récurrences**

### **1) Pronostic**

Malgré un traitement lourd, le pronostic des pinéaloblastomes demeure sombre. La survie globale à 5 ans varie de 10% à 64% et la survie sans progression à 5 ans de 0% à 64% selon les séries, avec des chiffres pouvant aller jusque 100% chez

certain patients avec une maladie localisée(34,36–38,40–42,47,59,64–66). Par exemple, Mynarek et al. retrouvait une survie sans progression et une survie globale à 5 ans respectivement de 72% et 73% chez les patients localisés, et 50% et 55% chez les patients métastatiques, concordant avec les résultats de Cohen et al. qui constatait des chiffres de 72,4% et 82,5% chez les patients localisés, contre 39,2% et 49,8% chez les métastatiques.

Les PB sont des tumeurs rechutant fréquemment à distance, et ce, de manière précoce, dans les 2-3 ans suivants le traitement(54,64), ce qui renforce la question de la place de l'irradiation cranio-spinale, à visée curative ou préventive.

## 2) Toxicités à long terme

Ce traitement intensif vise à améliorer le pronostic du PB, mais il n'est pas sans risque, comportant des toxicités potentielles à long terme qu'il est crucial de prendre en considération.

Par exemple, les chimiothérapies employées comme l'Etoposide (VP16), le Thiotepa ou encore le Témazolomide peuvent être responsables de leucémies aiguës myéloïdes secondaires ou de syndrome myélodysplasique, quelques années après leur utilisation. Bien que moins fréquentes qu'avec le Cisplatine, le Carboplatine possède une toxicité rénale et neurologique. Le Thiotepa peut quant à lui provoquer une encéphalopathie, et plus rarement une insuffisance cardiaque ou une fibrose pulmonaire. L'ensemble de ces chimiothérapies peut être responsable d'une myélosuppression prolongée, et également affecter la fertilité de ces jeunes patients. La radiothérapie cérébrale comporte elle aussi des risques et des effets secondaires potentiels non négligeables à long terme, tant sur le plan cognitif, qu'endocrinien, vasculaire ou néoplasique(18,67,21,68). L'exposition aux rayonnements peut

entraîner des troubles cognitifs affectant la mémoire, l'attention ou les fonctions exécutives ; l'irradiation de l'hypothalamus et de l'hypophyse peut causer des dysfonctionnements hormonaux (troubles de la croissance, hypothyroïdie, retard pubertaire) ; le risque d'AVC semble accru en raison des dommages causés aux vaisseaux sanguins ; le risque de développer des tumeurs secondaires est également un enjeu important(69). L'intervalle entre le traitement du cancer primitif et le diagnostic du cancer secondaire est généralement de 5 à 15 ans, mais ce risque continue d'augmenter après 20 à 30 ans de suivi(70).

L'ICS, du fait des volumes irradiés, augmente également le risque de troubles de la croissance et de toxicités visuelles, auditives, cardiaques, pulmonaires, œsophagiennes, hépatiques, rénales et osseuses(21,68,71–73). Ces risques sont exacerbés par l'utilisation de certaines chimiothérapies.

Nous avons donc mené une étude descriptive, rétrospective, multicentrique et nationale, afin de décrire les différentes prises en charge en 1<sup>e</sup> ligne réalisées en France entre 2009 et 2023 des pinéalo blastomes localisés et métastatiques chez les patients âgés de moins de 30 ans, en particulier le type d'irradiation ( focale seule ou crano-spinale), en documentant les arguments ayant conduit aux décisions thérapeutiques.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient d'évaluer la survie globale et sans progression à partir du diagnostic et en fonction du type de prise en charge, d'évaluer la toxicité des traitements, et d'identifier des facteurs pronostiques du risque de rechute ou de progression.

# **ARTICLE: First-line management of localized and metastatic pinealoblastomas in patients under 30 years of age in France: a retrospective multicenter study.**

## **Abstract**

**Background:** Pinealoblastomas (PBs) are rare and highly aggressive tumors, frequently found in young children. Due to their rarity, no standard treatment has been established. We aimed to describe the first-line management of pinealoblastomas in patients aged under 30 years in France.

**Methods:** This observational retrospective multicenter study included patients diagnosed with localized or metastatic pinealoblastoma between January 2009 and December 2023 who received at least one cycle of carboplatin-etoposide chemotherapy. The primary objective was to describe the different stages of first-line treatment. Secondary objectives included treatment efficacy and safety according to treatment type.

**Results:** Of the 43 patients included, 25 (58.1%) had localized disease. The median follow-up duration was 84.3 months. Surgical excision was performed in 23 patients (53.3%) and 39 (90.7%) underwent intensification chemotherapy. Among the 36 patients who received radiotherapy, craniospinal irradiation was performed in all patients with metastatic disease and only 4 of the 22 patients with localized disease. Maintenance chemotherapy was conducted in 28 patients (65.11%). The 5-year overall and progression-free survival rates were respectively 70% (95% confidence interval: 44.2–85.6%) and 50% (95% confidence interval: 26.8–69.4%) in patients with localized disease; and 70.7% (95% confidence interval: 42.9–86.8%) and 61.9%

(95% confidence interval: 30.8–82.3%) in patients with metastatic disease. Age under 3 years was significantly associated with poorer survival. No significant difference was observed in toxicity between craniospinal irradiation and focal radiotherapy alone, except for grade 3 thrombopenia. No toxicity-related deaths were reported.

**Conclusions:** Most patients with localized disease received only focal radiotherapy as irradiation modality, in accordance with the PNET HR+5 protocol, which differs from practices in other countries. In terms of survival, our results are consistent with those reported in the literature.

**Key words :** pinealoblastoma; children; radiotherapy; craniospinal irradiation

## **Introduction**

Pinealoblastomas (PBs) are rare tumors, accounting for less than 1% of all pediatric brain tumors (38). According to the International Society of Pediatric Oncology, their incidence in children is estimated at 6 per 1,000,000 per year (41). Although these tumors can occur at any age, they are frequently found in young children and during the first two decades of life (39,42).

PBs are highly aggressive tumors, with prognosis depending on numerous factors such as age at diagnosis (39,43–45), tumor size (46), metastatic status (43), quality of initial resection (44,46,47), and molecular subgroups (19,48–50). In Europe and the United States, the reported 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates range from 10% to 64% and from 0% to 64%, respectively, with figures as high as 100% in some patients with localized disease (34,36–38,40–42,47,59,64–66). For example, Mynarek et al. reported 5-years PFS and OS rates at 72% and 73% respectively in patients with localized disease, and 50% and 55% in

metastatic patients, consistent with Cohen et al. who reported rates at 72.4% and 82.5% in patients with localized disease, and 39.2% and 49.8% in patients with metastatic disease. PBs frequently relapse at distant sites, within 2-3 years following treatment (54,64).

Owing to their very low incidence, PBs are underreported. Most studies group these tumors with other supratentorial primitive neuroectodermal tumors (PNETs) and/or medulloblastomas. Consequently, no standard treatment has been established.

Patients with PB are often managed similarly to those with high-risk medulloblastoma due to tumors' histological resemblance and cerebrospinal fluid infiltration (37,54), despite the cytogenetic and biomolecular differences between these two tumor types reported in the literature (29,31,32,50,57). PB management commonly includes surgery, chemotherapy, and focal radiotherapy and/or craniospinal irradiation (CSI). Importantly, treatment strategies often differ for young children under the age of 3–5 years, in whom radiotherapy is typically delayed to reduce side effects.

In France, patients with PB aged 3 years and older are treated according to the PNET HR+5 (58) regimen, which was devised for the treatment of high-risk PNETs in children over 5 years of age. This regimen comprises surgical intervention as exhaustive as possible, followed by two cycles of induction chemotherapy with carboplatin-etoposide and two cycles of intensification chemotherapy with Thiotepa supported by hematopoietic stem cells, radiotherapy, and six cycles of maintenance chemotherapy with Temozolomide. Although widely applied, this treatment regimen remains controversial because of the still poor prognosis and substantial long-term toxicities. Nonetheless, to the best of our knowledge, no recent French studies have evaluated the efficacy and safety of this treatment focusing exclusively on PBs.

Therefore, in this study, we aimed to describe the first-line management of localized and metastatic PBs in patients under 30 years of age in France, with a particular focus on the type of irradiation (focal only or CSI), documenting the reasons behind therapeutic decisions.

## **Material and methods**

### **Study design and population**

In this retrospective, observational, multicenter study, we reviewed data of patients diagnosed with localized or metastatic PB diagnosed between January 2009 and December 2023 in France. Patients aged < 30 years and who received at least one cycle of carboplatin-etoposide chemotherapy as first-line treatment were included in the analysis. Those in whom PB treatment was started with another treatment modality were excluded.

Clinical data, including demographics, primary lesion and treatment characteristics, toxicities, treatment response, and follow-up data, were collected from the electronic medical records. To ensure data completeness, we crosschecked our data with that of the French Association of Neurooncologists and French National Registry of Childhood Cancers, which register all patients with PB.

### **Study objectives**

The primary objective was to describe the first-line treatment regimens and radiotherapy plans for localized and metastatic PBs. Secondary objectives comprised the following: assessing treatment efficacy by estimative OS and PFS rates, overall and by treatment type; exploring the causes of death and the distribution of events; assessing treatment safety through analysis of toxicity types, their incidence during

different treatment stages (intensification chemotherapy, radiotherapy, and maintenance treatment), and the risk for toxicity during maintenance treatment based on the type of therapy received; and identifying prognostic factors for patient survival.

### Statistical analyses

Continuous variables were summarized as mean values with standard deviations or median values with interquartile range, as appropriate. Categorical variables were summarized as frequencies with percentages.

The median follow-up duration was estimated using the reverse Kaplan–Meier method. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier curves for 1-, 2- and 5-years OS and PFS. The cumulative incidence of disease relapse or progression was estimated using the Kalbfleish–Prentice method. We analyzed the distribution of causes of death and types of events considered in PFS.

Treatment safety was analyzed by type of toxicity in different treatment phases (intensification chemotherapy, radiotherapy and maintenance chemotherapy).

Toxicity profiles of different treatment were compared using Chi–square, as follows: focal irradiation only versus CSI, and toxicities during maintenance treatment according to the type of irradiation received (focal only or CSI).

All estimates are presented with their 95% confidence intervals (CIs). All tests were two-sided, and the threshold for statistical significance was set at  $p < 0.05$ . All statistical analyses were performed using STATA software (version 17.0; StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

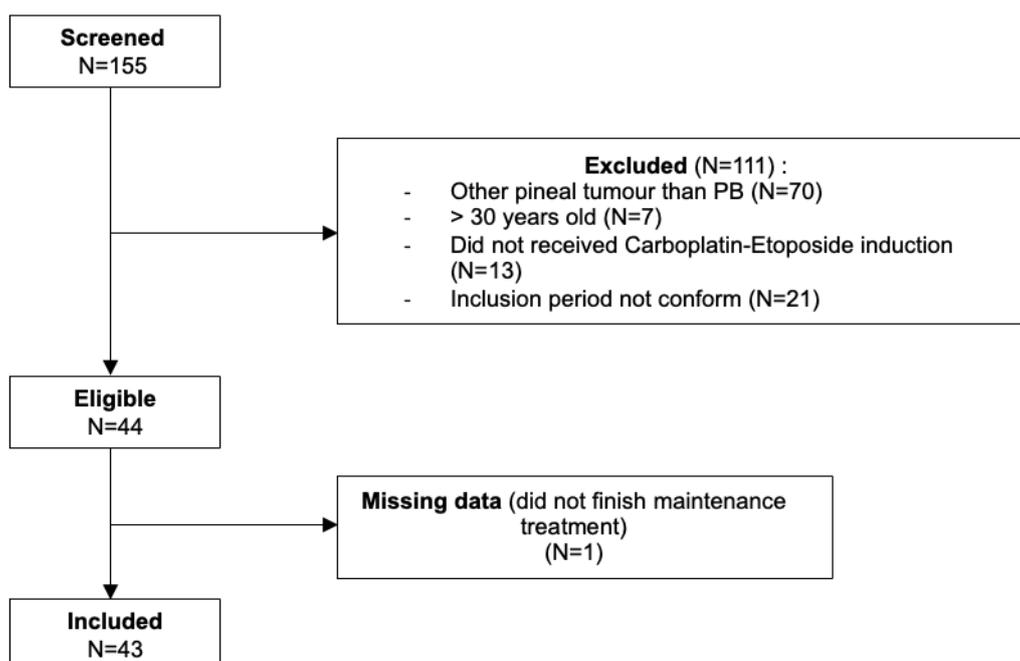
## Ethical considerations

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and relevant the French Regulation (MR004) and was approved by the Oscar Lambret Center Institutional Review Board. Owing to the retrospective study design, written consent was not necessary. However, each participating center was responsible for checking that patients did not object to the use of their clinical data for research purposes. All data were anonymized.

## **Results**

### Patient characteristics

We screened 155 patients from 14 French centers. Among them, 111 patients who did not meet the inclusion criteria were excluded. Additionally, of the 44 patients eligible for inclusion, 1 was excluded because he did not complete the maintenance treatment at collection data time (Figure 1).



**Figure 1.** Study flow chart

The characteristics of the study population are described in Table 1. Among the 43 patients analyzed, 9 were included in the PNET HR+5 study. Twenty-five patients (58.1%) had a localized disease. The median follow-up duration was 84.3 months (range: 47.4–103.5). The median age and primary tumor size at diagnosis were 11 years (range: 0,8–26) and 32mm (range: 20–68), respectively. Anatomopathological centralized review within the RENOCLIP network was performed for 36 (83.7%) patients. Molecular analysis was completed in 18 (43.9%) patients and DICER-1 mutation was found in 5 patients. The tumor molecular group was documented in only 5 patients, 3 had PB-miRNA1 and 2 had PB-miRNA2 tumors.

**Table 1.** Patients characteristics

Characteristics (N = 43)	Localized disease N = 25		Metastatic disease N = 18		Total N = 43	
<b>Sex</b>						
Male	9	36.0%	7	38.9%	16	37.2%
Female	16	64.0%	11	61.1%	27	62.8%
<b>Age at diagnostic</b>	N=2		N=1		N=4	
Median - (Range)	5		8		3	
Mean - SD	11 (0.8 ; 19)		9.5 (1 ; 26)		11 (0.8 ; 26)	
	10.2	5.1	10.3	7.6	10.2	6.2
<b>Group age</b>						
< 3 ans	2	8.0%	4	22.2%	6	14.0%
3 – 15 ans	19	76.0%	10	55.6%	29	67.4%
15 - 25 ans	4	16.0%	3	16.7%	7	16.3%
≥ 25 ans	0	0.0%	1	5.6%	1	2.3%
<b>Lansky score (&lt; 16 ans, MD=9)</b>	13		13		26	
Median - (Range)	100 (60; 100)		90 (40 ; 100)		90 (40 ; 100)	
Mean - SD	89.2	15.0	83.8	20.2	86.5	17.7
<b>Karnofsky score (&gt; 16 ans)</b>	4		4		8	
Median - (Range)	100 (70 ; 100)		100 (80 ; 100)		100 (70 ; 100)	
Mean - SD	92.5	15.0	95.0	10.0	93.8	11.9
<b>OMS equivalence</b>						
0	10		8		18	
1	4		5		9	
2	3		2		5	
3	0		2		2	
<b>Schooling at diagnostic (MD=2)</b>						
Normal	20	83.3%	13	76.5%	33	80.5%
Late < 1an	1	4.2%	1	5.9%	2	4.9%
Unschoolé (age < 3 ans)	3	12.5%	3	17.6%	6	14.6%
<b>History of systemic anticancer treatments</b>						
No	25	100.0%	18	100.0%	43	100%
<b>History of RT</b>						
No	25	100.0%	18	100.0%	43	100%

SD, standard deviation, MD, missing data; RT, radiotherapy

### Treatment characteristics

The distribution of patients according to treatment stage and type is illustrated Figure S1. Surgical excision was performed as initial treatment in 23 (53.5%) patients, while 20 (46.5%) underwent biopsy. Excision was complete in seven (30%) patients.

Among patients with incomplete excision or who initially underwent biopsy, only six underwent surgical revision of the residue. The median time from symptoms onset to first surgery was 30.5 (range: 2–282) days.

All patients received at least two cycles of induction chemotherapy with carboplatin-etoposide. Three patients experienced disease progression after this treatment (two with localized disease and one with metastatic disease). Among those who responded, one patient with metastatic disease patient was subsequently treated per the adult protocol. The remaining 39 patients underwent intensification chemotherapy, and 37 received two cycles. One patient with localized disease and two with metastatic disease experienced progression after Thiotepa therapy; these 3 patients were under 3 years of age.

Thirty-six patients underwent radiotherapy. CSI was administered in all patients with metastatic disease and only 4 of 22 with localized disease; the remaining received focal irradiation only. The dosimetric characteristics of the two irradiation modalities are presented in Table S1. With regard to the irradiation technique, 55.9% of patients received photon therapy as intensity-modulated radiation therapy, 26.5% received proton therapy, 8.8% received both, and 8.8% were irradiated in 3D. The median tumoral bed radiation dose in focal radiotherapy was 54 (range: 54–64,8) Gy, and the median total dose in CSI was 36 (range: 23,4-36) Gy. All treatments were normofractionated to 1,8 Gy per fraction.

Among patients with localized disease, 18 (81.8%) received maintenance chemotherapy with Temodal after radiotherapy. Of the remaining 4 patients, 3 (13.6%) did not receive Temodal (1 due to hematological toxicity and two for unknown reason) and 1 had missing data. Among patients with metastatic disease, 10 (71.4%) received Temodal after CSI; 3 patients did not due to hematological contraindication and 1 did not for unknown reason. The median initial dose of Temodal was 180 (range: 90–300) mg/jour.

Among patients who experienced progression during treatment, management differed depending on centers : patients generally received salvage chemotherapy, sometimes followed by irradiation.

Patients under 3 years of age were also treated according to the PNET HR+5 regimen, sometimes with adapted radiotherapy doses. Six patients were under 3 years of age, the youngest was 9 months old. Two patients had localized disease at diagnosis, had incomplete exeresis and received 2 cycles of induction chemotherapy; then one experienced progression after induction chemotherapy and received 2nd-line chemotherapy and died 7 years after diagnosis without receiving RT; the second one experienced progression after intensification chemotherapy, received 2nd-line chemotherapy, and died without irradiation. Among the 4 patients who were metastatic at diagnosis, none exeresis was complete; they all received induction chemotherapy, intensification chemotherapy, and CSI, and three of them received maintenance chemotherapy. It seems important to point out that two of them experienced progression after intensification chemotherapy and received CSI. One of them progressed after radiotherapy and died at 1 year from initial diagnosis; the other one presented complete response and received maintenance chemotherapy, but died because of metastatic progression 3 years after initial diagnosis. Among the two

others young patients with metastatic disease, one died because of metastatic progression 2.5 years after diagnosis without receiving Temodal; the other one had complete response after maintenance chemotherapy and is still alive.

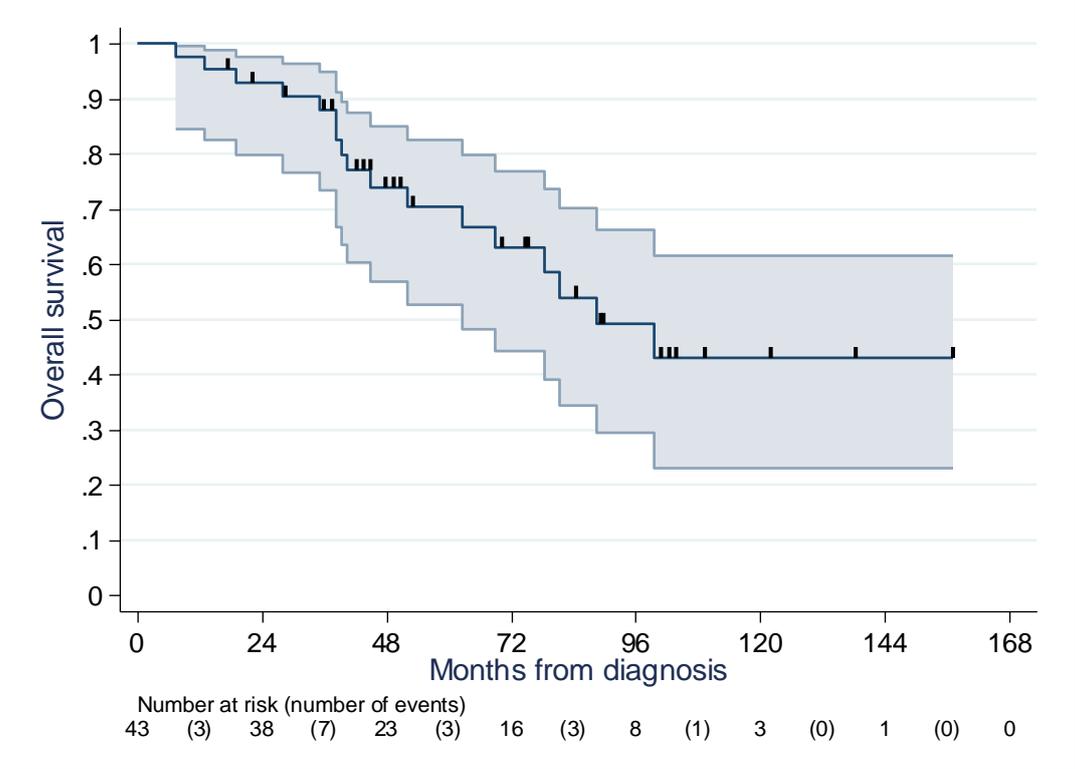
Concerning modality irradiation, one patient received 23.4 Gy in 13 fractions and two patients received 36 Gy in 20 fractions (1 had missing data) on craniospinal axis.

### Efficacy

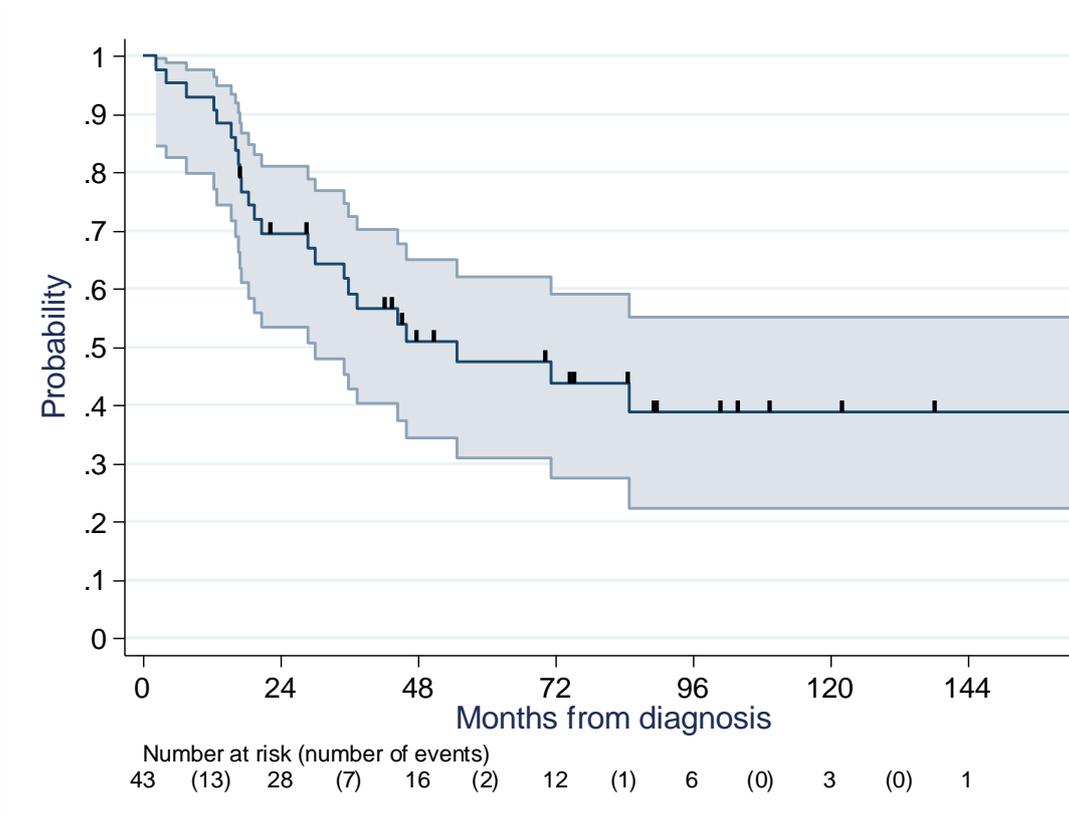
In total, 24 (55.8%) patients experienced disease relapse or died. All relapse were metastatic. All patients who died had a previously documented relapse. Of the 17 (39,5%) deaths events, 8 occurred in patients with localized and 9 in patients with metastatic disease. The cause of death was PB in 15 (88%) patients, whereas in the remaining 2, death occurred due to secondary tumors. One patient without DICER 1 mutation was diagnosed with a glioblastoma in radiotherapy field and one patient with a bone metastasis whose histology was in favor of an neuro-endocrine tumor (DICER 1 status unknown).

In the total population, the median OS and PFS were 88,6 months (95% CI: 62.6–not reached) and 54.8 months (95% CI: 30,2–not reached). The 1-, 2- and 5-year OS rates were 97.7% (95% CI: 84.6–99.7%), 93% (95% CI: 79.8–97.7%) and 70.4% (95% CI: 52.5–82.6%), respectively (Figure 2). The 1-, 2- and 5-year PFS rates were 93% (95% CI: 79.9–97.7%), 69.5% (95% CI: 53.3–81%) and 47.4% (95% CI: 31–62.2%), respectively (Figure 3). The cumulative incidence of progression or relapse was 7% (95% CI: 0.3–20.1%) at 1 year, 30.5% (95% CI: 19-46.7%) at 2 years, and 52.6% (95% CI: 37.8–69%) at 5 years.

Among the 36 patients who received radiotherapy, 19 experienced relapse or died. Disease relapse occurred in the irradiation field in 9 (37.5%), at the field border in 2 (8.3%) and out-of-field in 8 (33.3%) patients.



**Figure 2.** Overall survival (total population)



**Figure 3.** Progression-free survival (total population)

### Safety

Toxicities during intensification chemotherapy, radiotherapy, and maintenance chemotherapy are described in Tables S2, S3, and S4 respectively. No toxicity-related deaths were reported.

In the course of intensification chemotherapy, the most common toxicities were grade 4 leukopenia and neutropenia (97.4%), grade 3 thrombopenia (94.9%), infections (74.4%), and hyperthermia (71.8%). Other common grade  $\geq 2$  toxicities included mucositis, nausea/vomiting, diarrheas and cutaneous side effects (56.4%, 46.2%, 35.9% and 18%, respectively). One patient experienced veno-occlusive disease.

During radiotherapy, grade 3 thrombopenia was significantly more frequent with CSI than with focal radiotherapy alone (52.9% vs 0%;  $p < 0.001$ ). Although the incidence of leukopenia, neutropenia, digestive disorders, and mucositis was higher with CSI

than with focal radiotherapy alone, the differences were not significant. Only one patient had to discontinue radiotherapy for 2 days due to infection.

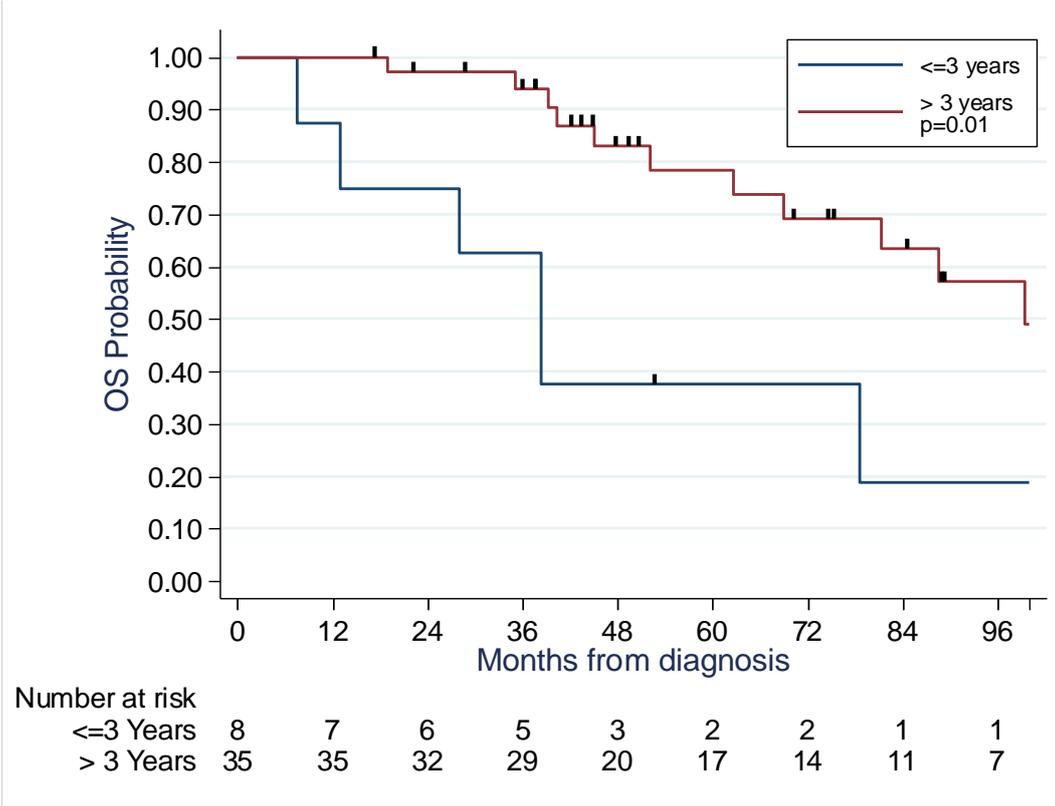
Maintenance chemotherapy with Temodal was well tolerated. The most frequent side effect were grade  $\geq 2$  infections and digestive disorders, occurring in 14.3% and 7.1% of patients, respectively. Only one patient experienced hematological toxicity (thrombocytopenia). We observed no significant difference in toxicities during maintenance chemotherapy according to the radiotherapy received.

### Prognostic factors

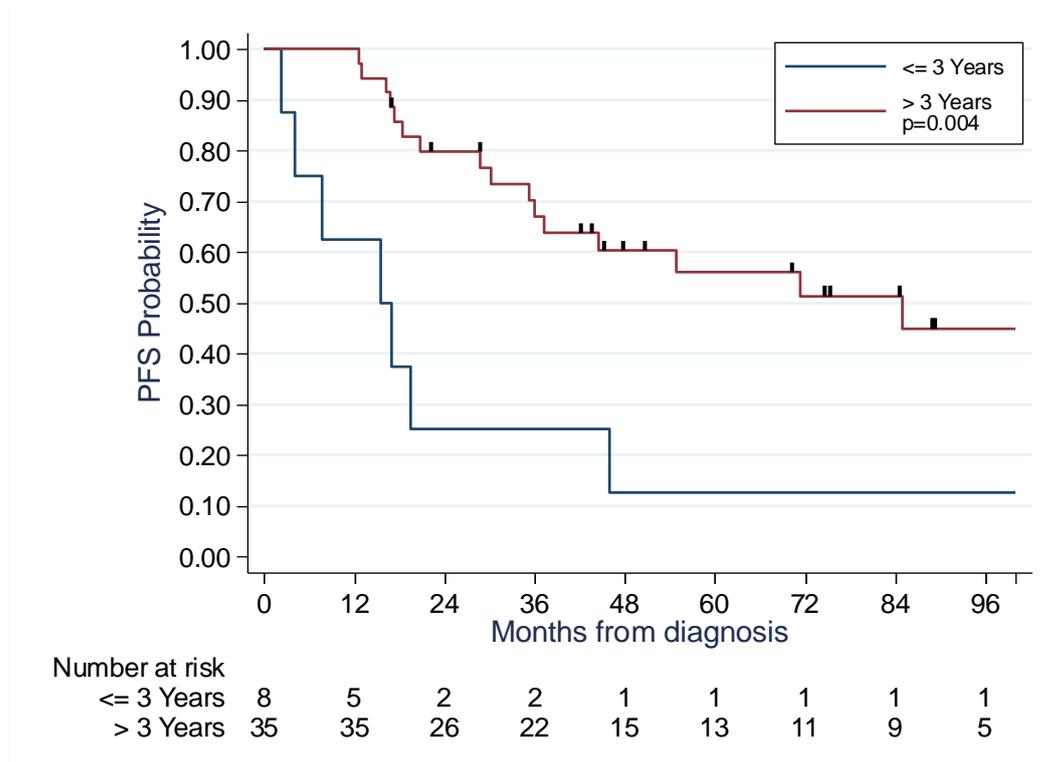
In the univariate Cox models, age under 3 years was significantly associated with poorer OS and PFS. This age group had significantly poorer 5-year OS and PFS compared with older patients (38% and 12% vs. 78% and 56%,  $p=0.01$  and  $p=0.004$ , respectively, Figures 4 and 5).

No significant association was observed between OS or PFS and metastatic status (HR = 1.15 (95% CI: 0.56–3.80),  $p=0.45$  and HR = 0.82 (95% CI: 0.36–1.87),  $p=0.72$ , respectively); the 5-year OS and PFS rates were respectively 70% (95% CI: 44.2–85.6%) and 43.3% (95% CI: 22.5–62.5%) in patients with localized disease, and 70.4% (95% CI: 52.5–82.6%) and 47.4% (95% CI: 31–62.2%) in patients with metastatic disease (Figure S2, S3). The cumulative incidence of progression or relapse was 8% (95% CI: 2.1–28.4%) at 1 year, 36.4% (95% CI: 21–58.7%) at 2 years, and 56.7% (95% CI: 37.5–77.5%) at 5 years in patients with localized disease; 5.6% (95% CI: 0.8–33.4%) at 1 year, 22.2% (95% CI: 9–48.9%) at 2 years, and 46.1% (95% CI: 26.1–71.7%) at 5 years in patients with metastatic disease (Figure S4).

The effect of CSI in localized disease could not be evaluated due to the small number of patients. The 5-year OS was 73.8% (95% CI: 43.7–89.4%) in patients who received only focal irradiation, and 50% (95% CI: 0.6–91%) in patients who received CSI. The 5-year PFS was 48.9% (95% CI: 24.6-69.4%) in patients treated with only focal irradiation; The 2-year PFS was 100% in patients treated with CSI.



**Figure 4.** Overall survival by age (under and over 3 years)



**Figure 5.** Progression-free survival by age (under and over 3 years)

## Discussion

PB management in France is controversial, particularly regarding the role of radiotherapy and different irradiation modalities. In the present study, all patients with metastatic PBs received CSI, whereas most patients with localized PBs received only focal radiotherapy, in accordance with the PNET HR+5 protocol. The 5-year OS and PFS rates were 70.4% and 49%, respectively. Age under 3 years was identified as a poor prognostic factor, while disease metastatic status did not affect survival.

Different irradiation modalities resulted in similar toxicity, except for grade 3 thrombopenia, which was more frequent with CSI.

To the best of our knowledge, this study is the largest French series of PB cases in patients under 30 years of age. Follow-up was generally up to date, with the date of

last visit less than 1 year from the analysis for most patients. There was also a high degree of homogeneity in terms of chemotherapy doses and radiation modalities. Drawing parallels with other studies is challenging because of the limited number of studies focusing exclusively on PB. In terms of OS, our results are consistent with those reported in the literature. However, in our study, the majority of patients with localized disease received only focal radiotherapy as irradiation modality, in accordance with the PNET HR+5 protocol, which differs from practices observed in trials in other countries (41,47). Furthermore, the PFS in our study was poorer than that reported in the HIT 2000 trial (64), raising the question of the role of CSI in patients with localized disease. As only four patients with localized disease in our study received CSI, we could not compare the two irradiation regimens in terms of survival. In prior studies, no significant difference was observed between the CSI and focal radiotherapy groups in terms of PFS and OS, suggesting the possibility of reserving focal radiotherapy for a specific sub-group of patients (41,74).

In our study, the OS and PFS did not differ between patients with localized and metastatic disease. Previous studies have reported inconsistent results regarding the effect of the disease metastatic status on patient survival, with some corroborating (34,41,56,61,66,75,76) and other negating this effect (45,60,65,74). Our results may be explained by the fact that only 7 (28%) of patients with localized disease at diagnosis had undergone complete surgical excision. Molecular biology may also have played a role, but data were available for too few patients to draw any conclusions. Mynarek et al. and Hansford et al. reported that the disease stage impacted survival only in children aged over 3–4 years (41,59). We could not investigate this in our study owing to the small number of patients.

Patients under 3 years of age in our study had significantly poorer OS and PFS than those over 3 years of age, which is in line with the previously reported findings (36,38,41,45). Among the 6 children under 3 years of age in our cohort, 2 did not receive radiotherapy due to disease progression; 4 patients received CSI, 2 at a dose of 36 Gy in 20 fractions and 1 at a lower dose of 23.4 Gy in 13 fractions (1 had missing data). In many trials, radiotherapy was delayed in these young children because of the substantial related toxicities; nonetheless, the results remained poor in terms of survival (36,77–79). Many patients tend to present good response to induction chemotherapy, but present progression during intensification chemotherapy, which is consistent with the results of this study (62). Our results are similar to those reported by Friedrich et al. (38) in the HIT 2000 trial, which systematically included CSI in children under 4 years of age, suggesting the positive impact of CSI in these young patients.

Regarding acute toxicities, the rates in our study were relatively similar to those reported in the literature (56,60,64). Among patient who underwent CSI, 4 (22%) were unable to receive maintenance therapy due to residual hematological toxicity, indicating that in most cases, hematological recovery after radiotherapy, even CSI, was generally good. We did not collect late toxicities, particularly cognitive ones.

Recently, different molecular subgroups have been described in PB: PB-miRNA1, PB-miRNA2, PB-MYC/FOXR2, and PB-RB1. These entities differ significantly not only in terms of demographic and clinical characteristics, but also in terms of OS and PFS. Specifically, PB-MYC/FOXR2 and PB-RB1 tumors tend to have a worse prognosis than the others tumor types (47–49), with reported 5-year PFS and OS rates of 16.7% (95% CI: 7.0–44.4) and 19.2% (95% CI: 7.1–52.2) and 23.8% (95% CI: 10.7-52.8) and 29.8% (95% CI: 14.0-63.6), respectively. The well-documented

impact of age on survival may be due, at least in part, to the different molecular subgroups. Namely, PB-MYC/FOXR2 and PB-RB1 tumors are common in the youngest patients (< 3 years) (48), explaining the major interest of therapeutic intensification and conventional-dose CSI in this age group. These differences in survival may suggest the value of a treatment adapted to the molecular group, in particular, reducing radiation doses to patients with PB-miRNA1/2 tumors. CSI dose reduction has already been proposed by St. Jude Children's Research Hospital. In the SJMB03 trial, high-risk patient (metastatic disease, and/or post-operative residuals > 1.5cm<sup>2</sup>) received CSI at 36 Gy with a boost on the operating bed at 54 Gy, while intermediate-risk patients received CSI at 23.4 Gy combined with a boost. Given the poor prognosis of PBs and the young age of patients, other therapeutic possibilities have also been explored. The literature seems to support the use of proton therapy for pediatric brain tumors, including CSI. The conclusions from various studies suggest an improvement in dosimetric parameters with proton therapy, with lower mean doses to organs at risk compared to with photon therapy. Another advantage of proton therapy is the reduction in low-dose exposure, which consequently reduces the risk for radiation-induced secondary cancers (67,73,80,81). One patient of this study died of a glioblastoma that occurred in irradiation field less than 7 years after the initial phototherapy irradiation (his diagnosis was initially metastatic pinealoblastoma and received CSI at 36 Gy in 20 fractions). Unfortunately, access to protontherapy in France is limited to three centers only, located in Caen, Nice and Orsay, which restricts the selection of patients who can benefit. In our study, only 9 (26.5%) patients have been irradiated by proton therapy, and 3 (8.8%) received CSI by photon therapy and tumor bed boost by proton therapy.

Our study has some limitations inherent to the retrospective design. Comparisons should be interpreted with caution due to the small sample size, which is due to the rarity of the disease, and to missing data. Few molecular biology data could be collected, probably due to the fact that the inclusion period began in 2009 and these techniques were still not widely used in routine practice.

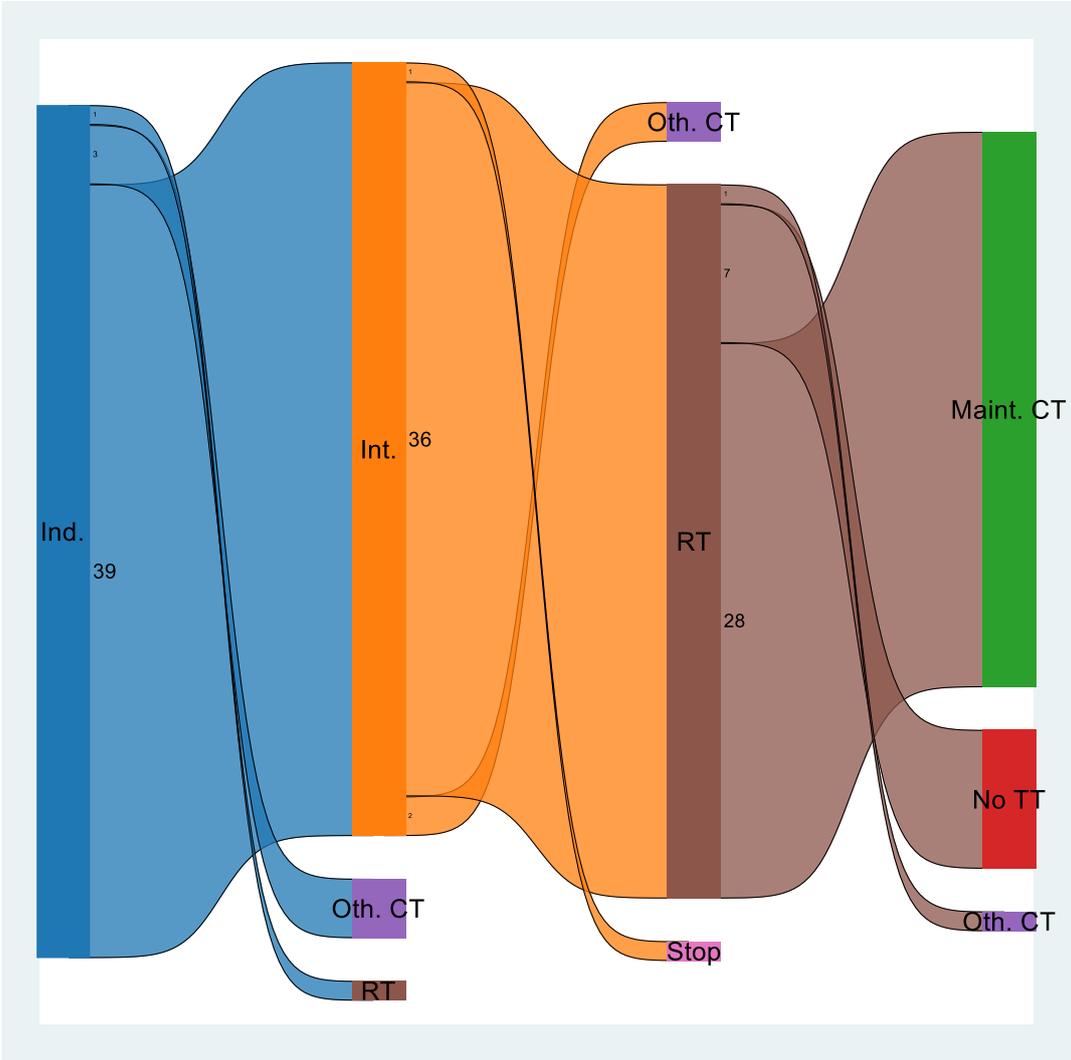
## **Conclusion**

Our results confirm that a multimodal treatment approach is essential for patients with PB. Despite an intensive therapeutic sequence, survival remains poor, particularly in very young children. Further research is required to develop more effective and personalized therapeutic strategies to improve clinical outcomes. Incorporating advances in molecular biology and different prognostic subgroups into the therapeutic decision-making process could enhance treatment stratification. Another challenge lies in reducing side effects in this pediatric population, particularly over the long term. Protontherapy could play an important role, significantly reducing toxicity at non-target organs. European recommendations are currently being drafted to guide the management of this rare disease.

## **Acknowledgments**

The authors wish to thank all participating centers and physicians for their contributions, and Editage ([www.editage.com](http://www.editage.com)) for English language editing.

**ANNEXES**



**Figure S1.** Sankey diagram showing the distribution of patients by treatment phase Ind., induction chemotherapy; Int., intensification chemotherapy; RT, radiotherapy; Maint. CT, maintenance chemotherapy; No TT, monitoring; Oth. CT, other chemotherapy.

**Table S1.** Dosimetric characteristics of the irradiation treatment modalities

Characteristics (N = 36)	Focal radiotherapy N = 18		CSI N = 18		Total N = 36	
<b>Dose on tumoral bed (Gy, MD=1)</b>	N=18		N=17		N=35	
Median - (range)	54.0	(54.0 ; 59.4)	54.0	(54.0 ; 64.8)	54.0	(54.0 ; 64.8)
Mean - SD	54.6	1.7	55.6	3.2	55.1	2.6
<b>Fractions (MD=1)</b>	N=18		N=17		N=35	
Median - (range)	30.0	(30.0 ; 33.0)	30.0	(30.0 ; 36.0)	30.0	(30.0 ; 36.0)
Mean - SD	30.3	1.0	30.7	1.7	30.5	1.4
<b>CTV tumoral volume (cm3)</b>	N=11		N=3		N=14	
Median - (range)	23.9	(5.6 ; 50.9)	24.4	(21.7 ; 32.1)	24.2	(5.6 ; 50.9)
Mean - SD	23.9	12.6	26.1	5.4	24.4	11.3
<b>D50 CTV tumoral (Gy)</b>	N=11		N=3		N=14	
Median - (range)	54.0	(50.1 ; 54.4)	23.5	(18.0 ; 54.0)	54.0	(18.0 ; 54.4)
Mean - SD	53.5	1.2	31.8	19.4	48.9	12.0
<b>D98 CTV tumoral (Gy)</b>	N=7		N=1		N=8	
Median - (range)	52.0	(51.7 ; 53.5)	53.0	(53.0 ; 53.0)	52.5	(51.7 ; 53.5)
Mean - SD	52.4	0.8	53.0		52.5	0.7
<b>D2 CTV tumoral (Gy)</b>	N=7		N=1		N=8	
Median - (range)	55.2	(54.0 ; 56.3)	55.0	(55.0 ; 55.0)	55.1	(54.0 ; 56.3)
Mean - SD	54.9	0.9	55.0		54.9	0.8
<b>PTV tumoral volume (cm3)</b>	N=11		N=3		N=14	
Median - (range)	39.8	(20.5 ; 103.8)	36.0	(34.7 ; 70.3)	39.6	(20.5 ; 103.8)
Mean - SD	54.4	28.8	47.0	20.2	52.8	26.7
<b>D50 PTV tumoral (Gy)</b>	N=11		N=3		N=14	
Median - (range)	54.0	(52.0 ; 54.1)	23.5	(18.0 ; 54.0)	54.0	(18.0 ; 54.1)
Mean - SD	53.7	0.7	31.8	19.4	49.0	12.0
<b>D98 PTV tumoral (Gy)</b>	N=7		N=1		N=8	
Median - (range)	51.0	(49.7 ; 51.7)	53.0	(53.0 ; 53.0)	51.1	(49.7 ; 53.0)
Mean - SD	50.7	0.9	53.0		51.0	1.1
<b>D2 PTV tumoral (Gy)</b>	N=7		N=1		N=8	
Median - (range)	55.2	(54.0 ; 56.0)	55.0	(55.0 ; 55.0)	55.1	(54.0 ; 56.0)
Mean - SD	54.8	0.8	55.0		54.8	0.8
<b>Dose on craniospinal axis (Gy)</b>			N=17		N=17	
Median - (range)			36.0	(23.4 ; 36.0)	36.0	(23.4 ; 36.0)
Mean - SD			34.2	4.2	34.2	4.2
<b>Fractions</b>			N=17		N=17	
Median - (range)			20.0	(13.0 ; 20.0)	20.0	(13.0 ; 20.0)
Mean - SD			19.0	2.4	19.0	2.4
<b>CTV brain volume (cm3)</b>			N=2		N=2	
Median - (range)			1,252.3	(1,132.7 ; 1,372.0)	1,252.3	(1,132.7 ; 1,372.0)
Mean - SD			1,252.3	169.2	1,252.3	169.2
<b>D50 CTV brain (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			36.0	(36.0 ; 36.0)	36.0	(36.0 ; 36.0)
Mean - SD			36.0		36.0	
<b>D98 CTV brain (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			35.5	(35.5 ; 35.5)	35.5	(35.5 ; 35.5)

Mean - SD			35.5		35.5	
<b>D2 CTV brain (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			36.5	(36.5 ; 36.5)	36.5	(36.5 ; 36.5)
Mean - SD			36.5		36.5	
<b>PTV brain volume (cm3)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			1,411.5	(1,411.5 ; 1,411.5)	1,411.5	(1,411.5 ; 1,411.5)
Mean - SD			1,411.5		1,411.5	
<b>D50 PTV brain (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			36.0	(36.0 ; 36.0)	36.0	(36.0 ; 36.0)
Mean - SD			36.0		36.0	
<b>D98 PTV brain (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			35.5	(35.5 ; 35.5)	35.5	(35.5 ; 35.5)
Mean - SD			35.5		35.5	
<b>D2 PTV brain (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			36.5	(36.5 ; 36.5)	36.5	(36.5 ; 36.5)
Mean - SD			36.5		36.5	
<b>CTV spinal volume (cm3)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			113.6	(113.6 ; 113.6)	113.6	(113.6 ; 113.6)
Mean - SD			113.6		113.6	
<b>D50 CTV spinal (en Gy)</b>			N=2		N=2	
Median - (range)			36.2	(36.0 ; 36.4)	36.2	(36.0 ; 36.4)
Mean - SD			36.2	0.3	36.2	0.3
<b>D98 CTV spinal (en Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			34.2	(34.2 ; 34.2)	34.2	(34.2 ; 34.2)
Mean - SD			34.2		34.2	
<b>D2 CTV spinal (en Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			36.9	(36.9 ; 36.9)	36.9	(36.9 ; 36.9)
Mean - SD			36.9		36.9	
<b>PTV spinal volume (cm3)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			579.8	(579.8 ; 579.8)	579.8	(579.8 ; 579.8)
Mean - SD			579.8		579.8	
<b>D50 PTV spinal (Gy)</b>			N=2		N=2	
Median - (range)			36.2	(36.0 ; 36.4)	36.2	(36.0 ; 36.4)
Mean - SD			36.2	0.3	36.2	0.3
<b>D98 PTV spinal (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			34.2	(34.2 ; 34.2)	34.2	(34.2 ; 34.2)
Mean - SD			34.2		34.2	
<b>D2 PTV spinal (Gy)</b>			N=1		N=1	
Median - (range)			36.9	(36.9 ; 36.9)	36.9	(36.9 ; 36.9)
Mean - SD			36.9		36.9	
<b>Dose boost on residue (Gy)</b>	N=1		N=2		N=3	
Median - (range)	9.0	(9.0 ; 9.0)	13.5	(9.0 ; 18.0)	9.0	(9.0 ; 18.0)
Mean - SD	9.0		13.5	6.4	12.0	5.2
<b>Fractions</b>	N=1		N=2		N=3	
Median - (range)	5.0	(5.0 ; 5.0)	7.5	(5.0 ; 10.0)	5.0	(5.0 ; 10.0)
Mean - SD	5.0		7.5	3.5	6.7	2.9
<b>CTV boost volume (cm3)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	1.5	(1.5 ; 1.5)	12.8	(12.8 ; 12.8)	7.2	(1.5 ; 12.8)

Mean - SD	1.5		12.8		7.2	8.0
<b>D50 CTV boost (Gy)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	54.1	(54.1 ; 54.1)	18.0	(18.0 ; 18.0)	36.0	(18.0 ; 54.1)
Mean - SD	54.1		18.0		36.0	25.5
<b>D98 CTV boost (Gy)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	53.2	(53.2 ; 53.2)	17.7	(17.7 ; 17.7)	35.4	(17.7 ; 53.2)
Mean - SD	53.2		17.7		35.4	25.1
<b>D2 CTV boost (Gy)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	55.2	(55.2 ; 55.2)	18.5	(18.5 ; 18.5)	36.9	(18.5 ; 55.2)
Mean - SD	55.2		18.5		36.9	26.0
<b>PTV boost volume (cm3)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	4.5	(4.5 ; 4.5)	44.8	(44.8 ; 44.8)	24.7	(4.5 ; 44.8)
Mean - SD	4.5		44.8		24.7	28.5
<b>D50 PTV boost (Gy)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	54.0	(54.0 ; 54.0)	18.0	(18.0 ; 18.0)	36.0	(18.0 ; 54.0)
Mean - SD	54.0		18.0		36.0	25.5
<b>D98 PTV boost (Gy)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	52.8	(52.8 ; 52.8)	17.7	(17.7 ; 17.7)	35.3	(17.7 ; 52.8)
Mean - SD	52.8		17.7		35.3	24.8
<b>D2 PTV boost (Gy)</b>	N=1		N=1		N=2	
Median - (range)	55.2	(55.2 ; 55.2)	18.5	(18.5 ; 18.5)	36.9	(18.5 ; 55.2)
Mean - SD	55.2		18.5		36.9	26.0

MD, missing data; CSI, craniospinal irradiation; SD, standard deviation; PTV, planning target volume; CTV, clinical target volume.

**Table S2.** Toxicities during intensification chemotherapy

Type of toxicity (N = 39)	Localized disease N = 23		Metastatic disease N = 16		Total N = 39	
<b>Leukopenia &lt; 1 G/L</b>	22	95.7%	16	100.0%	38	97.4%
<b>Neutropenia &lt; 0,5 G/L (MD=1)</b>	21	95.5%	16	100.0%	37	97.4%
<b>Plaquettes &lt; 50 G/L</b>	22	95.7%	15	93.8%	37	94.9%
<b>Fever grade ≥2</b>	14	60.9%	14	87.5%	28	71.8%
<b>Fever grade</b>						
Grade 2	7		1		8	
Grade 3	2		2		4	
Unknown	5		11		16	
<b>Infection grade ≥2</b>	16	69.6%	13	81.3%	29	74.4%
<b>Antibiotic treatment</b>	16		13		29	
<b>Hepatic disorders grade ≥2</b>	2	8.7%	0	0.0%	2	5.1%
<b>Veno-occlusive disease (MD=2)</b>	0	0.0%	1	6.3%	1	2.7%
<b>Mucositis (Bearman grade)</b>						
Grade 1	3	13.0%	2	12.5%	5	12.8%
Grade 2	10	43.5%	7	43.8%	17	43.6%
Grade 3	1	4.3%	4	25.0%	5	12.8%
<b>Nauseas/vomiting (Bearman grade)</b>						
Grade 1	5	21.7%	6	37.5%	11	28.2%
Grade 2	7	30.4%	7	43.8%	14	35.9%
Grade 3	2	8.7%	1	6.3%	3	7.7%
Grade 4	1	4.3%	0	0.0%	1	2.6%
<b>Diarrhea (Bearman grade)</b>						
Grade 1	6	26.1%	3	18.8%	9	23.1%
Grade 2	7	30.4%	3	18.8%	10	25.6%
Grade 3	2	8.7%	2	12.5%	4	10.3%
<b>Skin (Bearman grade)</b>						
Grade 1	6	26.1%	4	25.0%	10	25.6%
Grade 2	4	17.4%	0	0.0%	4	10.3%
Grade 3	1	4.3%	2	12.5%	3	7.7%
<b>Heart (Bearman grade)</b>	0		0		0	
<b>Pulmonary (Bearman grade)</b>						
Grade 1	1	4.3%	0	0.0%	1	2.6%
Grade 3	0	0.0%	1	6.3%	1	2.6%
<b>Kidney (Bearman grade)</b>	0		0		0	
<b>Metabolic (Bearman grade)</b>						
Grade 1	3	13.0%	1	6.3%	4	10.3%
Grade 2	1	4.3%	1	6.3%	2	5.1%
<b>Neurologic (Bearman grade)</b>						
Grade 1	1	4.3%	1	6.3%	2	5.1%
Grade 2	0	0.0%	1	6.3%	1	2.6%
Grade 3	0	0.0%	1	6.3%	1	2.6%

MD, missing data.

**Table S3.** Toxicities during radiotherapy

Type of toxicity (N = 36)	Focal radiotherapy N = 18		CSI N = 18		Total N = 36		Pvalue <sup>(1)</sup>
Leukopenia < 1 G/L (MD=1)	1	5.6%	3	17.6%	4	11.4%	0.34
Neutropenia < 0,5 G/L (MD=1)	0	0.0%	2	15.4%	2	5.7%	0.23
Thrombopenia < 50 G/L (MD=1)	0	0.0%	9	52.9%	9	25.7%	<0.001
Number of blood transfusions (MD=4)							0.23
1	0	0.0%	3	23.1%	3	9.4%	
Number of platelets transfusions (MD=4)							0.007
1	0	0.0%	5	29.4%	5	15.6%	
3	0	0.0%	2	11.8%	2	6.3%	
6	0	0.0%	1	5.9%	1	3.1%	
Fever grade ≥2 (MD=1)	1	4.5%	1	7.7%	2	5.7%	
Infection grade ≥2(MD=1)	2	11.1%	2	11.8%	4	11.4%	1
Antibiotic treatment	2		3		5		0.24
Kidney complication grade ≥2 (MD=1)	0		0		0		NE
Digestives disorders grade ≥2 (MD=1)	0	0.0%	3	17.6%	3	8.6%	0.34
Mucositis (grade Bearman, MD=1)	0	0.0%	3	17.6%	3	8.6%	0.34
Diarrhea (grade Bearman, MD=3)	0		0		0		NE
Liver disorders grade ≥2 (MD=3)	0		0		0		NE
Veno-occlusive disease (VOD, MD=6)	0		0		0		NE
Neurologic complication grade ≥2 (MD=3)	0		0		0		NE
Hospitalization (MD=3)	0		0		0		NE

(1) Calculated using Fisher's exact test

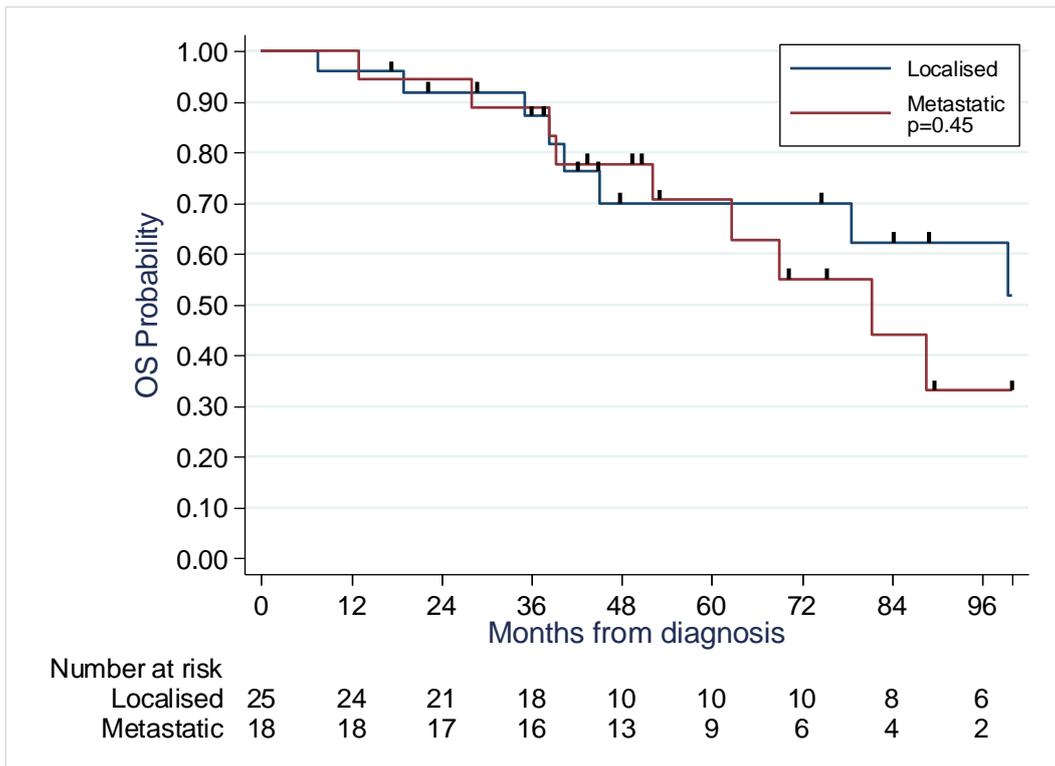
MD, missing data; NE, not estimable; CSI, craniospinal irradiation.

**Table S4.** Toxicities during maintenance chemotherapy depending on radiotherapy treatment

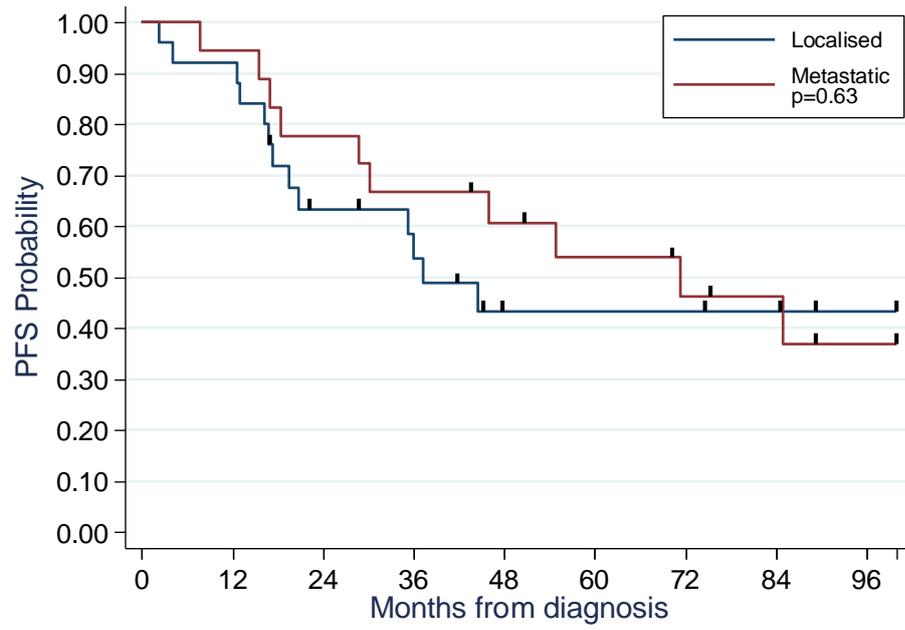
Characteristics (N = 28)	Focal radiotherapy N = 18	CSI N = 18	Total N = 36	Pvalue <sup>(1)</sup>
Leukopenia < 1 G/L	0	0	0	NE
Neutropenia < 0,5 G/L	0	0	0	NE
Thrombopenia < 50 G/L (MD=1)	1 5.9%	0 0.0%	1 3.7%	1
Number of blood transfusions (MD=2)	0	0	0	NE
Number of platelets transfusions (MD=2)	0	0	0	NE
Fever grade ≥2	0	0	0	NE
Infection grade ≥2	2 11.1%	2 20.0%	4 14.3%	1
Antibiotic treatment	2	1	3	
Kidney complication grade ≥ 2	0	0	0	NE
Digestives disorders grade ≥2	1 5.6%	1 10.0%	2 7.1%	1
Mucositis (grade Bearman)	0	0	0	NE
Diarrhea (grade Bearman)	0 0.0%	1 10.0%	1 3.6%	0.46
Liver disorders grade ≥2	0	0	0	NE
Veno-occlusive disease (VOD, MD=2)	0	0	0	NE
Neurologic complication grade ≥2	1 5.6%	0 0.0%	1 3.6%	1
Grade 2	1		1	
Hospitalization	3 16.7%	2 20.0%	5 17.9%	0.64
Lenght (days):				
1	1		1	
Inconnue	2	2	4	

(1) Calculated using Fisher's exact test

MD, missing data; NE, not estimable; CSI, craniospinal irradiation.

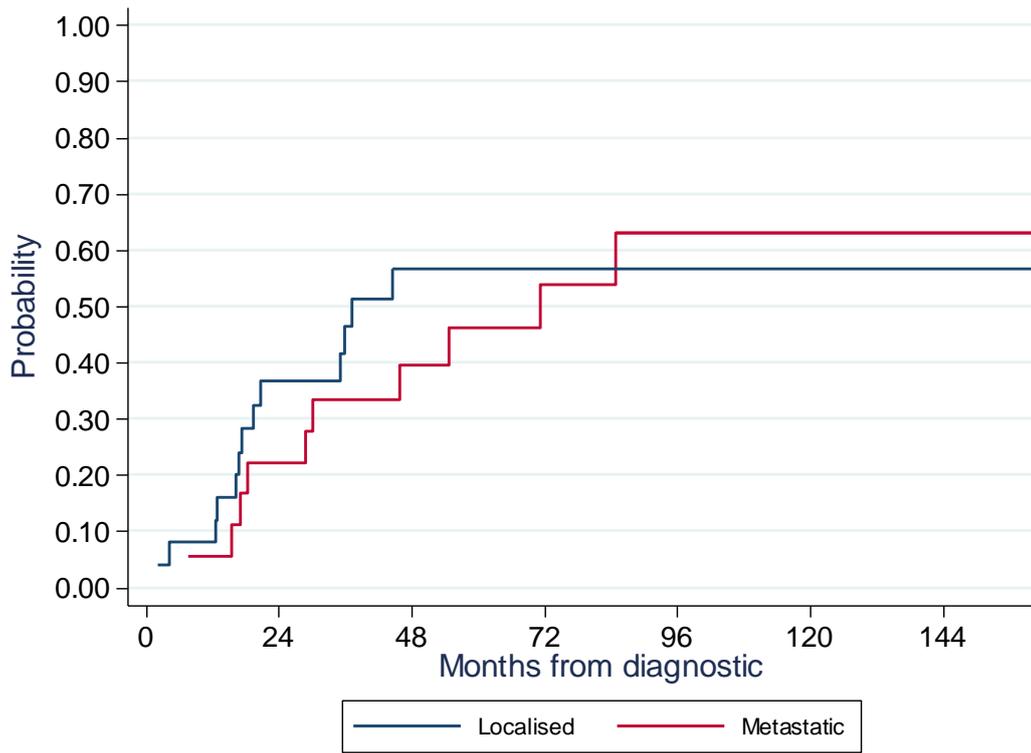


**Figure S2.** Overall survival according to disease staging



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96
Localised	25	23	14	12	6	6	6	5	3	
Metastatic	18	17	14	12	10	8	6	5	3	

**Figure S3.** Progression-free survival according to disease staging



**Figure S4.** Cumulative incidence of relapse according to disease staging



## **DISCUSSION GENERALE**

Le pinéloblastome est une pathologie rare, au pronostic péjoratif, dont la prise en charge en France est controversée, notamment concernant la place de la radiothérapie et les schémas d'irradiation. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude, afin de recenser les prises en charge réalisées en France chez les patients âgés de moins de 30 ans. Nous avons donc inclus 43 patients pris en charge pour un pinéloblastome et traités selon le protocole PNET-HR+5. Leur séquence thérapeutique comprenait une chirurgie, une chimiothérapie d'induction par Carboplatine-Etoposide, puis au minimum une irradiation.

### **I. Analyse des résultats**

#### **1) Population et survie**

Dans notre étude, l'âge médian était de 11 ans et 6 enfants (14%) étaient âgés de moins de 3 ans. Parmi les 43 patients analysés, 25 (58,1%) avaient une maladie localisée au diagnostic. La durée médiane de suivi était de 84,3 mois. La survie globale et sans progression étaient respectivement de 70,4% (IC 95% : 52,5-82,6%) et 47,4% (IC 95%: 31-62,2%) dans la population globale, 70% (IC 95% : 44,2-85,6%) et 43,3% (IC 95% : 22,5-62,5%) chez les patients avec une maladie localisée au diagnostic, et 70,4% (IC 95% : 52,5-82,6%) et 47,4% (IC 95% : 31-62,2%) chez les patients métastatiques.

A notre connaissance, il n'existe pas de séries françaises récentes recensant uniquement les pinéloblastomes. Cette étude est une des premières en France basée sur une cohorte pédiatrique/AJA, atteinte de pinéloblastomes, et traitée selon un protocole de référence encore en cours. Cette analyse nous a permis une analyse descriptive détaillée des différents types d'irradiation utilisés et de leur résultats.

Fauchon et al.(46) publiait en 2000 une étude de 76 patients atteints de TTP, diagnostiqués en Europe entre 1972 et 1997. La survie à 5 ans était de 10% pour les tumeurs de grade 4, et la survie sans événement de 0 %. Le temps écoulé jusqu'à la progression était de 17 mois. La même année, Jouvét et al.(82) publiait une étude recensant les échantillons anatomopathologiques de TPP, réalisés entre 1972 et 1995, en France et en Angleterre, comprenant des pinéalocytomes (PC), des PB, des tumeurs mixtes (PC-PB), et des tumeurs de différenciation intermédiaire. Les taux de survie globale et sans événement à 5 ans étaient respectivement de 60% et 69%, toute tumeur confondue.

a) Impact du type d'irradiation

Les parallèles avec d'autres études sont difficiles, en raison du faible nombre d'études dédiées exclusivement aux PB. Il est important de souligner que la majorité des patients de notre étude présentant une maladie localisée ont reçu, en terme d'irradiation, uniquement une radiothérapie focale, conformément au protocole PNET HR+5, ce qui diffère des pratiques observées dans les essais d'autres pays.

L'ensemble des rechutes dans l'ensemble de la population se sont faites à distance du site primitif, ce qui soulève la question de la place de l'irradiation cranio-spinale. En terme de survie globale, nos résultats sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature. Par exemple, l'étude de Mynarek et al.(41) a recensé 135 patients de moins de 21 ans, atteints d'un PB ou d'une PNET pinéale, diagnostiqués entre 1987 et 2011, en Europe ou aux Etats-Unis. La survie globale à 5 ans était alors de 66% +/-6% et la survie sans progression de 63% +/- 6%, cependant les prises en charge étaient divergentes au sein de la cohorte.

Le St. Jude Children's Research Hospital a réalisé 2 essais, le SJMB03 et le SJYC07, regroupant alors 58 enfants atteints d'un PB, dont le traitement résidait en une chirurgie suivie d'une radiothérapie adaptée au niveau de risque, puis une chimiothérapie à base de Cisplatine, Cyclophosphamide et Vincristine avec support de cellules souches hématopoïétiques pour l'un, chirurgie, puis chimiothérapie et radiothérapie adaptée au niveau de risque et chimiothérapie de maintenance pour l'autre. La survie globale à 5 ans était alors de 61%, sans différence entre les deux protocoles(47).

Toutefois, en Allemagne, Gerber et al.(64) a analysé les données de 26 patients issus de l'essai HIT 2000, étude multicentrique visant à optimiser la prise en charge thérapeutique des patients âgés de 4 à 21 ans atteints d'une tumeur neuroectodermique primitive ou d'un épendymome, localisé au diagnostic. Leur traitement comprenait une chirurgie, puis une ICS hyperfractionnée associée à une chimiothérapie concomitante par Vincristine, suivie d'une chimiothérapie de maintenance par Cisplatine, Vincristine et Lomustine. La survie sans progression et la survie globale à 5 ans étaient alors de 64% (+/-15%) pour les patients atteints PB. Bien que les résultats de survie globale semblent concordants avec ceux de notre étude, la survie sans progression apparaît moins bonne, soulevant la question de la place de l'ICS chez les patients avec une maladie localisée. Cependant, parmi nos patients, seulement 4 ont reçu une ICS, ne permettant pas une comparaison entre les deux schémas d'irradiation.

Par ailleurs, en Italie, Massimino et al.(74) a étudié un groupe de 28 patients atteints d'une PNET, âgés de 16 mois à 18 ans et traités entre 2000 et 2011. Leur traitement comportait une intervention chirurgicale, suivie d'une chimiothérapie combinant Méthotrexate, Vincristine, Etoposide, Cyclophosphamide et Carboplatine, puis une

radiothérapie hyperfractionnée accélérée (HART). Celle-ci consistait initialement en une ICS ; après les 15 premiers patients, une radiothérapie uniquement focale était devenue possible pour des patients bien sélectionnés (maladie localisée, sans progression). Après radiothérapie, les patients se voyaient prescrire deux cures de Thiotepa avec support de cellules souches périphériques. Huit patients ont donc été traités avec une irradiation focale seule, et 23 patients ont pu recevoir le Thiotepa. La survie globale et sans progression à 3 ans étaient respectivement de 73% +/-9% et 69% +/-9%, et à 5 ans 52% +/-11% et 62% +/- 10%. Pour les patients ayant bénéficié de l'ensemble du protocole, la survie sans progression à 5 ans était de 61% +/- 11% et la survie globale 67 +/-11%. A critères cliniques équivalents, aucune différence significative n'avait été observée en terme de survie sans progression et survie globale entre les groupes ICS et radiothérapie focale (PFS 70% +/-13% contre 75% +/-15% ; OS 56% +/-14% contre 87% +/-12% ; p=ns), suggérant alors la possibilité de réserver la radiothérapie focale à un sous-groupe spécifique de patients. La réponse à la chimiothérapie n'avait pas d'impact sur la survie, alors que la réponse à la radiothérapie était un facteur pronostic majeur (PFS 59% +/- 17% pour ceux ayant répondu contre 20% +/-18%, p=0,01 ; OS 54% +/- 18% contre 20% +/- 18%, p=0,02). Toutefois, la toxicité était importante dans cet essai avec un décès dû au traitement myéloablatif, et deux patients ont présenté une hémopathie maligne dans les suites du traitement. De plus, le nombre de patients atteints de PB traités dans cet essai était trop faible (N=9) pour tirer des conclusions significatives.

Mynarek et al.(41) confirmait également l'importance de la radiothérapie. Dans une étude visant à stratifier le niveau de risque et évaluer l'impact des différents traitements dans chaque groupe chez les patients atteints de PB, la radiothérapie s'est révélée être le principal facteur pronostic, avec un HR ajusté à 0,136 pour la survie

sans progression (IC 95% 0,039-0,475,  $p=0,002$ ) et 0,128 pour la survie globale (IC 95% 0,034-0,483,  $p=0,002$ ). Cependant, aucune différence significative de survie n'a été observée entre les différents modes d'irradiation, ni entre la radiothérapie focale et l'ICS, ni entre la séquence de traitement (radiothérapie 1<sup>e</sup> versus chimiothérapie 1<sup>e</sup>). Ceci démontre bien l'importance du rôle de la radiothérapie dans la prise en charge des PB, et le type d'irradiation en fonction de la stratification du risque des patients.

*b) Stade tumoral*

Dans notre étude, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de survie globale et de survie sans progression entre les patients présentant une maladie localisée et ceux métastatiques, concordant avec certaines études (34,41,56,61,66,75,76), bien que les résultats divergent dans la littérature(45,60,65,74). L'équipe de Hansford et celle de Mynarek constataient un impact du stade de la maladie seulement chez les enfants de plus de 3-4 ans (41,59). Ceci n'a pu être étudié dans notre étude du fait du faible effectif. Nos résultats peuvent peut-être s'expliquer par le fait que seulement 7 (28%) patients avec une maladie localisée au diagnostic ont pu bénéficier d'une exérèse chirurgicale complète. La biologie moléculaire a dû également jouer un rôle, mais les données n'étaient disponibles que pour trop peu de patients pour en tirer des conclusions.

c) Patients < 3 ans

De surcroît, les patients de moins de 3 ans de notre étude avaient une survie globale et sans progression inférieures à celles des patients de plus de 3 ans, ce qui est en accord avec la littérature (36,38,41,45).

Sur les 6 enfants âgés de moins de 3 ans de notre étude, 2 d'entre eux n'ont pas pu recevoir de radiothérapie en raison d'une progression de la maladie ; 4 ont reçu une ICS, dont 2 à une dose de 36 Gy en 20 fractions et un à une dose plus faible à 23,4 Gy en 13 fractions (1 DM).

Nombre d'essais ont cependant essayé de retarder la radiothérapie chez ces jeunes enfants du fait des toxicités importantes, mais les résultats en terme de survie restaient médiocres. Dhall et al.(36) a rapporté les résultats en terme de survie de jeunes patients atteints d'un PB, issus de différents essais américains. L'essai POG-86, connu également sous le nom de Baby POG I, mené par le North American Pediatric Oncology Group entre 1986 et 1990, visait à évaluer l'efficacité d'un traitement post-opératoire exclusivement à base de chimiothérapie. Les 11 patients atteints d'un PB sont décédés entre 4 et 13 mois après le diagnostic. CCG-921, essai du North American Children's Cancer Groupe, a inclus 8 enfants de moins de 18 mois atteints d'un PB, traités par le protocole de chimiothérapie « 8-drugs-in-one-day »(77) ; la majorité des patients n'ont pas reçu de radiothérapie. La survie sans progression à 3 ans était alors de 0%. Dans l'essai CCG-9921, seuls les patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie ou étant métastatiques au diagnostic étaient soumis à un traitement par radiothérapie, soit après la chimiothérapie de maintenance, soit lorsqu'ils atteignaient l'âge de 3 ans. L'ICS était réservée aux patients âgés de plus de 18 mois présentant des métastases ou une récurrence(78). Leur survie sans progression à 2 ans était de 9%. Quant aux essais Head Start I et

II(79) où le traitement consistait en une chimiothérapie d'induction suivie d'une chimiothérapie myéloablative avec support de cellules souches hématopoïétiques, sans radiothérapie, la radiothérapie était réservée aux patients de plus de 6 ans et/ou ayant une maladie résiduelle non-résécable en fin d'induction. La survie sans progression à 5 ans était alors de 15% +/- 10%, et la survie globale à 23% +/- 12%. A noter cependant, de nombreux patients répondaient à la chimiothérapie initiale, mais progressent pendant la chimiothérapie d'intensification, ce qui est en cohérence avec les résultats de notre étude(62).

Mentionnons que nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par Friedrich et al.(38) dans le cadre de l'essai HIT 2000, qui prévoyait une ICS de manière systématique chez les enfants de moins de 4 ans. Dans cette étude, tous les sujets étaient opérés du site primitif. Ceux avec une maladie localisée recevaient une chimiothérapie d'induction, puis une ICS, alors que les patients métastatiques recevaient une chimiothérapie d'induction associée à du Méthotrexate intra-ventriculaire, suivie d'une chimiothérapie d'intensification, et enfin une ICS. La survie sans événement à 5 ans et la survie globale étaient respectivement de 24% +/-10% et 40% +/-12%. Ces résultats suggère l'impact positif de l'ICS dans cette population, bien que la survie reste médiocre.

## 2) Toxicités aiguës

Concernant les toxicités aiguës, nos taux étaient relativement semblables aux données de la littérature (56,60,64).

Quatre patients (22%) ayant reçu une ICS n'ont pu bénéficier du traitement d'entretien par Témazolomide du fait d'une toxicité hématologique résiduelle,

reflétant dans la majorité des cas une bonne récupération hématologique après radiothérapie, même cranio-spinale.

## **II. Points forts**

Notre étude est à notre connaissance la plus grande série française recensant les cas de PB chez les patients de moins de 30 ans. L'exhaustivité du recueil a été vérifiée auprès de l'ANOCEF et du RFCP.

Le suivi de la cohorte était globalement bien actualisé, avec une date de dernière nouvelle inférieure à 1 an par rapport à la date de cette analyse pour la plupart des patients.

Nous pouvons également noter une homogénéité globale dans les prises en charge sur le territoire, en terme de doses administrées de chimiothérapie et de schémas d'irradiation.

## **III. Points faibles**

Notre étude présente des limites inhérentes à son design rétrospectif.

Les comparaisons doivent être interprétées avec prudence en raison de la taille réduite de l'échantillon, liée à la rareté de la pathologie, ainsi qu'aux données manquantes.

Peu de données de biologie moléculaire ont pu être recueillies, probablement du fait que notre recueil débutait en 2009 et que les techniques étaient encore peu répandues dans la pratique courante.

En terme de suivi sur le long terme, nous n'avons pas recueilli les toxicités tardives, notamment cognitives, du fait des difficultés de recueil, même s'il nous semble

évident que ces données sont indispensables pour étudier l'impact de la radiothérapie, de l'ICS, et le rapport bénéfice/risque attendu.

#### **IV. Perspectives**

##### 1) Techniques d'irradiation

Devant le pronostic sombre de cette pathologie et le jeune âge des patients, certaines équipes ont exploré d'autres possibilités thérapeutiques. La littérature paraît soutenir l'utilisation de la protonthérapie les tumeurs cérébrales pédiatriques, y compris pour les irradiations cranio-spinale.

Par exemple, Yoon et al.(81) a comparé les dosimétries d'ICS en protonthérapie par rapport à celles en photonthérapie dans le cadre de diverses tumeurs cérébrales primitives. Ses conclusions ont souligné une amélioration des paramètres dosimétriques avec la protonthérapie, indiquant des doses moyennes aux OAR plus basses qu'avec la photonthérapie. Cela a également été retrouvé par l'équipe de Fossati et al(67).

Un deuxième avantage des protons est la réduction des faibles doses, diminuant ainsi le risque de cancers secondaires radio-induits. En effet, un des patients de notre étude est décédé d'un glioblastome survenu en territoire irradié moins de 7 ans après l'irradiation initiale par photons (il souffrait initialement d'un pinéaloblastome métastatique et avait reçu une ICS de 36 Gy en 20 fractions associée à un boost sur le lit tumoral à 54 Gy en 30 fractions). Selon Mu et al.(73), le risque de cancer secondaires radio-induits est estimé à 8 fois moins avec les protons qu'avec la photonthérapie, ce qui est en accord avec les observations de Miralbell et al(80), qui a observé un risque réduit de 8 à 15 fois.

Malheureusement, en France, l'accès à la protonthérapie est limité à 3 centres seulement, situés à Caen, Nice, et Orsay, ce qui restreint la sélection des patients pouvant en bénéficier. Parmi nos 36 patients traités par radiothérapie, seulement 9 (26,5%) ont pu être irradiés en protonthérapie, et 3 (8,8%) ont reçu une ICS en photonthérapie et un boost du lit tumoral en protonthérapie.

Il pourrait être également intéressant de mener une étude prospective sur les toxicités cognitives à long terme en fonction des doses d'ICS, à l'aide tests neuropsychologiques réalisés à différentes phases thérapeutiques.

## 2) Impact de la biologie moléculaire et adaptation thérapeutique

Très peu de patients de notre étude ont bénéficié d'analyses moléculaires à l'époque. En effet, le criblage moléculaire n'était que très peu réalisé. Depuis quelques années, les techniques de biologie moléculaires se sont développées. L'accès au méthylome est maintenant plus usuel et le profilage moléculaire est à présent plus accessible. Ainsi, différents sous-groupes moléculaires ont récemment été décrits dans le PB : PB-miRNA1, PB-miRNA2, PB-MYC/FOXR2, et PB-RB1. Il est bien établi que ces entités présentent des différences importantes non seulement en terme de caractéristiques démographiques et cliniques, mais également en termes de survie globale et sans progression, et ce, de manière significative. En effet, les groupes PB-MYC/FOXR2 et PB-RB1 sont enclins à présenter un plus mauvais pronostic que les autres (47–49).

Liu et al. retrouvaient chez les patients PB-miRNA2 des taux de survie sans progression et survie globale à 5 ans respectivement de 86,1% (IC95% : 69,5-100) et 100% ; les patients PB-miRNA1 présentaient des résultats intermédiaires avec des taux respectifs de survie sans progression et de survie globale à 5 ans de 56,7 %

(IC95% : 45,7-70,4) et 70,3% (IC95% : 59,682,9). Les patients avec PB-MYC/FOXR2 et PB-RB1 quant à eux avaient des résultats plus médiocres avec une survie à 5 ans de 16,7% (IC95% : 7,0-44,4) et 19,2% (IC95% : 7,1-52,2) et une survie globale à 5 ans de 23,8% (IC95% : 10,7-52,8) et 29,8% (IC95% : 14,0-63,6). Ces données étaient semblables à celles retrouvées par Li et al. Ces éléments pourraient suggérer l'intérêt d'un traitement adapté au groupe moléculaire, notamment en diminuant les doses d'irradiation aux patients des groupes PB-miRNA1/2.

La diminution de doses de l'ICS a déjà été proposée par les équipes du St. Jude Children's Research Hospital. Dans SJMB03, les patients considérés comme à haut risque (métastatique, et/ou résidus post-opératoire > 1,5cm<sup>2</sup>) bénéficiaient d'une ICS à 36 Gy avec boost sur le lit opératoire à 54 Gy, alors que les patients classés en risque intermédiaire recevaient une ICS à 23,4 Gy associée à un boost.

Chintagumpala et al.(33) suggéraient un schéma similaire. Les résultats en terme de survie sans progression à 5 ans étaient de 75% +/- 17 % pour les risques moyens et 60 % +/- 19% pour les hauts risques, suggérant qu'une dose réduite pourrait ne pas compromettre la survie chez les enfants atteints d'une maladie localisée et considérés comme présentant un risque moyen de récurrence.

En outre, l'impact de l'âge sur la survie serait, au moins en partie, dû aux différents sous-groupes moléculaires. En effet, les groupes PB-MYC/FOXR2 et PB-RB1 ont tendance à être retrouvés chez les plus jeunes patients (< 3 ans)(48), suggérant alors l'intérêt majeur de l'intensification thérapeutique et l'ICS à dose conventionnelle chez cette classe.

Il semble donc indispensable de poursuivre cette étude par une étude prospective, en incluant les données de biologie moléculaire et génétiques, ainsi que les

répercussions des séquelles à long terme des traitements, particulièrement celles neurocognitives.

## **CONCLUSION**

Notre série confirme qu'une prise en charge avec des traitements multimodaux est absolument nécessaire chez les patients atteints d'un pinéaloblastome, avec une place primordiale pour la radiothérapie. Malgré une séquence thérapeutique lourde, les résultats en termes de survie restent médiocres, d'autant plus chez les très jeunes enfants.

Des recherches supplémentaires sont requises afin de développer des stratégies thérapeutiques plus efficaces et personnalisées, dans le but d'améliorer les résultats cliniques. Il semble important d'incorporer les avancées en biologie moléculaire et les différents sous-groupes pronostiques lors de la décision thérapeutique, afin de stratifier le traitement.

L'autre enjeu réside en la réduction des effets secondaires dans cette population pédiatrique, notamment sur le long terme. La protonthérapie peut jouer un rôle clé, en réduisant considérablement la toxicité aux organes adjacents.

Des recommandations européennes sont actuellement en cours de rédaction afin d'orienter au mieux la prise en charge de cette pathologie rare.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Erlich SS, Apuzzo ML. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg.* sept 1985;63(3):321-41.
2. Sumida M, Barkovich AJ, Newton TH. Development of the pineal gland: measurement with MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 1996;17(2):233-6.
3. Kim J, Kim HW, Chang S, Kim JW, Je JH, Rhyu IJ. Growth patterns for acervuli in human pineal gland. *Sci Rep.* 17 déc 2012;2:984.
4. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem.* 31 janv 2018;23(2):301.
5. Kantor K. Taking a Closer Look at the Neglected “Pineal Gland” for Optimal Mental Health! In 2016.
6. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(3-4):177-95.
7. Diagnostic and Surgical Imaging Anatomy: Brain, Head & Neck, Spine. *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2007;28(4):795-6.
8. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Les-cancers-de-l-enfant> [Internet].
9. SPF. Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004 [Internet].
10. Laprie A, Padovani L, Bernier V, Supiot S, Huchet A, Ducassou A, et al. Radiothérapie des cancers de l'enfant. *Cancer/Radiothérapie.* 1 sept 2016;20:S216-26.
11. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science.* 15 mars 2019;363(6432):1182-6.
12. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* juin 2017;18(6):719-31.
13. Taux d'incidence de 2014 à 2020, par groupe diagnostique - RNCE [Internet].
14. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect.* juin 2000;108(Suppl 3):573-94.
15. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 10 déc 2015;373(24):2336-46.
16. Les cancers pédiatriques en France [Internet].
17. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev.* mai 2010;19(3):173-81.
18. Chastagner P, Klein O, Bernier V, Doz F. Tumeurs cérébrales primitives de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect.* janv 2009;4(4):1-18.
19. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 1 août 2021;23(8):1231-51.
20. Fangusaro J, Massimino M, Rutkowski S, Gururangan S. Non-cerebellar primitive neuroectodermal tumors (PNET): Summary of the Milan consensus and state of the art workshop on marrow ablative chemotherapy with hematopoietic cell rescue for malignant brain tumors of childhood and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* avr 2010;54(4):638-40.
21. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, et al. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding

- protontherapy and carbontherapy. *Cancer/Radiothérapie*. déc 2015;19(8):775-89.
22. Klisch J, Husstedt H, Hennings S, von Velthoven V, Pagenstecher A, Schumacher M. Supratentorial primitive neuroectodermal tumours: diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. juin 2000;42(6):393-8.
  23. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol Zurich Switz*. juill 1993;3(3):255-68.
  24. Marec-Berard P, Jouvet A, Thiesse P, Kalifa C, Doz F, Frappaz D. Supratentorial embryonal tumors in children under 5 years of age: an SFOP study of treatment with postoperative chemotherapy alone. *Med Pediatr Oncol*. févr 2002;38(2):83-90.
  25. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. mars 2002;61(3):215-25; discussion 226-229.
  26. Rorke LB, Trojanowski JQ, Lee VM, Zimmerman RA, Sutton LN, Biegel JA, et al. Primitive Neuroectodermal Tumors of the Central Nervous System. *Brain Pathol*. 28 janv 2008;7(2):765-84.
  27. Hart MN, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer*. oct 1973;32(4):890-7.
  28. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. janv 1983;42(1):1-15.
  29. Burnett ME, White EC, Sih S, von Haken MS, Cogen PH. Chromosome arm 17p deletion analysis reveals molecular genetic heterogeneity in supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Genet Cytogenet*. août 1997;97(1):25-31.
  30. Russo C, Pellarin M, Tingby O, Bollen AW, Lamborn KR, Mohapatra G, et al. Comparative genomic hybridization in patients with supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*. 15 juill 1999;86(2):331-9.
  31. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*. 24 janv 2002;415(6870):436-42.
  32. McCabe MG, Ichimura K, Liu L, Plant K, Bäcklund LM, Pearson DM, et al. High resolution array-based comparative genomic hybridisation of medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumours. *J Neuropathol Exp Neurol*. juin 2006;65(6):549-61.
  33. Chintagumpala M, Hassall T, Palmer S, Ashley D, Wallace D, Kasow K, et al. A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET. *Neuro-Oncol*. févr 2009;11(1):33-40.
  34. Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, Geyer JR, Allen JC, Finlay JL, et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Childrens Cancer Group randomized trial. *J Clin Oncol*. juill 1995;13(7):1687-96.
  35. Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features. *Postgrad Med J*. oct 2010;86(1020):597-607.
  36. Dhall G, Khatua S, Finlay JL. Pineal region tumors in children. *Curr Opin Neurol*. déc 2010;23(6):576-82.
  37. Fauchon E. EM-Consulte. [cité 26 nov 2022]. Classification des tumeurs de la région pinéale et leur traitement.
  38. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, Gerber NU, Ottensmeier H, Deinlein F, et al. Treatment of young children with CNS-primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy. *Neuro-Oncol*. févr 2013;15(2):224-34.

39. Cuccia V, Rodríguez F, Palma F, Zuccaro G. Pinealoblastomas in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. juin 2006;22(6):577-85.
40. Dahiya S, Perry A. Pineal tumors. *Adv Anat Pathol*. nov 2010;17(6):419-27.
41. Mynarek M, Pizer B, Dufour C, van Vuurden D, Garami M, Massimino M, et al. Evaluation of age-dependent treatment strategies for children and young adults with pineoblastoma: analysis of pooled European Society for Paediatric Oncology (SIOP-E) and US Head Start data. *Neuro-Oncol*. avr 2017;19(4):576-85.
42. Tate MC, Rutkowski MJ, Parsa AT. Contemporary management of pineoblastoma. *Neurosurg Clin N Am*. juill 2011;22(3):409-12, ix.
43. Parikh KA, Venable GT, Orr BA, Choudhri AF, Boop FA, Gajjar AJ, et al. Pineoblastoma-The Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Neurosurgery*. 1 juill 2017;81(1):120-8.
44. Mander M, Marcol W, Kotulska K, Olakowska E, Gołka D, Malinowska I, et al. Childhood pineal parenchymal tumors: clinical and therapeutic aspects. *Neurosurg Rev*. avr 2010;34(2):191-6.
45. Elhemaly A, Zaghoul MS, Ahmed S, Taha H, Refaat A, Maher E, et al. Prognostic factors and outcome of pineoblastoma: 10 years single-center experience. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 20 sept 2021;33(1):26.
46. Fauchon F, Jouvet A, Paquis P, Saint-Pierre G, Mottolise C, Ben Hassel M, et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol*. mars 2000;46(4):959-68.
47. Liu APY, Gudenas B, Lin T, Orr BA, Klimo P, Kumar R, et al. Risk-adapted therapy and biological heterogeneity in pineoblastoma: integrated clinico-pathological analysis from the prospective, multi-center sjmb03 and sjyc07 trials. *Acta Neuropathol (Berl)*. févr 2020;139(2):259-71.
48. Liu APY, Li BK, Pfaff E, Gudenas B, Vasiljevic A, Orr BA, et al. Clinical and molecular heterogeneity of pineal parenchymal tumors: a consensus study. *Acta Neuropathol (Berl)*. mai 2021;141(5):771-85.
49. Li BK, Vasiljevic A, Dufour C, Yao F, Ho BL, Lu M, et al. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinicopathologic features: A Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol (Berl)*. févr 2020;139(2):223-41.
50. Li MH, Bouffet E, Hawkins CE, Squire JA, Huang A. Molecular genetics of supratentorial primitive neuroectodermal tumors and pineoblastoma. *Neurosurg Focus*. 1 nov 2005;19(5):1-17.
51. Jensen Robert D., Miller Robert W. Retinoblastoma: Epidemiologic Characteristics. *N Engl J Med*. 5 août 1971;285(6):307-11.
52. de Kock L, Sabbaghian N, Druker H, Weber E, Hamel N, Miller S, et al. Germ-line and somatic DICER1 mutations in pineoblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)*. oct 2014;128(4):583-95.
53. Linggood RM, Chapman PH. Pineal tumors. *J Neurooncol*. janv 1992;12(1):85-91.
54. Borit, W B, Wg M. The separation of pineocytoma from pineoblastoma. *Cancer [Internet]*. 15 mars 1980
55. Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, Mena H. Pineal region masses: differential diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. mai 1992;12(3):577-96.
56. Farnia B, Allen PK, Brown PD, Khatua S, Levine NB, Li J, et al. Clinical Outcomes and Patterns of Failure in Pineoblastoma: A 30-Year, Single-Institution Retrospective Review. *World Neurosurg*. déc 2014;82(6):1232-41.
57. Pfister S, Remke M, Toedt G, Werft W, Benner A, Mendrzyk F, et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system frequently harbor deletions of the CDKN2A locus and other genomic aberrations distinct from medulloblastomas. *Genes*

Chromosomes Cancer. sept 2007;46(9):839-51.

58. Dufour C, Foulon S, Geoffroy A, Masliah-Planchon J, Figarella-Branger D, Bernier-Chastagner V, et al. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high-risk medulloblastoma treated in the phase II trial PNET HR+5. *Neuro-Oncol.* 30 déc 2020;23(7):1163-72.
59. Hansford JR, Huang J, Endersby R, Dodgshun AJ, Li BK, Hwang E, et al. Pediatric pineoblastoma: A pooled outcome study of North American and Australian therapeutic data. *Neuro-Oncol Adv.* 14 avr 2022;4(1):vdac056.
60. Massimino M, Gandola L, Spreafico F, Luksch R, Collini P, Giangaspero F, et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors (S-PNET) in children: A prospective experience with adjuvant intensive chemotherapy and hyperfractionated accelerated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2006;64(4):1031-7.
61. Jakacki RI, Burger PC, Kocak M, Boyett JM, Goldwein J, Mehta M, et al. Outcome and prognostic factors for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with carboplatin during radiotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* mai 2015;62(5):776-83.
62. AbdelBaki MS, Abu-Arja MH, Davidson TB, Fangusaro JR, Stanek JR, Dunkel IJ, et al. Pineoblastoma in Children Less Than Six Years of Age: The Head Start I, II and III Experience. *Pediatr Blood Cancer.* juin 2020;67(6):e28252.
63. Yuan M, Mynarek M, Goschzik T, Pfaff E, Kortmann R, Bison B, et al. RARE-12. Pineoblastoma of children and young adults in a national population: An analysis of the HIT-MED study cohort. *Neuro-Oncol.* 3 juin 2022;24(Suppl 1):i11-2.
64. Gerber NU, von Hoff K, Resch A, Ottensmeier H, Kwiciczen R, Faldum A, et al. Treatment of Children With Central Nervous System Primitive Neuroectodermal Tumors/Pinealoblastomas in the Prospective Multicentric Trial HIT 2000 Using Hyperfractionated Radiation Therapy Followed by Maintenance Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol.* juill 2014;89(4):863-71.
65. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Rutkowski S, Meisner C, Pietsch T, et al. Role of Radiotherapy in Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor in Young Children: Results of the German HIT-SKK87 and HIT-SKK92 Trials. *J Clin Oncol.* avr 2006;24(10):1554-60.
66. Tate M, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kane AJ, Aranda D, McClinton L, et al. The long-term postsurgical prognosis of patients with pineoblastoma. *Cancer.* 2012;118(1):173-9.
67. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev.* févr 2009;35(1):79-96.
68. Grill J, Puget S, De Carli E, Amoroso L, Taylor M, Brauner R, et al. Tumeurs cérébrales de l'enfant : morbidité et suivi à l'âge adulte. *Neurochirurgie.* 1 oct 2008;54(5):623-41.
69. Claude L, Faure-Contier C, Frappaz D, Mottolèse C, Carrie C. Radiation therapy in pediatric pineal tumors. *Neurochirurgie.* juin 2015;61(2-3):212-5.
70. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 18 avr 2001;93(8):618-29.
71. Jakacki RI, Goldwein JW, Larsen RL, Barber G, Silber JH. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1993;11(6):1033-8.
72. Jakacki RI, Schramm CM, Donahue BR, Haas F, Allen JC. Restrictive lung disease following treatment for malignant brain tumors: a potential late effect of craniospinal irradiation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1995;13(6):1478-85.
73. Mu et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer

after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study

74. Massimino M, Gandola L, Biassoni V, Spreafico F, Schiavello E, Poggi G, et al. Evolving of therapeutic strategies for CNS-PNET. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2013;60(12):2031-5.
75. Timmermann. Postoperative Chemotherapy and Delayed Radiation in Children Less Than Three Years of Age with Malignant Brain Tumors | *NEJM* [Internet].
76. Villà S, Miller RC, Krengli M, Abusaris H, Baumert BG, Servagi-Vernat S, et al. Primary pineal tumors: outcome and prognostic factors--a study from the Rare Cancer Network (RCN). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. nov 2012;14(11):827-34.
77. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P, Albright AL, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. août 1994;12(8):1607-15.
78. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7621-31.
79. Fangusaro J, Finlay J, Sposto R, Ji L, Saly M, Zacharoulis S, et al. Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): Report of the Head Start I and II experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):312-8.
80. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2002;54(3):824-9.
81. Yoon M, Shin DH, Kim J, Kim JW, Kim DW, Park SY, et al. Craniospinal irradiation techniques: a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2011;81(3):637-46.
82. Jouvet A, Saint-Pierre G, Fauchon F, Privat K, Bouffet E, Ruchoux MM, et al. Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol Zurich Switz*. janv 2000;10(1):49-60.



**AUTEURE : Nom : JORAND**

**Prénom : Audrey**

**Date de soutenance : Mercredi 25 Septembre 2024**

**Titre de la thèse :** Évaluation de la prise en charge en 1<sup>e</sup> ligne des pinéloblastomes localisés et métastatiques chez les patients âgés de moins de 30 ans en France. Place de la radiothérapie.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement : Doctorat de médecine**

**DES + FST/option :** Oncologie option Radiothérapie – FST d'oncologie pédiatrique

**Mots-clés :** pinéloblastome ; enfants ; radiothérapie ; irradiation cranio-spinale

### **Résumé :**

**Contexte :** Les pinéloblastomes (PB) sont des tumeurs rares et très agressives, fréquemment rencontrées chez les jeunes enfants, pour lesquelles il n'y a pas de traitement standard. L'objectif de notre étude était de décrire les différents traitements de première ligne réalisés en France chez les patients atteints d'un PB localisé ou métastatique, âgés de moins de 30 ans.

**Méthodes :** Cette étude observationnelle, rétrospective et multicentrique a porté sur des patients atteints de pinéloblastome localisé ou métastatique, diagnostiqués entre janvier 2009 et décembre 2023 et ayant reçu au moins un cycle de Carboplatine-Etoposide. L'objectif principal était de décrire les différentes étapes du traitement. Les objectifs secondaires étaient d'estimer la survie globale et la survie sans progression à partir du diagnostic et en fonction du traitement reçu.

**Résultats :** Sur les 43 patients inclus, 25 patients (58,1 %) présentaient une maladie localisée. La durée médiane de suivi était de 84,3 mois. 23 patients ont subi une exérèse chirurgicale en premier lieu, et 39 patients ont reçu une chimiothérapie d'intensification. Parmi les 36 patients qui ont été traités par radiothérapie, une irradiation cranio-spinale a été réalisée chez tous les patients métastatiques, et chez seulement 4 des 22 patients ayant une maladie localisée. 28 patients ont reçu une chimiothérapie d'entretien. Les taux de survie globale et sans progression à 5 ans étaient respectivement de 70% (IC 95 % : 44,2-86,6 %) et 50% (IC 95 % : 26,8-69,4%) chez les patients avec une maladie localisée, et 70,7% (IC 95% : 42,9-86,8%) et 61,9% (IC 95% : 30,8-82,3%) chez les patients métastatiques. L'âge inférieur à 3 ans était significativement associé à une survie globale et sans progression plus médiocres. Aucune différence significative n'a été observée en termes de toxicités aiguës entre l'irradiation cranio-spinale et la radiothérapie focale seule, à l'exception d'une thrombopénie de grade 3. Aucun décès toxique n'a été relevé.

**Conclusions :** La majorité des patients atteints d'une maladie localisée n'ont reçu qu'une radiothérapie focale comme modalité d'irradiation, conformément à la norme PNET HR+5, ce qui diffère des pratiques en vigueur dans d'autres pays. Les jeunes enfants âgés de moins de 3 ans gardent un pronostic péjoratif, malgré l'irradiation cranio-spinale. En termes de survie, nos résultats sont cohérents avec la littérature. Il semble important d'incorporer les avancées en biologie lors de la décision thérapeutique.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

**Asseseurs :** Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL, Madame la Docteure Sandra RAIMBAULT

**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur David PASQUIER