

## Les Tumeurs de la Région Pinéale : étude rétrospective à propos de 40 cas

Chiraz Nasr Ben Ammar\*, Dorra Mnif\*, Bacem Belguith\*, Lotfi Kochbati\*, Hatem Frikha\*, Walid Gargouri\*, Mounir Besbes\*, Mansour Ben Abdallah\*\*, Mongi Maalej.

\* Service de Radiothérapie Carcinologique, Institut Salah Azaiz, Tunis.

\*\* Service d'Informatique et Statistique, Institut Salah Azaiz, Tunis.

C. Nasr Ben Ammar, D. Mnif, B. Belguith, L. Kochbati, H. Frikha, W. Gargouri, M. Besbes, M. Ben Abdallah, M. Maalej.

C. Nasr Ben Ammar, D. Mnif, B. Belguith, L. Kochbati, H. Frikha, W. Gargouri, M. Besbes, M. Ben Abdallah, M. Maalej.

Les tumeurs de la région pinéale : étude rétrospective à propos de 40 cas

Tumours of the pineal region: retrospective study about 40 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 714 - 720

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 714 - 720

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** les tumeurs de la région pinéale (TRP) sont des tumeurs cérébrales rares, plus fréquentes chez l'enfant, se caractérisant par un grand polymorphisme clinique et histologique.

**But :** analyser 40 dossiers de TRP traitées dans le service de radiothérapie de L'Institut Salah Azaiz; étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de ces tumeurs et essayer de dégager une attitude thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques et les données de la littérature.

**Méthodes :** 40 cas colligés à l'Institut Salah Azaiz entre janvier 1977 et décembre 2000. La série a compris 22 adultes (55%) et 18 enfants (âge < 16 ans) (45%) soit un âge moyen de 20,4 ans avec un sex-ratio de 2,07. Le délai moyen de consultation a été de 9 mois. Le diagnostic a été porté sur les données anatomopathologiques dans 11 cas, suite à un test thérapeutique par radiothérapie dans 16 cas et par imagerie et/ou les marqueurs tumoraux dans 13 cas. Tous les patients ont été irradiés : 16 ont eu une irradiation localisée, 14 ont eu une irradiation de l'encéphale en totalité avec une surimpression au site tumoral et 10 ont eu une irradiation de l'axe cérébro-spinal. La chimiothérapie a été réservée pour les métastases et les récurrences.

**Résultats :** La survie globale a été de 87% à 2ans et de 74,5% à 5 ans. Le taux de récurrence locale a été de 20% avec un délai d'apparition de 28,2 mois. Les métastases névrauxiques ont été observées dans 12,5% des cas, associées à des métastases extra-névrauxiques dans deux cas et ont été traitées par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Parmi les facteurs pronostiques étudiés : l'âge, l'état général initial et l'étendu des champs de radiothérapie semblent d'une influence sur la survie.

**Conclusion :** Les tumeurs pinéales et surtout germinales sont chimiosensibles et radiosensibles, la prise en charge de ces tumeurs est multidisciplinaire associant la chirurgie si possible, la chimiothérapie et la radiothérapie. À partir de notre étude et une revue de la littérature, nous avons essayé de dégager une attitude thérapeutique pour les tumeurs de la région pinéale.

### SUMMARY

**Background :** the tumours of the pineal region are rare brain tumours, most common in children and characterized by a large clinical and histologic polymorphism.

**Aim:** to assess the outcome and prognostic factors of 40 patients with primitive pineal region tumours treated at the department of radiotherapy of Salah Azaiz institute.

**Methods:** between January 1977 and December 2000, 40 patients received radiotherapy. There were 22 adults and 18 children (age < 16 years). The mean age was 20.4 years and sex ratio was 2.07. Histologic diagnosis was confirmed in 11 cases; 16 patients had a CT evaluation after 20 Gy radiotherapy and in 13 cases diagnosis was performed with CT aspects  $\pm$  germinal tumour markers.

Target volume varied; 10 had craniospinal irradiation, 16 had local irradiation and 14 had whole brain irradiation with a boost at the tumour bed. Chemotherapy was proposed for metastases and recurrent diseases.

**Results:** survival rates were 87% at 2 years and 74, 5% at 5 years. For children, survival rates were 88% at 2 and 4 years. Eight patients (20%) failed locally and 5 patients (12.5%) had metastasis.

Age, performance status and large fields of radiotherapy seem to be associated with prognosis and survival.

**Conclusion:** Pineal tumours and especially germinal tumours are chemosensitive and radiosensitive, care of these tumours is multidisciplinary involving surgery, chemotherapy and radiotherapy. From our study and a review of the literature, we tried to find a therapeutic strategy for tumours of the pineal region.

### Mots-clés

Tumeurs de la région pinéale, Radiothérapie, Chimiothérapie, Chirurgie.

### Key- words

Pineal region tumours, Radiotherapy, Chemotherapy, Surgery

### أورام المنطقة الصنوبرية : دراسة حول 40 حالة

الباحثون : س. نصرين عمار - د. منيف - ب. باغيت - ل. كشاطي - ه. فريخة - و. قرقوري - م. بسباس - ك. بن عبد الله - م. معالج.

الكلمات الأساسية : أورام المنطقة الصنوبرية - علاج بالأشعة - علاج كيميائي - جراحة.

Les TRP sont des tumeurs cérébrales rares, qui représentent 0,4 à 1% de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central. Chez l'enfant, l'incidence est nettement plus élevée, variant entre 3 et 11% (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Elles sont caractérisées par leur grande diversité histologique, leur multifocalité et leur pouvoir de dissémination leptoméningée (1, 9, 10, 11). Vu le siège de ces tumeurs, la chirurgie est difficile (2, 3, 4) ; la radiothérapie est l'arme thérapeutique essentielle de ces tumeurs. Cependant la toxicité surtout tardive des doses élevées et des champs étendus a incité pour la majorité des tumeurs cérébrales pédiatriques à une désescalade de dose et une réduction des volumes irradiés sans préjudice sur le contrôle local et la survie (1). Le but de notre étude est d'analyser 40 dossiers de TRP traitées dans le service de radiothérapie de L'Institut Salah Azaiz, étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de ces tumeurs et essayer de dégager une attitude thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques et les données de la littérature.

## PATIENTS ET MÉTHODES

### Caractéristiques des malades

Les dossiers de 40 patients traités à l'Institut Salah Azaiz pour des TRP entre janvier 1977 et décembre 2000 ont été étudiés. L'âge moyen des patients était de 20,4 ans (4 - 65) et 45% de ceux-ci (n = 18) étaient des enfants (âgés de moins de 16 ans). Le sex-ratio était de 2,07. Les tumeurs étaient de siège pinéal dans 26 cas, pinéal et sellaire ou suprasellaire dans 14 cas. Le délai moyen entre les premiers symptômes et la consultation était de 9 mois (15 jours - 48 mois). Des signes d'hypertension intracrânienne ont été notés dans 85% des cas. Les troubles neurologiques étaient présents dans 47,5% des cas (troubles de la marche, troubles sensitifs, déficit moteur, convulsions), les troubles de l'oculomotricité dans 57,5% des cas (diplopie, syndrome de Parinaud, paralysie de la VIème paire, baisse de l'acuité visuelle) et les troubles endocriniens dans 22,5% des cas (aménorrhée primaire, retard pubertaire avec retard staturo-pondéral, insuffisance anté-hypophysaire, diabète insipide) (tableau 1).

**Tableau 1 :** Symptomatologie clinique des TRP

Signes cliniques		Fréquence (%)
Etat général	Bon	67,5
	Moyen ou mauvais	32,5
HTIC		85
Céphalée		92,2
Vomissements		85
Troubles neurologiques		47,5
Troubles visuels		57,5
Troubles endocriniens		22,5
Nystagmus		7,5
Syndrome cérébelleux	Cinétique	2,5
	Statique	10
	Mixte	5
Syndrome pyramidal		7,5

### Histologie

L'histologie a été précisée avant le début de la radiothérapie chez 11 patients : 5 patients ont eu une biopsie stéréotaxique, 2 une biopsie à ciel ouvert et 4 une exérèse chirurgicale; complète dans 3 cas et partielle dans 1 cas. Le type histologique était un astrocytome pilocytique dans 6 cas, un pinéaloblastome dans 2 cas, un germinome dans 1 cas, un méningiome dans 1 cas et un oligodendrogliome dans 1 cas.

### Marqueurs tumoraux

L'étude des marqueurs tumoraux (· FP et , HCG) dans le sang et/ou le LCR n'a pas été systématique et réalisée uniquement dans 20% des cas (8 cas) avec des taux normaux dans tous les cas.

### La radiothérapie

L'irradiation à visée thérapeutique et diagnostique à la dose moyenne de 24,4 Gy (18 - 30 Gy) a été délivrée chez 16 patients et suivie d'une évaluation par une TDM ou une IRM. Une régression de la taille tumorale a été notée dans 8 cas, une stabilité tumorale dans 6 cas et une progression dans 2 cas. Les modalités de l'irradiation n'ont pas été homogènes même pour ceux ayant eu une radiothérapie d'épreuve : 16 patients ont eu une irradiation localisée du site tumoral, 14 patients ont eu une irradiation de l'encéphale en totalité avec surimpression au niveau du site tumoral et 10 patients ont eu une irradiation de l'axe cérébro-spinal avec une surimpression au niveau du site tumoral. La dose moyenne était de 54,3 Gy dans le lit tumoral (extrêmes : 25 - 60 Gy), de 28,9 Gy dans l'encéphale en totalité (extrêmes : 20 - 45) et de 29,4 Gy dans l'axe spinal (extrêmes : 22-42). L'irradiation crânio-spinale a été délivrée par deux faisceaux latéro-crâniens opposés, un faisceau dorsal et un faisceau lombosacré postérieur direct couvrant les espaces leptoméningés jusqu'au cul-de-sac dural. La jonction entre les faisceaux a été soumise à un double contrôle dosimétrique et radiologique pour chaque patient. Les électrons ont été utilisés pour l'irradiation spinale en fonction de la profondeur. La surimpression du site tumoral a été faite par deux champs latéraux opposés ou par trois champs associant deux latéraux et un antérieur en fonction du siège de la tumeur et des organes critiques.

### La chimiothérapie

Une chimiothérapie à base de Carboplatine et d'Etoposide n'a été utilisée comme traitement adjuvant que chez un enfant âgé de 14 ans après une irradiation de l'encéphale en totalité avec surimpression du lit tumoral. Dans notre série, la chimiothérapie a été essentiellement préconisée pour le traitement des récidives et des métastases.

### Analyse statistique

Les probabilités de survie globale et de contrôle local ont été calculées à partir de la date de la fin de la radiothérapie selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test statistique de Log-Rank a été utilisé pour l'étude comparative des facteurs pronostiques.

## RÉSULTATS

### Le contrôle local

Huit récidives locales (20%) sont survenues dans un délai

moyen de 28,2 mois (extrêmes : 7 - 120 mois). Les récurrences ont été associées à des métastases cérébro-spinales dans 1 cas et à des métastases spinale et abdominale dans 1 cas. Le type histologique a été un astrocytome pilocytaire dans 4 cas et non précisé dans les autres cas. Uniquement 3 patients ont eu un traitement de rattrapage comportant une exérèse chirurgicale dans 1 cas, une chimiothérapie à base de Carboplatine et d'Etoposide dans 1 cas et une polychimiothérapie associant Velbé, Actinomycine, Endoxan, Bléomycine et cisplatine dans 1 cas.

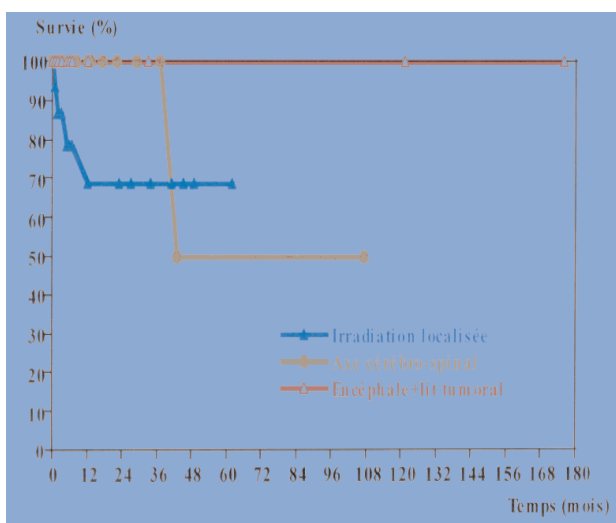
**La survie globale**

Les taux de survie globale à 2 ans et à 5 ans étaient respectivement de 87% et 74,5%. Cinq métastases (12,5%) ont été observées dans un délai moyen de 15,5 mois (extrêmes : 4 - 59 mois). Dans tous les cas, les métastases ont été spinales, associées à des métastases cérébrales diffuses dans 1 cas et suivies de l'apparition de métastases extranévraxiques (abdominales) dans 2 cas. Le traitement des métastases spinales a consisté en une réirradiation spinale jusqu'à la dose de 44 Gy chez 1 patient, associées à une chimiothérapie à base de Carboplatine et d'Etoposide chez 2 patients. Les métastases extranévraxiques ont été traitées par une polychimiothérapie. Les types histologiques associés à ces métastases ont été précisés dans 3 cas : germinome dans 1 cas et pinéaloblastome dans les 2 autres.

**Étude des facteurs pronostiques**

L'étude monofactorielle a analysé l'impact sur la survie des facteurs pronostiques suivants : l'âge, le sexe, le siège de la tumeur, l'état général au moment du diagnostic, le type histologique et les volumes irradiés. L'étendue de la radiothérapie s'est avérée d'une influence sur la survie globale avec un taux de 100% à 2 ans et à 5 ans pour les malades ayant eu une irradiation de l'encéphale en totalité avec une surimpression sur le lit tumoral; de 59% à 2 ans et à 5 ans pour les patients ayant eu une irradiation localisée au lit tumoral et de 100% à 2 ans et 50% à 5 ans pour les malades ayant eu une irradiation de l'axe cérébro-spinal (figure 1).

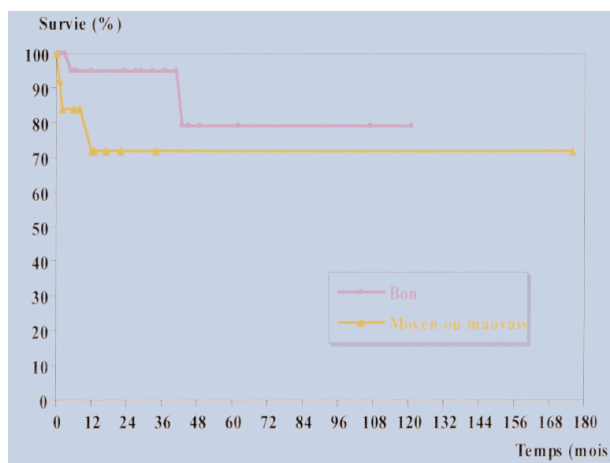
**Figure 1 :** Survie globale en fonction du volume d'irradiation



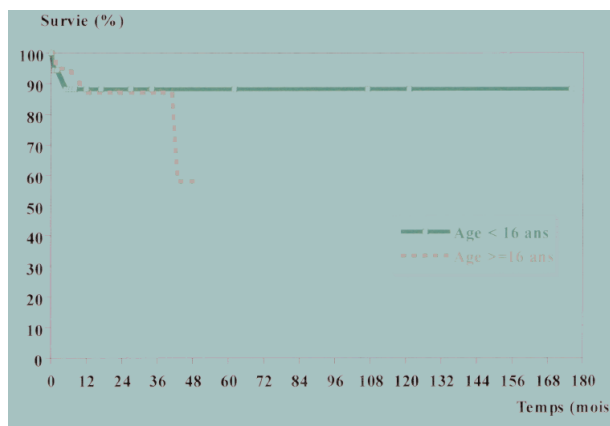
Le bon état général au moment du diagnostic a été associé à un taux de survie globale à 5 ans de 79% vs 72% pour les patients avec un mauvais état général (figure 2). La survie globale des patients d'âge inférieur à 16 ans a été à 4 ans de 88% vs 58% pour les patients d'âge supérieur à 16 ans (figure 3). Le sexe féminin a été associé à un taux de SG de 92,3% vs 72,7% pour le sexe masculin.

Dix patients ont gardé des séquelles post thérapeutiques : des troubles endocriniens chez 5 patients, des troubles visuels chez 5 patients et des troubles psychomoteurs chez 2 patients.

**Figure 2 :** Survie globale en fonction de l'état général initial



**Figure 3 :** Survie globale en fonction de l'âge



**DISCUSSION**

Les TRP représentent un groupe histologique très hétérogène (tumeurs germinales pures, tumeurs germinales non séminomateuses, tumeurs du parenchyme pinéal, tumeurs bénignes et tumeurs gliales) (11, 12). Dans notre série, l'histologie a été précisée uniquement dans 11 cas (27.5%) ; La radiothérapie a été délivrée dans un but diagnostique et/ou

thérapeutique. Les modalités de traitement en l'absence d'une confirmation anatomopathologique ont été hétérogènes. La chimiothérapie a été réservée pour les récidives et les métastases. Parmi les facteurs pronostiques étudiés : l'âge, l'état général initial et l'étendu des champs de radiothérapie semblent d'une influence sur la survie. La prise en charge des TRP dépend surtout du type histologique et devrait être multidisciplinaire.

#### La survie globale et le contrôle local

Dans notre série, les taux de survie globale à 2 ans et à 5 ans étaient respectivement de 87% et de 74,5%. Fuller a rapporté dans une série de 233 cas de TRP, un taux de survie globale de 74% à 5 ans et de 68% à 10 ans (6). Le taux global des récidives des TRP dans la littérature varie entre 5% et 24%, elles surviennent généralement au cours des deux premières années (13,14). Dans le cas des germinomes, les rechutes peuvent être tardives, après 10 ans. Dans notre série, huit récidives locales (20%) ont été observées et sont survenues dans un délai moyen de 28,25 mois.

#### Les facteurs pronostiques

L'âge < 16 ans semble être un facteur de bon pronostic. Dans notre série, la survie globale à 4 ans est de 88% pour les enfants de moins de 16 ans et de 58% pour les patients d'âge supérieur ou égal à 16 ans ( $p = 0,72$ ). Fuller, en revoyant 208 cas de TRP a noté que les patients âgés de plus de 5 ans ont un meilleur taux de survie globale ( $p = 0,01$ ) et de survie sans rechute ( $p = 0,03$ ) que les enfants de moins de 5 ans (6). D'après Chao, il n'y a aucune relation statistiquement significative entre l'âge et la survie ni entre l'âge et le risque de dissémination métastatique (13). Le bon état général et neurologique à l'examen initial des patients représente un facteur pronostique significatif de survie pour Dearnaley ( $p < 0,001$ ) (14). Dans notre étude, les patients qui ont un bon état général au moment du diagnostic semblent avoir un pronostic plus favorable.

Le type histologique des TRP a le plus grand impact sur les taux de survie. Les germinomes sont des tumeurs radiosensibles et chimiosensibles et sont associés aux taux de survie les plus élevés par rapport aux autres types histologiques. Pour Chao, qui a mené une étude multivariée à propos de 25 cas de TRP, le type histologique a été le seul facteur pronostique statistiquement significatif avec un taux de survie sans rechute à 2 ans et à 5 ans respectivement de 100% et de 86% pour le groupe de germinomes et de 55% et de 21% pour le groupe des autres variétés histologiques (astrocytomes, tératocarcinome, carcinomes embryonnaires) (13). Fuller a classé les différents cas de sa série ( $n = 25$ ) et de ceux de la littérature ( $n = 208$ ) en 4 groupes : tumeurs non biopsiées, germinomes, tumeurs du parenchyme pinéal et tumeurs germinales non séminomateuses. Les taux de survie globale et de survie sans maladie ont été significativement meilleurs pour les deux premiers groupes (6). Dans notre série, ce facteur de pronostic n'a pas été étudié vu le nombre très limité des patients ayant eu une preuve histologique.

#### La chirurgie des TRP

La chirurgie est difficile vu le siège et la localisation profonde de ces tumeurs, elle se limitait dans certains cas à une dérivation du liquide céphalorachidien ; mais actuellement le

développement des biopsies stéréotaxiques et de la microchirurgie associé à un taux de morbidité minime a permis l'obtention de preuve histologique et le traitement surtout des tumeurs bénignes de la région pinéale dont le standard est une exérèse chirurgicale complète (2, 3, 4).

#### La radiothérapie des TRP

Classiquement, en cas d'impossibilité chirurgicale, la radiothérapie a été utilisée dans un but diagnostique en délivrant une dose moyenne de 20 Gy. Les tumeurs ayant une réponse supérieure à 50% après 20 Gy sont considérées comme des germinomes probables. Dans notre série, cette radiothérapie d'épreuve a été réalisée chez 16 patients (40%) à une dose moyenne de 24,4 Gy. Avec les progrès des techniques chirurgicales, cette attitude n'est plus indiquée surtout chez les enfants de peur d'irradier inutilement des tumeurs bénignes ou non radiosensibles (10, 12, 15).

#### Les volumes d'irradiation

La tendance actuelle pour les tumeurs pédiatriques est une désescalade de dose et des volumes irradiés afin de diminuer les séquelles tardives. L'étendue des champs d'irradiation des TRP demeure un sujet controversé. Haddock a étudié 31 cas de germinomes de la région pinéale et a noté un taux de métastases spinales de 49% chez les patients traités par une irradiation de l'encéphale localisée et de 0% des patients ayant eu une irradiation de l'encéphale en totalité et chez les patients irradiés par un champ crânio-spinal (16). Dans la série de Schild rapportant 30 cas de TRP, le taux de métastases spinales a été de 14% chez les patients ayant eu une irradiation spinale vs 50% pour ceux ayant eu une irradiation localisée, sachant qu'une irradiation prophylactique a été délivrée pour les tumeurs à haut potentiel métastatique (pinéoblastome, pinéocytomes avec différenciation intermédiaire et les tumeurs pinéales mixtes) (17). Dans l'étude de Wolden (48 cas de tumeurs germinales de la région pinéale), l'irradiation crânio-spinale n'a pas été systématique et a été réservée pour les tumeurs avec envahissement ventriculaire, multifocales ou associées à une dissémination leptoméningée objectivée ; les taux de survie globales à 5 ans étaient de 100% pour les germinomes et de 80% pour les tumeurs germinales non séminomateuses (18). De même Shirato ne recommande pas une radiothérapie de l'axe cérébrospinal systématique, toutefois il indique une radiothérapie ventriculaire à une dose de 40 Gy pour les germinomes localisés (19, 20).

**Tableau 2 :** corrélation entre les champs d'irradiation, les récidives et les métastases

	Nombre de cas	Nombre de récidives	Nombre de métastases
RT localisée	16	2	0
RT de l'encéphale avec surimpression au lit tumoral	14	4	1
RT de l'axe cérébrospinal	10	2	4

Buckner a préconisé une irradiation localisée au volume tumoral avec 2 cm de marge après 4 cycles de chimiothérapie

(cis platine, étoposide) (21). Dans notre série 10 patients/40 ont eu une irradiation de l'axe cérébrospinal. Malgré l'irradiation étendue 4 patients /10 ont présenté des métastases spinales, ce qui nous incite à prendre en considération d'autres facteurs pronostiques et l'intérêt de l'association éventuelle d'une chimiothérapie (tableau 2).

#### **Les Doses**

Des complications sévères sont associées avec des doses de 55 Gy (19% de déficit neurologique modéré ou sévère) (22, 23, 24, 25). La majorité des auteurs recommandaient des doses de 50 Gy. Shibamoto propose pour les germinomes intracrâniens une dose de 40 - 45 Gy pour les tumeurs de moins de 4 cm de diamètre (26). Cependant d'autres auteurs trouvent que des doses < 50 Gy sont insuffisantes pour un bon contrôle local (6, 17, 27). Haddock trouve qu'une dose < 40 Gy a été associée à un taux d'échec des germinomes plus élevé ( $p = 0,002$ ) (16). Dans notre série le facteur dose de radiothérapie n'a pas été étudié. Les protocoles d'association d'une chimiothérapie néoadjuvante ont tendance à diminuer les doses et/ou les volumes d'irradiation (28, 29, 30).

#### **La chimiothérapie des TRP**

##### **Les tumeurs germinales**

Malgré un taux de réponse complète important parfois de l'ordre de 100% et une chimiosensibilité importante des germinomes (9, 16, 24, 31); les essais de chimiothérapie exclusive ont été associés à une morbidité importante et à un taux de rechutes précoces élevé > 50% (32). Agranat a trouvé les mêmes taux de survie globale et survie sans maladie à 5 ans de 100% pour le groupe de germinomes traités par radiothérapie exclusive à 50 Gy et 35 Gy sur l'axe cérébrospinal et pour le groupe traité par chimiothérapie (sel de platine, étoposide, cyclophosphamide ou ifosfamide) et radiothérapie localisée (33). Pour Baranzelli, le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 90% pour les germinomes traités par chimiothérapie néoadjuvante type BEP et radiothérapie du lit tumoral à 40 Gy et 25 Gy de l'axe cérébrospinal en cas de dissémination (34). Dans une étude Japonaise incluant 130 germinomes intracrâniens traités par association chimiothérapie et radiothérapie localisée à 24 Gy, les patients ont eu une réponse complète après 3 cycles de carbo-étoposide avec un taux de survie globale à 5 ans de 97,8% et survie sans récurrence de 90,8% (35). Keung a comparé le protocole chimiothérapie et radiothérapie localisée vs radiothérapie de l'axe cérébrospinal pour des germinomes intracrâniens; le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 100% pour le groupe radiothérapie exclusive étendue vs 88,1% pour le groupe CT-RT ( $p = 0,0279$ ) avec des rechutes surtout cérébrale, ce qui suggère que la chimiothérapie peut ne pas prévenir la dissémination ventriculaire de la maladie (36).

Dans l'étude de la SFOP (37) dont le protocole était radiothérapie 40 Gy sur le site tumoral initial après 4 cures de chimiothérapie à base de carboplatine, le taux de rechute était de 16,4% et ces rechutes étaient à prédominance au niveau du système ventriculaire. Il faut probablement inclure dans les futurs protocoles le système ventriculaire dans le volume prophylactique dans le cas d'association de chimiothérapie et de radiothérapie. Dans les formes disséminées d'emblée, une

irradiation de l'axe cérébrospinal est préconisée dont les doses varient en fonction de la réponse à la chimiothérapie (1, 38). Pour les tumeurs germinales non séminomateuses; ils ont un pronostic plus mauvais et sont chimiosensibles. Une radiothérapie localisée à la dose de 54 Gy est préconisée après une chimiothérapie ou une chimiothérapie + chirurgie. L'irradiation de l'axe cérébrospinal est réservée en cas de dissémination (1, 2).

##### **Les tumeurs du parenchyme pinéal**

L'exérèse chirurgicale est le traitement initial de ces tumeurs. Cette exérèse est associée à une radiothérapie dont l'étendue varie en fonction du grade histologique. La chimiothérapie est indiquée surtout pour les tumeurs de haut grade (2, 39). Jakaki rapporte une étude faite par le CCG (25 enfants porteurs de pinéaloblastomes); les patients < 18 mois ont été traités par un protocole lourd de chimiothérapie (8 drogues en 1). Tous les patients ont récidivé dans un délai de 4 mois avec des métastases spinales dans 75% des cas. Pour les enfants > 18 mois; une chimiothérapie (CCNU, vincristine, prédnisonne, ou 8 drogues en 1) associée à une radiothérapie étendue de l'axe. La survie globale et survie sans récurrence à 3 ans étaient respectivement de 73% et de 61% (40).

##### **Stratégie thérapeutique des TRP**

Les TRP représentent un groupe très hétérogène et la conduite thérapeutique dépend surtout du type histologique, de l'aspect radiologique et le dosage des marqueurs ( $\beta$ -FP,  $\alpha$ -HCG) dans le sang et/ou le LCR. Le développement des techniques chirurgicales a rendu ces tumeurs plus accessibles à une exérèse et à une documentation histologique. D'après notre série et la revue de littérature nous proposons ce schéma thérapeutique:

**1- Tumeurs germinales pures :** (sécrétant peu ou pas de marqueurs dans le sang et/ou le LCR).

- Tumeur unique : association de chimiothérapie et de radiothérapie incluant le système ventriculaire à la dose de 24 Gy avec un complément au lit tumoral ou au volume macroscopique jusqu'à la dose de 40 Gy.

- Tumeurs multifocales, mauvais répondeurs à la chimiothérapie et dans les formes disséminées : irradiation crânio-spinale après chimiothérapie à la dose de 25-35 Gy avec un complément au site tumoral initial à la dose de 50-55 Gy.

**2- Tumeurs germinales non séminomateuses :** ou sécrétant des marqueurs sanguins et/ou dans le LCR; la documentation histologique dans ces cas n'est pas nécessaire. Le traitement est une association de chimiothérapie, une chirurgie si possible et une radiothérapie à la dose de 54 Gy. Pour les formes disséminées ; une radiothérapie crânio-spinale 30 Gy avec un complément de 20 Gy au site tumoral initial peut être indiquée.

**3- Tumeurs du parenchyme pinéal :** La chirurgie est essentielle pour le diagnostic et pour grader la tumeur.

-Pour les tumeurs de bas grade : chirurgie seule.

- Pour les tumeurs à différenciation intermédiaire : radiothérapie localisée 50 Gy.

- Tumeurs de haut grade : Chimiothérapie et radiothérapie crânio-spinale à la dose de 34 Gy et complément de 20 Gy au site tumoral initial.

**4- Les tumeurs gliales :** le traitement est surtout chirurgical.

-Pour les astrocytomes pilocytiques, la surveillance même après

exérèse incomplète peut être proposée.

- Pour les autres cas, c'est l'indication d'une radiothérapie localisée dont la dose varie en fonction du grade histologique de la tumeur.

## Références

- Habrand J.L, Abdulkarim B, Beaudré A, El Khouri M, Kalifa C. La détermination des volumes-cibles en radiothérapie pédiatrique: application aux tumeurs cérébrales. *Cancer/Radiothérapie* 2001; 5 : 711-9.
- Fauchon F, Jouvet A, Alapetite C, Fevre-Montange M. Classification and treatment of tumours of the pineal region. *EMC-Neurologie* 2005; 2 : 596-617.
- Konovalov AN, Pitskhelauri DI. Principles of treatment of the pineal region tumors. *Surg Neurol* 2003; 59 : 250-68.
- Tamaki N, Yin D. Therapeutic strategies and surgical results for pineal region tumours. *Journal of Clinical Neuroscience* 2000; 2 : 125-128.
- Blond S. Tumeurs du 3ème ventricule, du ventricule lateral et des structures adjacentes : Cohadon F, eds. Tumeurs du système nerveux central et de ses enveloppes. Paris Medecine Sciences : Flammarion, 1989 : 261-76.
- Fuller BG, Kapp DS, Cox R. Radiation therapy of pineal region tumours: 25 new cases and a review of 208 previously reported cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28 : 229-45.
- Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, Freeman CR, Rorke LB. Tumors of the central nervous system. Dans: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997 : 674-7.
- Jomaa R, Kendall BE. Diagnosis and management of pineal tumors. *J Neurosurg* 1983; 58 : 654-65.
- Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. Dans: De Vita VT, Hellman JS, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology; 6th edition, 2001 : 2142-5.
- Packer RJ, Sutton LN, Rosenstock JG et al. Pineal region tumors of childhood. *Pediatrics* 1984; 74 : 97-102.
- Régis J, Bouillot P, Figarella-Branger D et al. Les biopsies stéréotaxiques des tumeurs de la région pinéale. Réflexions sur leur risque et leur rendement à propos de 370 cas. *Neurosurgery* 1994; 40 : 3-9.
- Régis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy : Review of the mortality, morbidity and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 1996; 39 : 907-14.
- Chao CK, Lee ST, Lin FJ, Tang SG, Leung WM. Multivariate analysis of prognostic factors in management of pineal tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27 : 1185-91.
- Dearnaley DP, A'Hern RP, Whittaker S, Bloom HJ. Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 : 773-81.
- Edwards MSB, Hudings RJ, Wilson CB, Levin VA, Wara WM. Pineal region tumors in children. *J Neurosurg* 1988; 68 : 689-97.
- Haddock MG, Shild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ.

## CONCLUSION

La région pinéale comprend des entités tumorales hétérogènes. La prise en charge de ces tumeurs est multidisciplinaire associant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie dont les modalités d'administration doivent suivre une stratégie thérapeutique consensuelle nécessitant des études randomisées.

- Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 : 915-23.
- Shild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ et al. Pineal parenchymal tumors: Clinical, pathologic and therapeutic aspects. *Cancer* 1993; 72 : 870-80.
- Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MSB, Sneed PK. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 : 943-9.
- Shirato H, Aoyama H, Ikeda J et al. Impact of margin for target volume in low-dose involved field radiotherapy after induction chemotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 : 214-7.
- Shirato H, Nishio M, Sawamura Y et al. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 : 511-5.
- Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, Groover RV, Schomberg PJ, Kimmel DW et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1999; 17 : 933-40.
- Amant FF, Bienayme J, Bargy F, Delons E, Caillaud JM, Lemerle J. Les tumeurs germinales malignes de l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1983;40 : 117-22.
- Armedola BE, Wolf A, Coy SR, Amendola MA, Eber D. Pineal tumours: analysis of treatment results in 20 patients. *J Neurosurg* 2005; 102 : 175-9.
- Glanzmann CH, Seelentag W. Radiotherapy for tumours of the pineal and suprasellar germinomas. *Radiotherapy and Oncology* 1989; 16 : 31-40.
- Huh SJ, Kyung HS, IL Han K, Yong CH, Sung WH, Charn IL P. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiotherapy and Oncology* 1996; 38 : 19-23.
- Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J, Takahashi M, Kikuchi H, Abe M. The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 : 1089-94.
- Kersh CR, Constable WC, Eisert DR et al. Primary central nervous system germ cell tumors. Effect of histologic confirmation on radiotherapy. *Cancer* 1988; 61 : 2148-52.
- Allen JC, DaRosso RC, Donahue B, Nirenberg A. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 1994; 74 : 940-4.
- Allen JC, Kim JH, Packer RJ. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1987; 67: 65-70.
- Calugaru V, Taillibert S, Lang P, Simon J-M, Delattre J-Y, Mazon J-J. Chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie adaptée à la réponse tumorale dans les tumeurs

- germinales séminomateuses du système nerveux central : expérience de l'hôpital de la pitié-salpêtrière et revue de la littérature. *Cancer / Radiother* 2007;11: 122-128
31. Onoyama Y, Ono K, Nakajima T, Hiraoka M, Abe M. Radiation therapy of pineal tumors. *Radiology* 1979; 130 : 757-60.
  32. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M et al. Chemotherapy without irradiation-A novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: Results of an International Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 1996; 14 : 2908-15.
  33. Agranat P, Jedynak P, Epardeau B, Extra JM, Mignot L. Les tumeurs germinales cérébrales de l'adulte. Etude rétrospective de 19 cas. *Bull Cancer* 1995; 82 : 650-9.
  34. Barnazelli MC, Patte C, Bouffet E, Couanet D, Habrand JL, Portas M et al. Nonmetastatic intracranial germinoma : the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1997; 80 : 1792-7.
  35. Matsutani M. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors-the Japanese experience. *J Neurooncol* 2001; 54 : 311-6.
  36. Eom KY, Il Han K, Charn Il P, Hak Jae K, Jin Ho K. Upfront chemotherapy and involved-field radiotherapy results in more relapses than extended radiotherapy for intracranial germinomas: modification in radiotherapy volume might be needed. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 : 667-671.
  37. Alapetite C, Carrie C, Brisse H, Thiesse P, Habrand JL, Gaboriaud , et al. On behalf of the SFOP. (Société Française d'Oncologie Pédiatrique). Patterns of relapse following Carboplatin-based chemotherapy and focal irradiation of intracranial germinoma :the SFOP experience. *Neuro-Oncol* 2003; 5 : 25
  38. Brandes A.A, Pasetto L.M, Monfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer treatment reviews* 2000; 26 : 233-242.
  39. Ashley DM, Longee D, Tien R et al. Treatment of patients with pineamoblastoma with high dose cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26 : 387-92.
  40. Jakacki RI, Zeltzer PM, Boyett JM et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1995; 13 : 1377-83.