

FAUT-IL CRAINDRE L'APPARITION D'UN SECOND CANCER EN PÉDIATRIE?

P. FORGET (1), M.F. DRESSE (1), V. SCHMITZ (1), CL. HOYOUX (1)

RÉSUMÉ : Devant l'amélioration de la survie des patients pédiatriques atteints de cancer, nous devons faire face de plus en plus souvent à des séquelles tardives dont notamment l'apparition de tumeurs malignes secondaires (TMS).

Les facteurs pédiatriques spécifiques prédisposant à ces TMS sont les suivants : durée de vie encore propice, potentiel prolifératif cellulaire important, toxicités des thérapeutiques anticancéreuses souvent combinées (radio et chimiothérapies) et prédisposition héréditaire au cancer plus fréquente.

Une meilleure connaissance de ces facteurs, pourrait améliorer la prise en charge de ces patients, et guider vers une moindre toxicité le développement des futurs traitements en oncologie pédiatrique, afin de réduire le risque de TMS.

MOTS-CLÉS : Tumeurs malignes secondaires (TMS) - Radio- et chimio-toxicité - Prédisposition héréditaire

SECONDARY CANCERS IN CHILDHOOD

SUMMARY : Improved survival of pediatric cancer patients will lead to an increase of late sequelae such as secondary malignant neoplasms (SMN).

Specific pediatric factors predisposing to these SMN are as follows: long expecting duration of life, high cellular proliferative potential, toxicity of often combined cancer therapies (radio- and chemotherapies) and more frequent genetic predisposition to cancer.

Better understanding of these factors could improve patients management and could lead to the development of less toxic future therapies with the hope to decrease the risk of SMN.

KEYWORDS : Secondary malignant neoplasm (SMN) - Radio- and chemotoxicity - Hereditary predisposition

INTRODUCTION

Les progrès des dernières années dans la prise en charge globale des cancers pédiatriques (diagnostic, bilan d'extension, traitements anticancéreux et supportifs) ont amélioré considérablement la survie de ces patients. En conséquence, il faudra faire face, de plus en plus, aux toxicités à long terme de ces traitements lourds, en terme de séquelles mais aussi de secondes tumeurs.

En effet, il faut savoir que chez ces survivants à long terme, la première cause de décès reste la rechute de la tumeur primitive, tandis que la deuxième est l'apparition et l'évolution d'une tumeur maligne secondaire (TMS).

La TMS est, par définition, différente d'une rechute ou d'une métastase de la première. Chez un même enfant, cette deuxième tumeur est donc histologiquement différente et apparaît dans le décours de la guérison de la première. Mais il faut savoir que, de façon exceptionnelle, deux cancers différents peuvent aussi être diagnostiqués simultanément chez un même enfant.

LES CHIFFRES DU RISQUE DE SECOND CANCER (1-3)

En regroupant différentes données pédiatriques, on peut estimer le risque cumulatif de développer une TMS, 25 ans après le premier diagnostic, entre 3,7 et 12%.

Le risque relatif est le rapport entre le nombre de cancers observés dans un groupe d'enfants qui en ont déjà présenté un, sur le nombre de cancers attendus dans un groupe

comparable d'enfants sains. Ce risque relatif a été évalué à 12, et ce, à 25 ans du premier diagnostic. Ce risque est estimé à 13 pour la première décennie, 15 pour la deuxième, puis décroît à 8 dans la troisième et passe à 3 au-delà de 30 ans après le premier diagnostic de cancer.

LES FACTEURS DE RISQUE DE SECOND CANCER (1,2,4,5)

Tous les jeunes patients ne sont pas à risque identique de développer une TMS.

Ce risque est principalement fonction :

- du type de traitement(s) reçu(s) (radiothérapie et/ou chimiothérapie, immuno-dépresseurs, thérapies associées);
- d'une prédisposition héréditaire éventuelle;
- de la nature du premier cancer;
- de l'âge de l'enfant au premier diagnostic.

Ces facteurs bien évidemment étroitement reliés et interdépendants.

Le LESG (Late Effects Study Group) avait rapporté que les TMS les plus fréquentes apparaissent dans le décours des rétinoblastomes, du lymphome de Hodgkin, de la tumeur d'Ewing et, loin derrière, des leucémies aiguës, mais ces données datent d'avant l'amélioration nette de la survie des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA)(3).

LES TYPES DE SECONDS CANCERS

De manière générale, les hémopathies malignes secondaires surviennent plus fréquemment après des chimiothérapies. Les tumeurs solides secondaires se situent, pour la plupart, dans le champs de la radiothérapie (1, 2).

Les particularités pédiatriques des TMS sont les suivantes (1-3) :

(1) Pédiatres, Service Universitaire d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, CHR Citadelle

- les survivants ont encore une durée de vie de longueur propice au développement d'un nouveau cancer;
- la plupart des cellules des jeunes patients ont encore le potentiel prolifératif nécessaire à la promotion tumorale;
- beaucoup de cancers en pédiatrie requièrent des modalités thérapeutiques combinées et donc des toxicités combinées;
- la composante génétique est plus importante dans les cancers de l'enfant que dans ceux de l'adulte.

RÔLE RECONNU DE LA RADIOTHÉRAPIE

APPARITION DE TUMEURS SOLIDES SECONDAIRES : LE CHAMPS D'IRRADIATION

Mécanisme d'action

Les radiations ionisantes sont connues comme étant potentiellement mutagènes par les lésions de l'ADN qu'elles entraînent (1). Ceci avait déjà été remarqué il y a plusieurs décennies, notamment par l'apparition de carcinomes de la thyroïde après irradiation du thymus dans l'enfance (2, 4, 6).

L'effet de l'irradiation est une mutation portant (2) soit sur une cellule en division (qui se clone par après), soit sur une cellule présentant une anomalie chromosomique pré-existante, et donc particulièrement sensible.

Tissus ciblés (2)

Les cellules des tissus en croissance des enfants étant en prolifération active (tissus osseux et tissus mous), ils sont plus facilement sujets à développer des clones mutés qui, aidés d'évènements additionnels, peuvent conduire au cancer.

A la différence, les cellules en fin de cycle (tissus épithéliaux : pulmonaires, gastro-intestinaux, génito-urinaires) ont besoin d'un temps de latence beaucoup plus long pour se cancériser.

Les modalités de la radiothérapie

En termes de doses, de type de fractionnement et de source d'énergie ont une influence propre sur sa toxicité (7, 8, 9).

Le temps de latence

Le temps de latence médian par rapport au diagnostic est de 9,5 à 16 ans (1). L'incidence est de 5,8% à 12 ans (2, 10).

L'EXEMPLE TYPE : LA MALADIE DE HODGKIN ET LE CANCER DU SEIN SECONDAIRE

La majorité des études porte sur le lymphome de Hodgkin et le cancer du sein secondaire. En effet, 25% des décès après guérison du Hodgkin sont dus à cette TMS (5).

Cette TMS se rencontre exclusivement chez les filles traitées par radiothérapie. Le cancer du sein apparaît généralement dans le champs irradié; il est bilatéral une fois sur trois et son risque est proportionnel à la dose reçue (11).

Le risque relatif est 70 fois plus élevé chez ces jeunes filles par rapport à une population normale. Il augmente encore lorsque la radiothérapie s'effectue entre 10 et 16 ans (période de croissance mammaire) (11).

Cette tumeur secondaire peut apparaître durant toute la période de suivi, mais le délai médian par rapport au diagnostic est de 15 ans (11).

Ceci justifie grandement les tentatives de réduction des doses de radiothérapie au profit de la chimiothérapie dans la maladie de Hodgkin.

RÔLE RECONNU DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

APPARITION D'HÉMOPATHIES MALIGNES SECONDAIRES

Mécanisme d'action

Le potentiel mutagène de certains médicaments utilisés en chimiothérapie est également connu depuis des années. Une partie du mécanisme anti-cancéreux de ces agents étant de contrer la multiplication des cellules cancéreuses en interférant au niveau de l'ADN, on peut aisément imaginer le potentiel carcinogène de ce genre de lésions sur des cellules saines (1, 10, 12).

Les drogues principalement incriminées sont, en premier, les alkylants (busulfan, cyclophosphamide, melphalan); viennent ensuite les inhibiteurs de la topo-isomérase II (epipodophyllotoxines : etoposide); puis les anthracyclines (doxorubicine) et le cisplatine. Viennent finalement les antimétabolites (Mercaptopurine, Methotrexate, Thioguanine) qui sont plutôt considérés comme co-carcinogènes (2, 12-14).

Tissus ciblés

Le premier tissu touché est le tissu hématopoïétique hypervascularisé et en multiplication cellulaire permanente (TMS : leucémies myéloïdes et syndromes myélodysplasiques)(10, 14).

Les modalités de la chimiothérapie

En termes de doses et de schéma d'administration ont une influence propre sur sa toxicité (10, 12, 14).

Le temps de latence médian

Le temps de latence médian par rapport au diagnostic du premier cancer est de 6 ans (1, 10, 12).

L'EXEMPLE TYPE : LA LEUCÉMIE MYÉLOBLASTIQUE AIGUË (LMA)

C'est l'hémopathie maligne secondaire la plus fréquente, principalement décrite dans le décours de la maladie de Hodgkin ou d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).

On sépare en deux groupes les LMA secondaires :

A. Celle qui suit l'administration d'étoposide (inhibiteur des topo-isomérases II) (2, 12, 13, 14) :

Cette drogue est le plus souvent responsable de leucémies très aiguës survenant après un temps de latence médian de 2 ans et présentant des anomalies chromosomiques de type : réarrangement au niveau du gène MLL (11q23); translocation t (15,17), t (8,21), t (9, 11) ou inv 16.

Le rôle du schéma d'administration pour une même dose totale a clairement été démontré (la réduction de l'intervalle étant plus leucémogène).

B. Celle qui suit l'administration d'alkylants (2, 12, 13, 14).

C'est souvent une LAM de type M1, M2 précédée d'un syndrome myélodysplasique. Les atteintes chromosomiques fréquentes sont la monosomie ou les délétions 5 ou 7. Le temps de latence médian est de 5 à 7 ans. La relation dose-effet est clairement démontrée.

RÔLE RECONNU DE L'ASSOCIATION : RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIOTHÉRAPIE

Il existe clairement un risque relatif plus élevé de TMS lorsqu'on combine les deux traitements, mais ces potentiels carcinogènes ne sont pas exactement additifs (1).

Cela peut s'expliquer par le fait que des mécanismes tumoraux différents sont induits par ces deux traitements, et par la sensibilité différente des tissus à l'une ou l'autre de ces thérapies (1, 10).

RÔLE RECONNU DE LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE (15-19).

Un risque de TMS après greffe de moelle osseuse a été mis en évidence. Les TMS décrites alors sont des lymphomes, des leucémies et certaines tumeurs solides.

Les thérapies associées ou précédant la greffe de moelle osseuse (conditionnement par irradiation corporelle totale, traitement d'induction comportant des drogues mutagènes) sont en soi des facteurs de risque. Ensuite, vient le rôle probable des traitements immuno-suppresseurs nécessaires à la greffe de moelle osseuse puisque l'on relie également les risques de TMS à l'immuno-suppression prolongée (phénomènes de dysrégulation immunitaire, risque accru d'infection virale chronique promotrice, par exemple par Epstein Bar virus, etc..).

Les autogreffes augmenteraient le risque de leucémies aiguës, l'usage de l'étoposide a été incriminé.

Les allogreffes seraient suivies d'un risque augmenté de lymphomes, risque proportionnel au degré d'immuno-suppression nécessaire à la tolérance de la greffe (selon la disparité génétique, les complications de type GVH, etc ...).

RÔLE À RECONNAITRE AU TRAITEMENT SUPPORTIF

On doit citer les risques (minimisés à l'heure actuelle) des transfusions sanguines potentiellement vectrices d'hépatites carcinogènes.

De même, il faut rappeler, pour les patients traités il y a longtemps, les risques (considérablement réduits à l'heure actuelle) liés aux radiations ionisantes administrées par les examens d'imagerie nécessaires au bilan et au suivi du patient (4, 6).

LA PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE AU CANCER

Celle-ci joue un rôle particulier en pédiatrie puisque la composante génétique dans la prédisposition au cancer semble plus importante que chez les adultes (1, 2).

On sépare ces prédispositions héréditaires en:

a) *Primaires* (2, 10) : Pathologies avec atteinte génétique augmentant la vulnérabilité par rapport au cancer.

- NF1 : neurofibromatose de Von Recklinghausen (altération sur le chromosome 17 favorisant les neurofibrosarcomes, les tumeurs cérébrales, les leucémies myelo-monocytaires juvéniles).

- *Rétinoblastome* : les patients présentant un rétinoblastome bilatéral, une histoire familiale de rétinoblastome ou une délétion germinale 13q14 connue sont les plus à risque de TMS, avec une incidence de 38% à 30 ans du diagnostic. La majorité de ces TMS se situent dans les tissus mous, dans le champs d'irradiation.

Les rétinoblastomes sporadiques ne présentent pas de risque accru de TMS;

- *Li Ffraumeni* : syndrome de prédisposition familiale au cancer défini par : un sarcome avant l'âge de 45 ans, un parent de 1er degré présentant un cancer avant 45 ans, ainsi qu'un parent de 1er ou 2ième degré présentant un cancer avant 45 ans ou un sarcome à tout âge.

Les cancers rencontrés sont multiples (sarcome des tissus mous, cancer du sein, ostéosarcome, tumeurs cérébrales, leucémies, ...). La transmission est autosomique dominante. L'altération génétique est une mutation du chromosome 17 en p53 qui altère la fonction de ce gène suppresseur de tumeur. Il s'agit parfois d'une néomutation.

- *Ataxie télangiectasie*

- *Xeroderma pigmentosum*

- *Syndrome de Bloom*

b) *Secondaires* (21) : Atteinte génétique touchant des enzymes utilisés pour la métabolisation et la détoxification de certaines drogues (notamment de chimiothérapie). Les enzymes impliqués dans la biotransformation des médicaments sont nombreux. Leur niveau d'expression et leur activité conditionnent les concentrations circulantes du principe actif, et donc, ses concentrations au site d'action ainsi que l'effet observé chez chaque patient. Les deux enzymes principaux sont la glutathion S-transférase et le cytochrome p450.

LE TRAITEMENT DE CES TMS

LES TUMEURS SOLIDES

Elles sont traitées selon leurs stades suivant les protocoles classiques. La majorité sont curables avec des séquelles modérées (cancer de la peau, de la thyroïde, méningiome). Mais les plus sévères sont souvent suivies de décès (tumeur osseuse, sarcome des tissus mous). Certains Centres proposent dans le cadre d'une maladie de Hodgkin, une mastectomie bilatérale préventive (2, 5, 11).

LES HÉMOPATHIES MALIGNES :

- On distingue les LMA à faible risque [portuses de t(15,17) t(8,21)] qui sont traitées

comme des leucémies « de novo » et répondent bien au traitement. Et puis, celles, plus fréquentes, présentant des anomalies chromosomiques de mauvais pronostic (MLL 11q23, del 5 ou 7), souvent résistantes aux traitements et qui sont des indications d'allogreffes (1, 2, 20);

- Concernant les lymphomes secondaires, le pronostic est variable. S'ils surviennent dans un contexte d'immuno-suppression(IS), la diminution de cette IS fait déjà partie du traitement. Les traitements conventionnels sont également utilisés, et d'autres essais plus spécifiques aux types de lymphomes sont en cours (antiviraux, INF β , Ac monoclonaux) (1, 2, 20).

LES TMS : CONCLUSION

Le risque de cancers secondaires chez l'enfant augmente avec l'amélioration de la survie de ces patients.

Les enfants ont, en outre, des particularités prédisposant à la survenue de ces deuxièmes tumeurs (durée de vie, potentiel prolifératif, traitements combinés, composante génétique).

Le rôle toxique et potentiellement carcinogène des traitements administrés est à garder en permanence à l'esprit dans la prise en charge de ces enfants qui nécessiteront un suivi à vie.

LES TMS : ET L'AVENIR?

Afin de pouvoir réduire au maximum le potentiel carcinogène de nos traitements en oncologie pédiatrique, il serait du plus grand intérêt de :

a) Définir de plus en plus précisément les phénotypes et génotypes des maladie, de meilleur pronostic pouvant être traitées de façon «allégée»;

b) Développer de nouveaux traitements ciblant mieux les cellules cancéreuses, et épargnant ainsi les tissus sains;

c) Etudier le polymorphisme génétique pour des gènes impliqués dans la métabolisation des agents anti-cancéreux, afin de pouvoir adapter les traitements de manière individuelle à chaque patient en fonction de leur «carte» génétique.

RÉFÉRENCES

1. Kodym R.— Secondary malignancies after multimodality treatment regimens. *Front Radiat Ther Oncol*, 2002, **37**, 84-91.
2. Meadows AT, Fenton JG.— Follow up care of patients at risk for the development of second malignant neoplasms. *Survivors of childhood cancer assessment and management*, 1994, **16**, 319-327

3. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, et al.— Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*, 1985, **3**, 532-538.
4. Gow KW, Lensing S, Hill DA, et al.— Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: an institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Surg*, 2003, **38**, 1574-1580.
5. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, et al.— Second cancers following pediatric Hodgkin disease. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 536-544.
6. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM.— The risk of breast cancer after the irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 1281-1284.
7. Boice JD, Blettner M, Kleinerman RA, et al.— Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst*, 1987, **79**, 1295-1311.
8. Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, et al.— Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*, 1988, **116**, 3-55.
9. Tucker MA.— Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res*, 1991, **51**, 2885-2888.
10. Fraser MC, Tucker MA.— Second malignancies following cancer therapy. *Semin Oncol Nurs*, 1989, **5**, 43-55.
11. Bathia S, Robison LL, Oberlin O, et al.— Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 745-751.
12. Felix CA.— Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta*, 1998, **1400**, 233-255.
13. Curtis RE, Boice JD, Stovall M, et al.— Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 1745-1751.
14. Karp JE, Smith MA.— The molecular pathogenesis of treatment induced secondary leukemias: Foundations for treatment and prevention. *Semin Oncol*, 1997, **24**, 103-113.
15. Deeg HJ, Whitterspoon RP.— Risk factors for the development of secondary malignancies after marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin N Am*, 1993, **7**, 417-429.
16. Whitterspoon RP, Fisher I, Schoch G, et al.— Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 784-789.
17. Bathia S, Ramsay N, Steinbach M, et al.— Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood*, 1996, **87**, 3633-3639.
18. Traweek ST, Slovak ML, Nademanee AP, et al.— Clonal karyotypic hematopoietic cell abnormalities occurring after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1994, **84**, 957-963.
19. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, et al.— Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*, 1994, **12**, 2527-2534.
20. Neglia JP, et al.— Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 1330-1336.
21. Chen H, Sandler DP, Taylor JA, et al.— Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect. *Lancet*, 1996, **347**, 295-297.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Forget, Service Universitaire d'Hémo-Onco-logie Pédiatrique, CHR Citadelle, Bd du 12ème de Ligne, 4000 Liège