

Les Cancers Secondaires Radio-induits

Chantal Kalifa

Département de Pédiatrie

Institut Gustave Roussy

Radiothérapie

- Traitement local des tumeurs malignes ++++
- Traitement prophylactique des récidives à distance
- Traitement local de tumeurs bénignes
- Traitement d'affections non tumorales

Tumeurs radio-induites

- Premier cas décrit en 1902
- Risque longtemps non évalué ou sous-estimé pour les expositions thérapeutiques
- Modèle de l'Oncogénèse

Tumeurs radio-induites

Critères de Cahhan 1948

- Tumeur située dans le champ d'irradiation
- Histologie différente de la lésion initiale
- Délai d'apparition >5 ans

...mais ces critères sont maintenant
considérés comme **trop limitatifs**

Champ d'irradiation?

- La sensibilité à l'irradiation est très différente selon les organes
exemple: la thyroïde
- Il faut considérer la **dose reçue par l'organe**, qu'il soit ou non dans le champ d'irradiation
- Dose seuil? Relation dose-effet?

Histologie différente?

- Sarcomes osseux?
- Tumeurs ORL?

Cette question ne pourrait être tranchée que sur des **caractères génétiques** des tumeurs

Délai >5ans?

Critère arbitraire

Etudier l'apparition dans le temps des tumeurs radio-induites en fonction du type histologique, de la dose reçue, de l'âge à l'irradiation...

Types Tissulaires

- Tous les types tissulaires
- Les plus sensibles
 - Thyroïde
 - Système Nerveux Central
 - Tissus mésenchymateux et osseux
- Les tumeurs radio-induites peuvent être bénignes ou malignes

Epidémiologie

Incidences cumulées des secondes tumeurs après le traitement d'un premier cancer

Etude du **Risque Relatif** de développer une tumeur radio-induite par rapport à une population de référence (O/A)

Facteurs de risque

- Age au moment de l'irradiation
- Prédisposition génétique
 - Rétinoblastome bilatéral
 - Syndrome de Li et Fraumeni (p53)
 - (Neurofibromatose I)
 - ...
- Traitements associés (chimiothérapie)

Tumeurs radio-induites de la Thyroïde

- 2/3 bénignes et 1/3 malignes
- Dose très faible (0.1 Gy) le risque augmente avec la dose (15 Gy) puis diminue (mort cellulaire?)
- Susceptibilité ++
 - des jeunes enfants
 - des sujets de sexe féminin
- Prédisposition génétique?
- Délai 5-10 ans, indolence clinique (dépistage)
- Rôle du gène RET?

Tumeurs radio-induites du système nerveux

- Tumeurs bénignes: méningiomes, neurinomes
- Tumeurs malignes: gliomes malins, tumeurs neuro-ectodermiques

Teignes du cuir chevelu

1-6 Grays (NEJM 1988)

- 10834 sujets irradiés => 60 tumeurs
Population générale 8, Fratrie 5
- Risque Relatif 6.9
 - Méningiomes 9.5
 - Gliomes 2.6
 - Tumeurs des gaines des nerfs 18.8
 - Autres 3.4

Relation-dose +++

Second Cancers (BJC 1999)

- 4400 pts traités avant 17 ans (suivi moyen 15 ans)
- Relevé détaillé des traitements
- Pour les irradiés estimation de la dose reçue dans 151 points du corps
- 113 second cancers
incidence cumulée 4.9% à 25 ans, 7.7% à 30 ans
RR = 9.2

Risque de Cancer du sein après M. de Hodgkin

Tumeurs osseuses radio-induites (BJC 1999)

- 32 ostéosarcomes
- Incidence cumulée 0.54% à 10 ans, 0.96% à 15 ans, 1.23% à 30 ans; RR=100
- Fréquents après rétinoblastome bilatéral, sarcome d'Ewing ou des tissus mous
- 28/32 après radiothérapie + chimiothérapie
- Incidence des tumeurs bénignes?(chondromes)

Tumeurs radio-induites des tissus mous (BJC 1999)

- 4400 patients traités entre 1942 et 1985
=>16 sarcomes des tissus mous contre 0.294
attendus dans la population générale
- 13/16 après chimio + rxt SIR 109
chimio seule SIR=13
RxT seule SIR=19

Tumeurs secondaires après Leucémies

8831 pts 1983-1995 (Blood 2002)

- Chimiothérapie +/- Irradiation encéphalique
- Incidence cumulée à 10 ans 1.18%
mais RR = 7
- Patients traités avant 1983
2.5%, 2.7%, 2.9%, 3.3%, 8%

=>Rôle respectif de la chimiothérapie et de l'irradiation

**20 Secondes Tumeurs chez 18 patients traités
pour un Médulloblastome (100 pts recul >5ans)
délai médian 16 ans (5-28 ans)**

Sarcome osseux	1 (+2*)	Meningiome	6
Glioblastoma	1	Adénome thy	2
Angiosarcoma*	1	Angiome caver	2
Epithelioma	4	Neurinome	1
Cancer du sein	1		
Leucémies	1		

* p53 mutation

Leucémies radio-induites?

- Irradiation thérapeutique seule?
- Mais effet cumulatif entre irradiation et chimiothérapie

Pronostic des tumeurs radio-induites

- Ces tumeurs doivent être traitées selon les protocoles en vigueur pour les tumeurs spontanées
- Si le traitement est possible, le pronostic est le même que celui des tumeurs spontanées

Ostéosarcomes radio-induits

23 patients (JCO 1998)

- dose 25-60Gy médiane 47Gy
- délai 3.5-28 ans, médiane 8 ans
- 16/23 traitements protocolaires
=>12 vivants en rémission
(recul médian 8 ans)

Conclusion

- Les tumeurs radio-induites consécutives à une irradiation thérapeutique pour un premier cancer sont rares
- Cependant ce risque doit être pris en considération dans l'élaboration des protocoles de traitement chez l'enfant et chez les patients porteurs d'une prédisposition génétique au cancer
- Les modalités de surveillance à long terme doivent être établies en fonction du risque prévisible