

## Secondes tumeurs et rétinoblastome

### Questions / Réponses

*Ce document fait suite à de nombreuses questions posées par les membres de l'association RETINOSTOP (association des anciens patients et parents d'enfants traités pour rétinoblastome)*

### **Parmi les patients traités pour rétinoblastome, lesquels sont ceux susceptibles d'être atteints d'une seconde tumeur ? Et pourquoi seulement certains d'entre eux ?**

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant et survient essentiellement dans la petite enfance (autour de 1 à 2 ans). En France, la très grande majorité des enfants atteints (environ une soixantaine par an) est prise en charge à l'Institut Curie, centre de référence national pour ce cancer pédiatrique. Grâce à des traitements complexes et spécialisés, cette tumeur est aujourd'hui guérie dans plus de 95% des cas.

Néanmoins, la moitié des patients atteints sont porteurs d'une **mutation génétique les prédisposant** à d'autres tumeurs (mutation du gène du rétinoblastome, appelé gène RB1). Ainsi, les patients guéris de leur rétinoblastome, mais porteurs de cette mutation, ont un risque de développer une seconde tumeur. Les patients concernés sont les porteurs d'une mutation du gène RB1 dite « constitutionnelle » (car présente dans toutes les cellules de l'organisme), que cette mutation ait été précisément identifiée par les généticiens, ou non. On sait que sont porteurs d'une telle mutation tous les patients qui ont présenté une forme bilatérale ou multifocale de rétinoblastome, ou une forme familiale, mais aussi 15% des patients porteurs d'une forme unilatérale de rétinoblastome. Si la relation entre *l'existence* d'une mutation et le risque tumoral est bien connue, aucune relation entre le *type* de mutation et le risque de seconde tumeur n'a pour l'instant été identifiée.

Il est aujourd'hui reconnu que ce risque de seconde tumeur est plus élevé chez les patients ayant préalablement été traités par **radiothérapie externe**. Dans ce cas des tumeurs peuvent apparaître dans la zone traitée, ou en bordure (1-9). L'âge auquel a été pratiquée la radiothérapie pourrait être un facteur de risque supplémentaire (10) mais ceci n'a pas été retrouvé dans toutes les études (3, 11). Pour cette raison, au cours des vingt dernières années, plusieurs techniques alternatives à l'irradiation externe ont été développées pour le traitement conservateur du rétinoblastome. Actuellement, la radiothérapie externe n'est quasiment plus employée, sauf dans des cas très particuliers, et en dernier recours. Ceci laisse espérer une diminution future très notable de la fréquence de ces tumeurs.

Le lien entre la survenue de secondes tumeurs et le fait d'avoir reçu de la chimiothérapie pour le traitement du rétinoblastome a aussi été analysé. L'emploi de certains agents radio-sensibilisants (comme le TEM, utilisés autrefois) a été décrit comme facteur augmentant le risque de tumeur en dehors du champ d'irradiation (3). L'ajout d'une chimiothérapie à la radiothérapie chez les patients atteints de rétinoblastome héréditaire augmente aussi le risque de seconde tumeur (12), notamment l'emploi d'agents alkylants(6, 13), d'antracyclines(14) ou d'épipodophylotoxines (12).

### **Quelle est la nature de ces secondes tumeurs ? A quel âge peuvent-elles apparaître ? Et dans quelles localisations ? Quels en sont les symptômes ?**

Avec le recul, on sait aujourd'hui que ces tumeurs apparaissent de façon *retardée*, plusieurs années après le traitement du rétinoblastome, le plus souvent à l'adolescence ou chez de jeunes adultes. Des formes plus précoces (dès l'âge de 5 ans) ou plus tardives (50 ans) ont été aussi observées, mais sont beaucoup plus rares.

Environ les trois-quarts de ces tumeurs surviennent au niveau de la face, du crâne ou du cou. Dans la grande majorité des cas elles surviennent chez des patients présentant les **deux** principaux facteurs de risque (mutation génétique et radiothérapie externe). Certaines tumeurs peuvent être bénignes, comme celles touchant les méninges situées dans la boîte crânienne (méningiomes) ou des fibromes osseux. Mais la majorité des cas observés sont malheureusement des tumeurs malignes (sarcomes) touchant les os, les muscles, les tissus superficiels et parfois les sinus. De rares cas de tumeurs (bénignes ou malignes) du système nerveux ont été aussi observés.

Les tumeurs survenant à distance de la tête et du cou sont plus rares (environ un quart des secondes tumeurs), mais peuvent concerner des patients n'ayant jamais été traités par radiothérapie. Elles surviennent majoritairement sur les membres (bras, jambes) ou le tronc. Ces lésions sont généralement des tumeurs malignes (sarcomes) touchant les os ou les tissus mous. On sait aussi que les mélanomes cutanés et les carcinomes sont plus fréquents chez les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène RB1, d'où l'importance d'éviter tout facteur extérieur favorisant (exposition solaire excessive, consommation de tabac et d'alcool).

### **Combien de cas ont-ils déjà été identifiés ? Et quel est le risque individuel pour un ancien patient traité dans l'enfance pour rétinoblastome ?**

Les équipes de l'Institut Curie ont recensé les cas de secondes tumeurs chez les patients qu'elles avaient pris en charge. Après une étude première étude rétrospective(11), les données ont été réactualisées en 2015 et ont permis de

préciser la fréquence de ces tumeurs. Dans un sous-groupe de 219 patients traités par radiothérapie externe entre 1969 et 2010 (majoritairement dans les années 80 et le début des années 90), chez lesquels le suivi a été régulier (en moyenne pendant 21 ans), 61 tumeurs (dont 53 malignes) ont été observées chez 52 patients (certains ont eu plusieurs tumeurs). Ce travail d'analyse rétrospective, réalisé avec le soutien de l'association RETINOSTOP, a été communiqué en congrès international et sera prochainement publié dans une revue scientifique. Parallèlement, parmi l'ensemble des patients traités à l'Institut Curie depuis les années 60, on a pu en recenser 25 ayant eu une seconde tumeur survenue à distance de la région de la tête et du cou.

D'autres équipes ont également tenté d'estimer le risque de survenue de secondes tumeurs. On peut extraire de ces travaux les chiffres suivants : à 18 ans du diagnostic, environ 8% des patients ont eu une seconde tumeur, 16% à l'âge de 20 ans, 19% à l'âge de 35 ans(15) et 36% à 50 ans(2).

Mais il convient de préciser qu'il existe une *grande incertitude* autour de ces chiffres du fait du petit nombre de patients suivis et surtout de l'évolution au cours du temps des traitements employés. Ces chiffres ne sont donc pas directement utilisables pour estimer le risque *individuel* de chaque patient, qui dépend de nombreux facteurs.

### **Ces secondes tumeurs malignes peuvent-elles être traitées efficacement ?**

D'une façon globale, les secondes tumeurs malignes sont d'une grande gravité. De fait, chez les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome, la survenue d'un second cancer représente la première cause de décès (2, 16). Lors des premiers travaux sur le sujet, il y a 20 ans, la probabilité de guérison après un second cancer était estimée à seulement 22% (17). Dans une étude récente (18) issue d'un travail multicentrique européen (auquel a largement participé l'Institut Curie), avec un suivi moyen de 6 ans, la survie globale des patients était de 55%.

Mais ces chiffres globaux ne doivent pas être utilisés pour établir un pronostic *individuel*. La gravité d'une seconde tumeur doit être évaluée au cas par cas, selon la localisation, le type de tumeur, son extension et surtout son **caractère opérable** ou non. En effet, si la chimiothérapie peut avoir une certaine efficacité, le meilleur traitement reste la chirurgie (19, 20). La possibilité d'enlever chirurgicalement la tumeur *en totalité* est le meilleur critère pronostique (11, 18).

### **Quand faut-il suspecter la survenue d'une seconde tumeur ? Quels signes doivent alerter les anciens patients ?**

Les symptômes cliniques associés à ces secondes tumeurs sont très variables selon leur localisation. Celles qui sont superficielles peuvent se révéler par une

petite masse palpable, contrairement aux tumeurs plus profondes qui peuvent être longtemps asymptomatiques avant d'entraîner des douleurs ou des signes de compression. Si elles se situent près d'un nerf, elles peuvent entraîner un trouble sensitif ou moteur. Lorsqu'elles touchent les sinus, elles peuvent entraîner un écoulement ou un saignement nasal. Lorsqu'elles touchent l'orbite, elles peuvent entraîner le déplacement d'une prothèse oculaire. Mais *aucun* signe particulier ne permet de les identifier formellement par le simple examen clinique. C'est pourquoi l'imagerie médicale est utile.

Il faut retenir que lorsqu'un symptôme apparaît et persiste anormalement chez un patient porteur d'une mutation du gène RB1, il faut qu'il consulte, a fortiori si ce symptôme apparaît dans une zone, ou en bordure d'une zone de traitement par radiothérapie externe.

### **Ne faudrait-il pas mieux faire systématiquement des examens de dépistage de ces secondes tumeurs ?**

L'idée de dépister ces secondes tumeurs par des examens systématiques apparaît logique de prime abord, ce d'autant qu'il faudrait les diagnostiquer tôt, lorsqu'elles sont petites et donc plus facilement opérables.

Mais il faut savoir qu'en médecine, tout examen de dépistage est source de ce qu'on appelle des « faux-négatifs » et des « faux-positifs ». Les faux-négatifs sont les cas où le test de dépistage est pris en défaut : on imposerait alors inutilement aux patients des examens inquiétants, coûteux voire dangereux, sans aucun bénéfice puisque la tumeur pourrait apparaître entre temps, révélée par des signes cliniques. Les « faux-positifs » sont les cas où le test diagnostique se révélerait « positif » alors qu'aucune tumeur n'existe, pouvant conduire à des gestes agressifs (à type de biopsies, voire d'interventions chirurgicales), au mieux inutiles, au pire générateurs de séquelles. Donc, avant de proposer une technique de dépistage, il convient de réfléchir attentivement à la balance bénéfice/risque pour les patients.

Dans le cas précis des secondes tumeurs pour les patients traités pour rétinoblastome dans l'enfance, *aucune donnée scientifique* ne permet à ce jour de démontrer qu'une stratégie de dépistage serait efficace. Mais la question mérite bien sûr d'être posée, et de générer des projets de recherche.

Une étude préliminaire a été publiée en 2014 par l'équipe du Memorial Sloan-Kettering de New-York(21), sur un petit groupe de 25 patients auquel il a été proposé de réaliser régulièrement pendant 4 ans une imagerie du corps entier, en utilisant la technique d'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ; d'autres techniques existent, comme le scanner ou la scintigraphie, mais ces dernières exposent les patients à des rayonnements ionisants, ce qui pourrait être dangereux car ceux-ci ont déjà un risque plus élevé de tumeur. La technique a dépisté plus de lésions bénignes que malignes et un cas de sarcome n'a pas été diagnostiqué malgré une IRM réalisée 3 mois plus tôt. Cette étude n'a donc pas

permis de démontrer formellement que l'IRM corps entier à titre de dépistage systématique avait un réel intérêt. Mais d'autres travaux suivront certainement.

A l'Institut Curie, le Dr Brisse, chef du département d'Imagerie, et le Dr Aerts Pédiatre dans le département d'Oncologie Pédiatrique, ont décidé de mettre en place une étude appelée « DepISCARRH » (pour « **D**épistage par **IRM** des **S**econds **C**ancers en territoire irradié **A**près **R**adiothérapie pour **R**etinoblastome **H**éréditaire ») s'adressant aux anciens patients les plus à risque, c'est-à-dire ceux porteurs d'une prédisposition génétique et traités dans l'enfance par radiothérapie externe.

Cette étude a reçu le soutien de l'Association RETINOSTOP et a pu bénéficier d'un financement pour 5 ans par la Ligue Nationale Contre le Cancer.

L'objectif de cette étude est de dépister précocement une éventuelle deuxième tumeur de la face, du crâne ou du système nerveux, avant qu'elle ne donne des symptômes, grâce à l'IRM technique d'imagerie non invasive. Cet examen IRM peut être pratiqué dans un centre près du domicile. Les examens IRM seront attentivement relus par des radiologues spécialisés et spécifiquement formés à ce dépistage. Les résultats de ces analyses seront transmis au patient (ou à ses parents s'il est mineur) ainsi qu'au médecin qui a proposé ce dépistage. Cette étude ne comporte aucun traitement particulier et n'empêche pas de suivre les traitements en cours.

On peut espérer que cette stratégie permettra :

- d'améliorer le taux de guérison grâce à une augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale enlevant *complètement* la tumeur ;
- de mieux préserver la fonction visuelle en réduisant le nombre de cas où le chirurgien devra intervenir sur l'orbite.

D'autres pays viennent également de mettre en place des stratégies identiques, notamment les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Italie et la Suisse avec lesquels l'Institut Curie collabore étroitement au sein d'un réseau international.

### **Comment procéder pour participer à l'étude DepISCARRH ?**

Si vous pensez être concerné(e) par cette étude, il vous suffit de contacter l'Institut Curie, d'une des façons suivantes :

- En parlant avec les médecins lors d'une prochaine consultation à l'Institut Curie ;
- En adressant un courrier à Mme Audrey FAYE
  - par voie postale : Institut Curie, UGEC, 25 rue d'Ulm, 75005 PARIS
  - ou par email : [audrey.faye@curie.fr](mailto:audrey.faye@curie.fr)

Vous recevrez alors une note d'information et une invitation pour une consultation au cours de laquelle vous sera expliqué le déroulement de l'étude.

### **Comité de Rédaction**

**Docteurs Hervé BRISSE, Isabelle AERTS, François DOZ, Livia LUMBROSO, Laurence DESJARDINS, Rémi DENDALE (et l'ensemble du Groupe Rétinoblastome de l'Institut CURIE)**

## Références bibliographiques

1. Imhof SM, Moll AC, Hofman P, Mourits MP, Schipper J, Tan KE. Second primary tumours in hereditary- and nonhereditary retinoblastoma patients treated with megavoltage external beam irradiation. *Doc Ophthalmol*. 1997;93(4):337-44.
2. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2272-9.
3. Schlienger P, Campana F, Vilcoq JR, et al. Nonocular second primary tumors after retinoblastoma: retrospective study of 111 patients treated by electron beam radiotherapy with or without TEM. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(4):411-9.
4. Soloway HB. Radiation-induced neoplasms following curative therapy for retinoblastoma. *Cancer*. 1966;19(12):1984-8.
5. Wong FL, Boice JD, Jr., Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *Jama*. 1997;278(15):1262-7.
6. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(5):270-8.
7. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AY, Kuik DJ, Hofman P, Boers M. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a register-based study, 1945-1997: is there an age effect on radiation-related risk? *Ophthalmology*. 2001;108(6):1109-14.
8. Cahan WG, Woodard HQ, et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. 1948;1(1):3-29.
9. Sagerman RH, Cassady JR, Tretter P, Ellsworth RM. Radiation induced neoplasia following external beam therapy for children with retinoblastoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1969;105(3):529-35.
10. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina*. 2004;24(6):828-48.
11. Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie. *Eur J Cancer*. 2004;40(10):1522-9.
12. Marees T, Moll AC, Imhof SM, de Boer MR, Ringens PJ, van Leeuwen FE. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(24):1771-9.
13. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer*. 1998;77(3):370-7.
14. Newton WA, Jr., Meadows AT, Shimada H, Bunin GR, Vawter GF. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer*. 1991;67(1):193-201.
15. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet*. 1997;18(1):27-34.
16. Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(14):1121-8.
17. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, et al. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: a register-based follow-up study, 1945-1994. *Int J Cancer*. 1996;67(4):515-9.
18. Rodjan F, De Graaf P, Brisse HJ, et al. Second cranio-facial malignancies in hereditary retinoblastoma survivors previously treated with radiation therapy: clinic and radiologic characteristics and survival outcomes. *European Journal of Cancer*. 2013;(in press).
19. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Radiology*. 2000;216(1):197-205.
20. Tabone MD, Terrier P, Pacquement H, et al. Outcome of radiation-related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2789-95.
21. Friedman DN, Lis E, Sklar CA, et al. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) as surveillance for subsequent malignancies in survivors of hereditary retinoblastoma: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(8):1440-4.