

SYNDROMES PRÉDISPOSANT AUX CANCERS

Katrin Scheinemann

Traduction Rudolf Schlaepfer



Katrin Scheinemann

On estime qu'actuellement environ 10% des cancers pédiatriques sont dus à des syndromes prédisposant aux cancers (SPC)¹⁾.

Le dépistage précoce de ces SPC est très important, les enfants et adolescents pouvant ainsi être inclus dans un programme de dépistage bien établi. En général en présence d'un SPC, des maladies oncologiques typiques apparaissent déjà à un très jeune âge. En font partie entre autres les carcinomes du plexus choroïdien, les carcinomes cortico-surrénaux ou certains médulloblastomes.

Le traitement représente un défi, l'objectif étant d'obtenir une rémission. En même temps le risque de dégénérescence maligne ne devrait pas être ultérieurement accru. Cela concerne surtout la radiothérapie qui devrait être évitée ou appliquée de manière strictement focale. De même ne seront pas utilisées dans ces situations certaines chimiothérapies associées à un risque élevé de cancers secondaires.

Il est important que le pédiatre connaisse les indices évoquant un SPC. Souvent il est confronté à des questions de la part des parents lorsque un diagnostic de maladie cancéreuse est posé dans la famille proche. Est alors soulevée la question d'une éventuelle hérédité, respectivement des examens de dépistage à entreprendre.

L'anamnèse familiale sera systématique chez tout nouveau patient mais complétée régulièrement aussi pour les patients connus de plus longue date. On apportera une attention particulière aux constellations suivantes^{2),3)}:

1. ≥ 2 diagnostics de cancer avant l'âge de 18 ans dans la famille
2. Un parent ou un enfant d'un frère/sœur de l'enfant atteint d'un cancer a ou avait une maladie cancéreuse avant l'âge de 45 ans
3. ≥ 2 parents au premier ou 2^{ème} degré d'un des parent atteints d'un cancer avant l'âge de 45 ans.

En présence d'une telle constellation on devrait évoquer un SPC et mettre en route des investigations complémentaires. Une brève consultation auprès de

génétiiciens et pédiatres oncologues peut s'avérer utile.

Des signes cliniques peuvent également évoquer un SPC:

1. Anomalies congénitales comme certaines malformations du squelette
2. Des troubles de la croissance marquées et/ou persistants comme l'hémihypertrophie
3. Anomalies cutanées comme des pigmentations particulières ou une sensibilité accrue à l'exposition solaire
4. Troubles endocriniens, p.ex. puberté précoce

Cette liste n'est pas complète mais devrait inciter à penser au SPC aussi en présence de plusieurs anomalies.

Entre temps sont connus plus de 50 SPC différents. À titre d'exemple nous présentons ici la neurofibromatose du type 1 et le syndrome de Li-Fraumeni.

Neurofibromatose du type I

La neurofibromatose de type 1 (NF1)⁴⁾ est une maladie génétique fréquente concernant de multiples systèmes et organes et touchant le développement neurocognitif. L'incidence est d'environ 1:2'000-3'000, l'hérédité autosomique dominante. Avec environ 50% la fréquence des mutations de novo est élevée, ce qui signifie que dans ce cas l'anamnèse familiale sera négative.

Le gène NF1 se trouve sur le chromosome 17q. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, c'est à dire que sa perte engendre un risque élevé de développer une tumeur.

Il existe des critères diagnostiques clairement définis, dont au moins 2 doivent être présents pour le diagnostic⁵⁾:

1. 6 ou plus taches café-au-lait, dont une d'un diamètre de 5 mm prépubaire ou 15 mm postpubaire

Correspondance:
katrin.scheinemann
@ksa.ch

Formation continue

- 2 ou plus neurofibromes ou un neurofibrome plexiforme
- Freckling axillaire ou inguinal
- Gliomes des voies optiques
- Lésions osseuses, p.ex. dysplasie du sphénoïde ou pseudarthrose
- Parent au 1^{er} degré avec diagnostic de NF1

Le risque est particulièrement élevé pour les cancers suivants:

- Gliome de bas grade, notamment gliomes des voies optiques
- Tumeurs malignes des gaines nerveuses
- Leucémie myélomonocytaire juvénile
- Rhabdomyosarcome embryonnaire

Les gliomes des voies optiques se développent chez 15-20% des patients avec une NF1. L'âge typique pour cette tumeur se situe entre la naissance et l'âge de 6-8 ans avec un pic à 3-4 ans. Les gliomes des voies optiques peuvent occasionner des troubles visuels sévères allant jusqu'à la cécité, le dépistage est donc impératif.

Cela implique des contrôles ophtalmologiques tous les 3-6 mois dès la naissance, qui devraient être effectués par un ophtalmologue ayant l'expérience des NF1 ou un neuroophtalmologue. Dès l'âge de 8 ans on peut allonger l'intervalle à 1-2 ans. C'est l'examen de dépistage le plus sensible et il est supérieur à l'IRM, dont la fréquence est controversée.

Il ne s'agit là que d'un aspect du dépistage. Au moins une fois par année devraient être effectués une anamnèse et un examen clinique détaillés, complétés par la mesure de la tension artérielle, l'évaluation du stade pubertaire et du développement neurocognitif.

Du point de vue clinique il faut aussi considérer à limiter autant que possible l'exposition aux rayons X de ces patients. Cela concerne notamment les éventuels examens d'imagerie où l'on préférera recourir à l'échographie ou l'IRM.

Syndrome de Li-Fraumeni

Le syndrome de Li-Fraumeni (SLF)⁽⁵⁾ est un des SPC les plus agressifs connus actuellement. Il se transmet également de manière autosomique dominante et il s'agit d'une mutation du gène suppresseur de tumeur TP53.

Le SLF est probablement rare. L'incidence précise n'est pas connue. Il faut pourtant partir du principe que le SLF est encore nettement sous-diagnostiqué.

Le risque cumulé de développer un cancer est de 50% à l'âge de 31 ans pour les femmes et à 46 ans pour les hommes. Une incidence de presque 100% est atteinte à l'âge de 70 ans⁽⁷⁾.

Environ un cinquième des enfants avec un SLF développe une tumeur maligne jusqu'à l'âge de 5 ans, passant à 40% jusqu'à l'âge de 18 ans. Les tumeurs les plus fréquentes pendant l'enfance sont les ostéosarcomes, les carcinomes surrenaliens, les tumeurs cérébrales et les sarcomes des parties molles.

Une étude a montré que le SLF joue un rôle pathogénétique important: rhabdomyosarcomes avec anaplasie diffuse (80%), carcinomes surrenaliens (40%) ou carcinomes du plexus choroïdien (40%)^(8,9,10).

Le traitement anticancéreux étant modifié dans la mesure du possible chez les enfants, le diagnostic précoce est important. La modification concerne surtout la radiothérapie mais aussi certains médicaments chimiothérapeutiques. Les modifications thérapeutiques sont complexes et doivent être bien réfléchies, le risque d'une tumeur secondaire n'étant pas négligeable déjà pendant l'enfance. Une vaste collaboration au niveau mondial a lieu à ce propos entre oncologues pédiatriques.

Le risque élevé de développer des tumeurs très différentes dès la naissance nécessite des examens de dépistage fréquents et étendus. Ils comprennent des examens cliniques minutieux tous les 3-4 mois et une échographie abdominale et pelvienne au même rythme. De plus sera effectuée annuellement une IRM cérébrale et intégrale (corps entier). Il a été démontré que ce programme de dépistage intensif améliore nettement la survie des porteurs du SLF⁽¹¹⁾.

Outre le fait d'éviter autant que possible les rayons X chez les enfants et adolescents avec un SLF, en les remplaçant par l'échographie et l'IRM, est primordiale la protection solaire adéquate.

Les collègues intéressé-e-s pourront trouver plus d'informations dans le numéro spécial de juin 2017 de Clinical Cancer Research^(4),6), sur la page internet du Groupe de travail prédisposition génétique aux cancers de la Société allemande d'oncologie et hématologie (GPOH)⁽¹⁾ ou dans l'App MIPOGG.

Références

- 1) <http://www.krebspraedisposition.de/>
- 2) Jongmans MC, Loeffen JL, Waanders E. et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. Eur J Med Genet 2016; 59: 116-125
- 3) Ripberger T, Bielack Ss, Borkhardt A et al., Childhood cancer predisposition syndromes – a concise review and recommendations by the cancer predisposition working group of the society for pediatric Oncology and Hematology. Am J Med Genet A. 2017; 173 (4): 1017 – 1037
- 4) Evans DGR, Salvador H, Chang VY et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1, Clin Cancer Res 2017; 23(12): e46 – e 53
- 5) National institutes of health consensus development conference Statement on neurofibromatosis. Arch Neurol 1987;45:575-9.

- 6) Kratz CP, Achatz MI, Brugières L et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23(11): e 38 – 45
- 7) Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122:3673-81.
- 8) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52
- 9) Hettmer S, Archer NM, Somers GR, Novokmet A, Wagers AJ, Diller L, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer* 2014;120:1068-75.
- 10) Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:602-9.
- 11) Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and Imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;17:1295-305.

Auteurs

Dr. med. Katrin Scheinermann, Abteilung für Pädiatrische Onkologie–Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau / Abteilung für Onkologie-Hämatologie, Universitätskinderhospital beider Basel und Universität Basel / McMaster Children's Hospital and McMaster University, Hamilton Canada

L'auteur n'a déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.