

CONSEQUENCES A LONG TERME D'UN CANCER DANS L'ENFANCE

BREST. 13 Décembre 2007

LE PRIX DE LA GUERISON

Christine EDAN. Avril 2006

BREST. 13 Décembre 2007

LE PRIX DE LA GUERISON

- ⊗ **Les complications immédiates**
- ⊗ **Les séquelles organiques**
- ⊗ **Les traces psychologiques**

LES SÉQUELLES

- ∞ Endocriniennes
- ∞ Cardiaques
- ∞ Neuro-cognitives
- ∞ Psycho-sociales
- ∞ Second cancer
- ∞ Autres (hépatiques, pulmonaires)
- ∞ Mortalité

ADULT-LIFE GOALS

- ∞ Employment
- ∞ Acquisition of health and life insurance
- ∞ Marriage
- ∞ Procreation

.....

ADULT-LIFE GOALS

..... Atteints par

∞ 85 à 90% des LA

∞ 50% des Hodgkin

∞ 15 % des Neuroblastomes de haut
risque

∞ Peu de tumeurs cérébrales

ISABELLE

∞ **D.N. 21.04.69**

∞ **LAL 12.05.72.**

∞ **Protocole Jean Bernard 1966**

∞ **4 cures de RUBIDOMYCINE+VINCRISTINE**

∞ **RC 7.06.72**

∞ **Arrêt du traitement Octobre 1978**

ISABELLE



UNIVERSITE DE RENNES I
FACULTÉ DE MEDECINE

Année 1999-2000

THESE
EN VUE DU DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13/06/2000

LE SYNDROME D'ACTIVATION
MACROPHAGIQUE CHEZ
L'ENFANT

BREST. 13 Décembre 2007

DIMITRI

∞ DN 6.3.1979

∞ LAL : 21.6.1980

.12 LA 80, score 1, série A.

RC Juillet 1980.

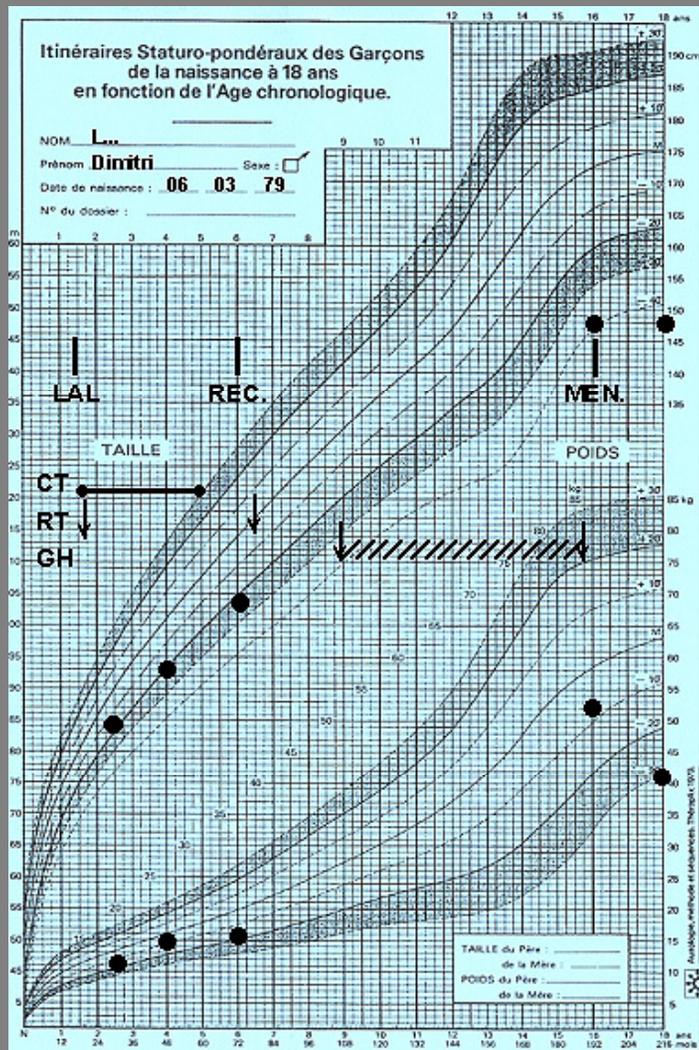
Arrêt du traitement 15.5.1984.

∞ RECHUTE : Avril 1985

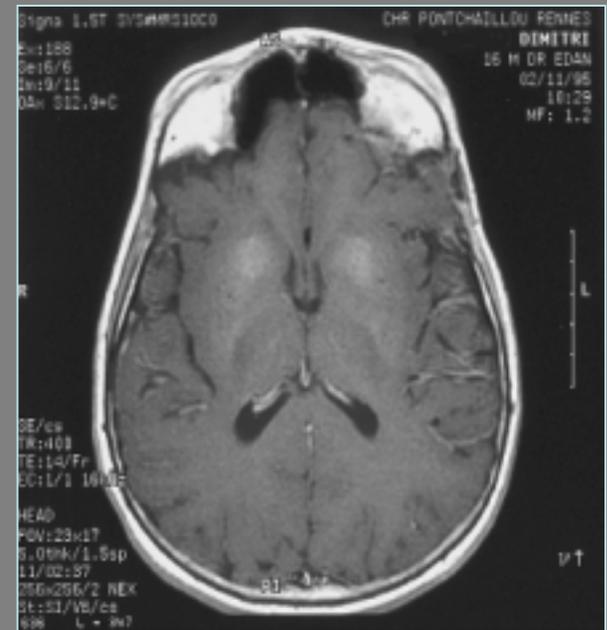
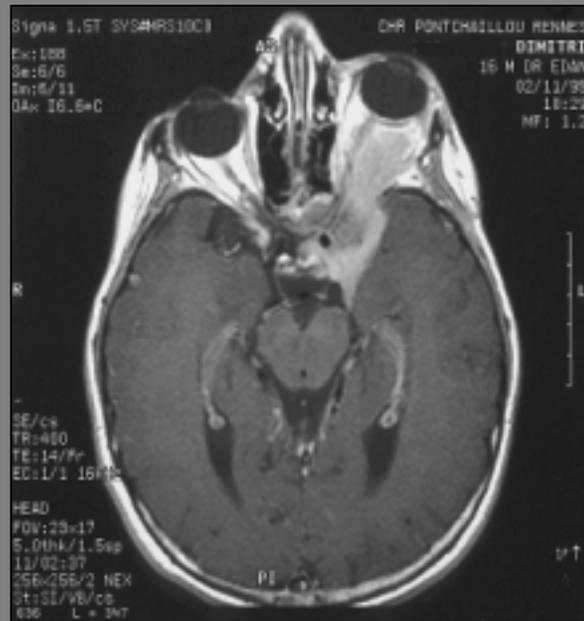
RALL 84

ALLOGREFFE DE MOËLLE : 12.9.1985

DIMITRI



DIMITRI



UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE?

- More than 12000 newly diagnosed cancer occur each year in the US among children aged 20 or younger, and the current 5-year survival rate is near 80%
- An estimated 228000 among adults 47 years or younger and currently living in the US had a diagnosis of cancer during childhood or adolescence
- Here we review long term adverse effects of childhood cancer and its treatment with an emphasis on physical performance and health

Annu. Rev. Public Health 2007; 28 : 279-302

UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE?

About 1 in 715 young adults is a survivor of childhood malignancy, but these individuals are at increased risk of considerable treatment morbidity or even mortality

Long term FU of children treated for cancer : why is it necessary, by whom and how?
Arch. Dis. Child. 2007 March; 92 : 257-60

A cohort study of > 2000 5 yr survivors from a large UK centre found that at least 60% have one or more chronic health problems, and about 20% have three or more

Caring for survivors of childhood cancers : The size of the problem.
Eur J Cancer 2006; 42 : 501-8

More intensively treated patients may develop late toxicity even more frequently, as exemplified by survivors of HSCT, of whom >90% had at least one late effect and >70% had at least 3

Causes

Chimiothérapie

Atteinte rénale due à l'ifosfamide
ou aux sels de platine

Radiothérapie

Thyroïdite radique

Chirurgie

Risque infectieux d'une splénectomie

Traitement de support

Néphrotoxicité de l'amphotéricine,
des aminoglycosides
ou des biphosphonates

Multifactoriel : cystite hémorragique

Chimio par ifo ou endoxan
Radiothérapie
GVHD et infection virale

Date de survenue

Précoce

Néphrotoxicité due à l'ifo,
ototoxicité due au cisplat

Tardive

Cancers secondaires
Toxicité cardiaque

Effets tardifs

Organes, systèmes, tissus

Système nerveux central et périphérique

Sensoriel (yeux et oreilles)

Craniofacial dentaire

Système endocrinien(hypophyse, thyroïde)

Système reproducteur(gonades, utérus)

Système cardiovasculaire(ccœur et vaisseaux)

Poumons

Système gastrointestinal(foie et pancréas)

Seins

Tractus urinaire(rein et vessie)

Peau

Musculosquelettique

Fonction

Qualité de vie

Neuropsychologique

Croissance

Autres

Cancers secondaires

Sévérité

Légère caries dentaires après chimio ou radiothérapie craniofaciale

Modérée Cataracte après radiothérapie, surdité après cisplatine

Sévère fibroses pulmonaires due aux nitrosourées

Potentiellement mortelle cancers secondaires en particulier LA dues
aux agents alkylants ou aux epipodophyllotoxines.

TOXICITE D'ORGANES

.....

- GONADES
- POUMONS
- REIN
- FOIE
- CŒUR
- OSTEOARTICULAIRES
- NEUROLOGIQUES, NEUROSENSORIELS
- PSYCHOSOCIAL
- SECONDS CANCERS.....

CANCERS SECONDAIRES

CHILDHOOD CANCER SURVIVORS STUDY :

Multicenter study of persons who survived more than 5 years after childhood cancer diagnosed from 1970 to 1986

TABLE I. Characteristics of the CCSS Cohort at Baseline (n = 13,246)

Characteristic	Cohort (n = 13,246)
Mean age (median age)	23.8 (23)
Median age at first diagnosis (range)	6 (0–20)
Median time since diagnosis (range)	15 (6–32)
Sex, no. (%)	
Male	7,010 (52.9)
Female	6,236 (47.1)
Childhood cancer diagnosis, no. (%)	
Leukemia	4,504 (34.0)
CNS	1,741 (13.1)
HD	1,758 (13.3)
NHL	976 (7.4)
Kidney (Wilms' tumor)	1,142 (8.6)
Neuroblastoma	880 (6.6)
Soft-tissue sarcoma	1,144 (8.6)
Bone cancer	1,101 (8.3)
Chemotherapy, no. (%)	10,136 (80.5)
Radiation therapy, no. (%)	8,545 (67.9)
Both chemotherapy and radiation, no. (%)	7,021 (55.8)

CANCERS SECONDAIRES

TABLE V. Predicted Counts and SMN Rates (Per 10,000 Person Years) in the Next 5-Year Period From January 1, 2003–December 31, 2007

SMN type	Gender	Predicted counts	Predicted rates	Expected rates	Predicted rates/expected rates
Total SMNs	Male	133.7	44.8	9.1	4.9
	Female	229.9	83.8	14.9	5.6
Leukemia	Male	1.1	0.3	0.4	0.8
	Female	1.1	0.4	0.3	1.3
CNS	Male	10.3	3.4	0.4	8.5
	Female	9.3	3.4	0.3	11.3
Breast	Female	122.0	44.4	5.2	8.5
Bone	Male	1.9	0.6	0.1	6.0
	Female	2.2	0.8	0.1	8.0
STS	Male	11.5	3.8	0.2	19.0
	Female	6.5	2.3	0.1	23.0
Lymphoma	Male	8.7	2.9	1.1	2.6
	Female	7.1	2.6	0.9	2.9
Skin	Male	18.6	6.2	1.1	5.6
	Female	18.9	6.9	1.5	4.6
Thyroid	Male	20.1	6.7	0.4	16.8
	Female	35.6	13.0	1.8	7.2
Other SMNs	Male	33.7	11.3	5.4	2.1
	Female	37.4	13.6	4.7	2.9

CANCERS SECONDAIRES

CHILDHOOD CANCER SURVIVORS STUDY :

Multicenter study of persons who survived more than 5 years after childhood cancer diagnosed from 1970 to 1986

COHORTE	TYPE	NOMBRE	DELAI	COFACTEURS
13136	Carcinomes	71	27 ans	Rénaux → Nbl Digestifs → H
14372	Sarcomes	108	11 ans	Sarcome Histoire familiale de K Age
14361	Gliomes Méningiomes	40 66	9 ans 17 ans	Radiothérapie Age<5ans → gliomes
6068	Cancers du sein	111 cancers 95 femmes	19 ans	Radiothérapie → H Sarcome Histoire familiale de K

Gonadotoxicité

- Fertilité relative des survivants 0,85
- Hommes plus atteints que femmes.
- Chimio avec alkylants diminue la fertilité de 60% chez l'homme mais pas chez la femme
- Plus de 80% des patients traités pour cancer ne sont pas stériles
- Action potentialisatrice de l'irradiation.

Byrne ; N.Engl.J.Med. 1987

gonadotoxicité

- Age
- Sexe
- Schéma thérapeutique
 - Action aggravante de la radiothérapie
- Doses
- Tolérance individuelle

Gonadotoxicité.

Effets des médicaments cytotoxique sur la spermatogénèse

Médicaments (dose cumulée/m ²)	Effet
Chlorambucil 1,4 g Cyclophosphamide >7,5 à 9 g Procarbazine 4 g Melphalan 140 mg	Azoospermie prolongée
BCNU 1g CCNU 500mg	Azoospermie à l'âge adulte si traitement dans l'enfance
Busulfan 600mg Ifosfamide 42g Moutarde azotée	Très probable azoospermie mais souvent associés à d'autres médicaments gonadotoxiques
Thiotepa 400mg Cytarabine 1g Vinblastine Vincristine 8g Cisplatine 500 mg	Utilisés seuls, diminution temporaire du nombre de spermatozoïdes
Amsacrine Bléomycine Dacarbazine Anthracyclines Etoposie Méthotrexate Purinethol	Diminution temporaire du nombre de spermatozoïdes dans le cadre de schémas standard
Anticorps monoclonaux, Inhibiteurs de la tyrosine kinase, oxaliplatine, Irinotécan, Taxanes	Effets mal ou non connus

Gonadotoxicité.

Risque évalué	Schéma thérapeutique
Haut risque	Autogreffe de CSH après ICT + cyclophosphamide ou cyclophosphamide ou melphalan + busulfan
Risque intermédiaire	LAM
Risque faible <20%	ABVD LAL risque standard
Risque très faible	Vincristine - fluorouracile - méthotrexate
Effets non ou mal connus	Anticorps monoclonaux, inhibiteurs de la tyrosine kinase, oxaliplatine, irinotécan, taxanes

Gonadotoxicité

- Garçons

Action délétère sur l'épithélium germinale

Infertilité sans perte de la fonction endocrine

Profil biologique : ↗ FSH - LH normale

Parfois temporaire et incomplète

Aggravée par la radiothérapie associée,

Sensibilité des testicules à l'irradiation :

atteinte des cellules germinales à partir de 0,35 Gy, azoospermie définitive à 6 Gys

- Filles

Atteinte germinale et endocrine le plus souvent parallèles, avec risque de ménopause précoce voire d'impubérisme en fonction du régime thérapeutique

Préservation de la fertilité

- L'évaluation du risque pour la fertilité fait partie des informations abordées avec le patient et/ou ses parents au moment de la mise en route des traitements
- En cas de risque d'hypofertilité ou de stérilité, il est nécessaire que le patient et/ou ses parents s'ils le souhaitent puissent discuter des méthodes de préservation de la fertilité dans le cadre d'une équipe avec une expertise reconnue rassemblant oncologue médical ou pédiatre, spécialiste de la reproduction, endocrinologue.

Préservation de la fertilité

Hommes

Cryopréservation du sperme

Efficace même après une longue période de préservation

Paramètres spermatiques adolescents-adultes comparables

Recueil aléatoire

- Cryopréservation= 47%
- Échec = 53%
 - refus des parents (6%)
 - altération de l'état général (22%),
 - impossibilité de recueil (25%)

Période prépubertaire = cryopréservation de pulpe testiculaire

Technique expérimentale en cours de validation

Bonne survie des tubes séminifères après congélation-décongélation,

Conservation d'une activité proliférative

Femmes

FIV + congélation embryonnaire

Technique actuellement la plus efficace en terme de grossesse

Difficultés réglementaires, médicales, éthiques.

Congélation de l'ovocyte mature

Conservation de gamètes

Taux de survie ovocytaire 30 à 80%

Taux de fécondation 50 à 70%

1^{ère} grossesse en 1986

Congélation du cortex ovarien

seule possible chez la fille prépubère

Nécessité d'une ovariectomie

- Autogreffe de tissu ovarien qui présente en outre l'avantage de restituer une sécrétion hormonale endogène. Depuis 2000 7 grossesses obtenues et 4 naissances. Risque de greffe tumorale
- Croissance folliculaire in vitro. Expérimentale

TOXICITE RENALE

- Les anticancéreux peuvent occasionner toutes les formes d' IRA
- mais également une IRC, qui reste une éventualité rare
- la prévention

Les médicaments

- Sels de platine
 - Action directe sur les cellules tubulaires, fuite de magnésium
 - IRA directement liée à la dose utilisée
 - Cis- >Carbo- >Oxali-
- Ifosfamide
 - Tox surtout tubulaire ,dose dépendante
- Methotrexate
 - Tox rénale directe dans 10% des cas
- Molécules nouvelles
 - Biphosphonates(Zolédronate)
 - Nécrose tubulaire aigüe,
 - Souvent réversible
 - Mais risque d'IRC x 2?
 - Petites molécules anti VEGF produirait HTA et protéinurie dans 1/4 des cas.

TOXICITE CARDIAQUE

Cohorte hollandaise de 830 patients

Défaillance cardiaque
clinique chez 10% ayant
reçu des doses
d'anthracyclines >
300mg/m², à 20 ans de
recul.

Eur. J. Cancer, 42 : 3191-98, 2006

Cohorte française de 230 patients

- Défaillance cardiaque
clinique chez 10%
- Anomalies aux
explorations non
invasives chez 39%

Br. J. Cancer, 91: 37-44, 2004

TOXICITE CARDIAQUE

Appréhension sur un mode épidémiologique reste imprécise

- Définition de la cardiotoxicité variable
- Déficit de cohortes homogènes avec des schémas restreignant l'utilisation de anthracyclines .
- Relations entre explorations cardiaques non invasives et traduction clinique largement méconnues

Les mesures préventives ne sont pas unanimement acceptées

...A SUIVRE...

BREST. 13 Décembre 2007