



## Rétinoblastome et cancers secondaires

### Compte-rendu de l'entretien (2018) du « Groupe Adultes\* » Rétinostop avec le Pr François DOZ, à propos des cancers secondaires :

\*Groupe Adultes : malades soignés dans l'enfance d'un rétinoblastome

Si l'annonce du diagnostic de rétinoblastome est toujours sur le moment une épreuve douloureuse, le suivi des traitements et du handicap qui peut en résulter finissent malgré tout par faire partie de la vie quotidienne d'une famille touchée par cette maladie.

Mais quoi de plus évident pour une famille que de se projeter dans l'avenir ?

Un avenir qui certes peut être parsemé d'embûches comme pour tout un chacun, et qu'il faut néanmoins aborder avec cette notion de possibilité de développer des cancers secondaires.

Un patient informé du risque sera plus vigilant et mettra toutes les chances de son côté pour détecter et éradiquer rapidement un second cancer.

C'est pour cela qu'il faut rester informé.

### 1 : prédisposition génétique

Toutes les personnes ayant eu un rétinoblastome durant l'enfance devraient bénéficier d'une consultation d'information génétique.

Tous les patients ayant un rétinoblastome bilatéral et 10 à 15% des patients ayant un rétinoblastome unilatéral ont une prédisposition génétique.

**Attention** : dans le cas du rétinoblastome unilatéral il y a toujours un risque même si la mutation n'est pas trouvée lors de l'analyse génétique constitutionnelle, car certains patients sont porteurs d'une mutation uniquement en « mosaïque » non détectable sur l'analyse des lymphocytes sanguins.

Des études ont été menées afin de savoir si certaines mutations prédisposent davantage que d'autres à la survenue de cancers secondaires, sans pouvoir conclure jusqu'à présent. Dans le domaine de la survenue du rétinoblastome lui-même, il est connu que certaines mutations du gène *RB1* sont peu pénétrantes (avec parfois des « sauts de génération ») mais on n'a pas de données de ce type en ce qui concerne le risque de tumeur secondaire.

### 2 : incidence des cancers secondaires

On appelle « cancer secondaire » un cancer de nature différente du rétinoblastome mais pouvant survenir chez les sujets prédisposés avec mutation constitutionnelle du gène *RB1*. Il ne s'agit donc pas de métastase de rétinoblastome mais bien d'un deuxième cancer.

Il n'existe pas de données fiables sur l'incidence des cancers secondaires.

La plupart des cancers secondaires sont en territoire irradié par irradiation externe.

L'incidence de survenue de cancers en territoire irradié après irradiation externe est difficilement évaluable car cela demande un suivi sur plusieurs dizaines d'années.

Dans la littérature cela varie de 30 à 50%. Mais ces résultats sont à prendre avec précaution car, d'une part, les techniques et les doses d'irradiation ont changé par rapport aux premières séries publiées et, d'autre part, les données sur le suivi à long terme sont souvent incomplètes.

Une publication est en cours sur les cas de cancers secondaires en territoire irradié à l'institut Curie. Sur 219 patients traités pour un rétinoblastome, 53 patients ont développé 60 cancers en territoire irradié (environ 27%).

L'interprétation des résultats en termes d'incidence doit rester prudente car de nombreux patients traités dans l'enfance ne sont plus suivis par l'Institut Curie ou se font traiter ailleurs sans que les équipes de l'Institut Curie n'en soit informées.

L'incidence de deuxième cancer chez les patients traités sans irradiation externe est nettement plus faible mais est non nulle (peu de données chiffrées avec un long recul également). La chimiothérapie peut également jouer un rôle dans la survenue de deuxième cancer.

### 3 : tumeurs secondaires

La majorité des tumeurs secondaires en territoire irradiés (par irradiation externe) sont :

- des sarcomes indifférenciés,
- des ostéosarcomes,
- des tumeurs cérébrales, de type gliome ou méningiome
- des tumeurs bénignes.

Les tumeurs qui ne se développent pas en territoire irradié sont diverses.

Les moins rares de ces tumeurs sont les ostéosarcomes et d'autres types de sarcomes mais certains cancers fréquents dans la population générale peuvent également apparaître après traitement d'un rétinoblastome dans l'enfance (mélanomes cutanés, cancers du poumon, cancers du sein).

➤ **Est-ce plus élevé que dans la population générale et de combien ?** Oui, c'est le plus apparent pour les mélanomes cutanés mais difficilement chiffrable

Il existe également de rares cas de tumeurs secondaires pouvant survenir dans l'enfance au niveau du système nerveux central (pinéaloblastome ou « rétinoblastome trilatéral »)

### 4 : Prévention

Il n'existe pas à proprement parler de solution de prévention en ce qui concerne la part du risque de deuxième tumeur liée à la prédisposition génétique.

Cependant, certains facteurs environnementaux peuvent majorer le risque de deuxième cancer et doivent être évités :

- Le **tabac**,
- L'exposition excessive au **soleil** : il ne s'agit pas de rester enfermé mais d'éviter de « faire la crêpe » sur la plage et surtout de se protéger (crème solaire, t-shirt, chapeau à large bord...);
- L'**alcool** : Il peut être un facteur de risque de cancer. Il s'agit donc d'avoir une consommation raisonnable ;
- Les **rayons X** : lorsque cela est possible il vaut mieux limiter les examens avec des rayons X (radio, scanner...) en les remplaçant par des IRM ou échographies.

Les patients ayant une mutation du gène RB1 doivent être vigilants à tout élément anormal :

- douleur persistante ou anormale, apparition d'une tuméfaction, fracture non traumatique, fatigue durable, perte de poids persistante.

Il est conseillé de consulter rapidement et des explorations doivent être prévues pour mieux comprendre ces symptômes.

Il est possible de s'auto-observer. Il faut tout de même faire attention à ce que ce comportement ne devienne pas obsessionnel ! La douche est un moment adéquat pour l'inspection.

## 5 : traitements

**L'irradiation externe** : c'est l'un des premiers traitements utilisés.

Cette méthode a été arrêtée en 1995, notamment en raison des risques de cancers secondaires en territoire irradié (utilisation exceptionnelle aujourd'hui).

**La chimiothérapie** : à ce jour le risque théorique de la chimiothérapie sur l'induction de cancers secondaires existe mais n'est pas chiffrable.

Le principe des protocoles en cours à l'Institut Curie est d'utiliser des doses cumulatives de chimiothérapie les plus faibles possibles.

**L'irradiation interstitielle** : cela consiste à poser un disque d'iode radioactif au contact de la tumeur. Ce dernier est contenu dans une cupule en or qui empêche l'irradiation des tissus intra-orbitaires extra-oculaires et de la paroi de l'orbite. Cette modalité d'irradiation n'entraîne pas de risque de cancer secondaire contrairement à l'irradiation externe.

D'autres traitements n'entraînent aucun risque de deuxième cancer tel que les traitements par **laser ou cryothérapie**.

On a peu de recul sur le risque de cancer secondaire après injection locorégionale de chimiothérapie. On espère que les injections de **chimiothérapie intravitréenne** ne majorent pas le risque de deuxième cancer.

Lors des **injections intra-artérielles**, il existe une très faible exposition aux rayons X au moment du repérage de l'artère ophtalmique : les doses reçues de rayonnement sont bien plus faibles que lors des irradiations thérapeutiques mais ceci doit être mesuré et les patients doivent être surveillés au long cours.

**Les traitements du rétinoblastome ont pour objectif d'augmenter la survie des patients** tout en préservant les yeux et la vision et en diminuant le risque de cancer secondaire.

Aujourd'hui en France le taux de survie à 5 ans est de 98,9%.

L'introduction de nouveaux traitements (tels que l'immunothérapie) ne pourrait se faire que très prudemment en raison du bon contrôle actuel de la maladie.

## 6 : Protocole DepisCARRH (Investigateur principal Dr. Hervé BRISSE)

Cette étude propose aux patients âgés de 7 à 35 ans ayant eu un rétinoblastome traité par irradiation externe de passer une IRM annuelle. Ces IRM sont relus par le Dr. BRISSE.

L'intérêt de ce dépistage ne sera connu qu'à la fin de l'étude.

Le but est de dépister des tumeurs plus petites et plus précocement.

A ce jour 43 personnes sont incluses dans l'étude. Au total, 180 personnes sont attendues.

La radiothérapie ayant été arrêtée en 1995 les derniers patients traités ont actuellement 23 ans. La question est posée d'un amendement sur l'âge maximal au moment de l'inclusion.

## 7 : étude NIRBtest

L'objectif de cette étude démarrée à Curie le 30 avril 2019, est le dépistage de tumeur secondaire via une prise de sang en recherchant des biomarqueurs circulants (ADN tumoral, ARN plaquettaire, exosome). Rien n'est démontré à ce jour mais les outils disponibles laissent à penser que ces tests pourraient s'avérer utiles pour le diagnostic pré-symptomatique de deuxième cancer.

Pour cette étude il faudra recruter rapidement 53 adultes traités dans l'enfance d'un rétinoblastome héréditaire.

**La mobilisation de RETINOSTOP pour les inclusions dans DepisCARRH et NIRBTEST sera très précieuse (cf. annonce sur notre site en Actualités 2019)**

## **Glossaire :**

**Mosaïque :** La **mosaïque** ou le **mosaïcisme** représente un état dans lequel deux ou plusieurs populations de cellules avec des génotypes différents coexistent dans un individu ou un organisme. Dans le cas de maladie génétique, un individu peut avoir à la fois des cellules saines et des cellules présentant une anomalie génétique.

**Pénétrance :** La pénétrance du gène du rétinoblastome (*RB1*) est le plus souvent élevée, c'est-à-dire que lorsqu'un sujet porte une anomalie constitutionnelle du gène *RB1*, il a un risque de 90% de développer un rétinoblastome. Toutefois, certaines mutations du gène *RB1* sont moins « pénétrantes » et sont associées à un risque moindre de développer un rétinoblastome.

**Incidence :** En épidémiologie, l'incidence désigne le nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période de temps donnée.

**Territoire irradié :** il s'agit de la partie du corps exposés aux rayonnements pendant la période de radiothérapie. Le risque paradoxal de deuxième cancer en territoire irradié existe toujours après radiothérapie mais il est significativement majoré en cas de mutation constitutionnelle du gène *RB1*

**Biomarqueurs circulants :** il s'agit de paramètres biologiques circulant dans le sang ou d'autres fluides (liquide céphalorachidien, urines) qui peuvent être détectés et quantifiés. En l'occurrence, on cherche à mettre au point des biomarqueurs circulants qui pourraient contribuer au diagnostic de rétinoblastome ou surtout détecter des tumeurs secondaires au stade asymptomatique chez les patients porteurs de mutation constitutionnelle du gène *RB1*.