

# 26

## Tous cancers de l'enfant

Le cancer de l'enfant est rare (moins de 1 % de l'ensemble des cancers). Le taux standardisé d'incidence annuelle est estimé à 132/10<sup>6</sup> enfants âgés de 0 à 14 ans (Désandes et coll., 2004), ce qui signifie que près de 1 500 nouveaux cas de cancers sont observés en France chaque année. Dans la moitié des cas, le cancer survient avant l'âge de 6 ans et un enfant sur 500 développe un cancer avant l'âge de 15 ans. Néanmoins, les progrès thérapeutiques des 30 dernières années ont permis d'obtenir aujourd'hui une guérison de plus des deux tiers des cas. Ainsi en France, on peut estimer qu'actuellement, une personne sur 850 âgées de 20 à 45 ans a survécu à un cancer traité dans l'enfance, ce qui correspond à plus de 25 000 personnes.

À la différence des cancers de l'adulte, qui sont essentiellement des carcinomes, les types histologiques des cancers de l'enfant sont très hétérogènes.

Les cancers les plus fréquents sont les leucémies, avec 450 nouveaux cas chaque année. Contrairement à ce que l'on observe chez l'adulte, on ne rencontre pas de leucémie lymphoïde chronique chez l'enfant. La grande majorité des cas (80 %) sont des leucémies aiguës lymphoïdes (lymphoblastiques) (LAL) et les leucémies aiguës myéloïdes (myéloblastiques) (LAM) ne représentent que 17 % des cas. Les 3 % de cas restants se répartissent en leucémies myéloïdes chroniques et leucémies myélomonocytaires subaiguës. La distribution selon l'âge montre un pic d'incidence des LAL vers 2-3 ans (Clavel et coll., 2004).

Les tumeurs cérébrales arrivent en second rang par leur fréquence, avec environ 300 nouveaux cas par an. Il s'agit essentiellement d'astrocytomes, de tumeurs neuro-ectodermiques primitives, d'épendymomes et de tumeurs infratentorielles plutôt bien différenciées à l'inverse de l'adulte chez qui prédominent les gliomes de haut grade et les méningiomes.

En 3<sup>e</sup> position viennent les lymphomes avec environ 190 cas par an ; 56 % sont des lymphomes non hodgkiniens qui touchent les enfants vers 2-3 ans alors que la maladie de Hodgkin apparaît plus tard avec une incidence augmentant particulièrement après l'âge de 10 ans.

Parmi les autres tumeurs solides, les tumeurs embryonnaires sont majoritaires : neuroblastomes, néphroblastomes, rétinoblastomes, hépatoblastomes, qui sur-

viennent dans les premières années de vie. Les sarcomes osseux et des tissus mous sont plus rares et surviennent chez l'enfant plus grand.

Le tableau 26.I, issu des données de 6 registres pédiatriques régionaux (Désandes et coll., 2004), montre la répartition de ces cancers et leur incidence.

**Tableau 26.I : Taux d'incidence brut, standardisé sur la population mondiale et cumulé chez les 0-14 ans (1990-1999)**

	Nombre de cas	%	Taux d'incidence (/10 <sup>6</sup> /an)			Sex-Ratio
			brut	standardisé	cumulé	
<b>I. Leucémies</b>	<b>1 277</b>	<b>30,2</b>	<b>39,9</b>	<b>42,3</b>	<b>604,5</b>	<b>1,1</b>
Leucémies aiguës lymphoïdes	995	23,5	31,1	33,1	471,0	1,2
Leucémies aiguës myéloïdes	227	5,4	7,1	7,5	107,5	0,8
Leucémies myéloïdes chroniques	30	0,7	0,9	0,9	14,1	1,1
Autres types de leucémies	11	0,3	0,3	0,4	5,2	0,6
Leucémies non précisées	14	0,3	0,4	0,4	6,6	1,0
<b>II. Lymphomes et tumeurs réticulo-histiocytaires</b>	<b>525</b>	<b>12,4</b>	<b>16,4</b>	<b>15,6</b>	<b>244,3</b>	<b>2,2</b>
Maladie de Hodgkin	187	4,4	5,8	5,3	86,5	1,8
Lymphomes malins non hodgkiniens	155	3,7	4,8	4,7	72,2	2,0
Lymphome de Burkitt	151	3,6	4,7	4,6	70,5	3,3
Tumeurs lympho-réticulaires diverses	19	0,4	0,6	0,7	9,1	1,7
Lymphomes non précisés	13	0,3	0,4	0,4	6,1	1,2
<b>III. Tumeurs du système nerveux central</b>	<b>922</b>	<b>21,8</b>	<b>28,8</b>	<b>29,1</b>	<b>433,3</b>	<b>1,1</b>
Ependymomes	127	3,0	4,0	4,3	60,5	0,8
Astrocytomes	384	9,1	12,0	11,9	179,9	1,1
Tumeurs neuroectodermiques primitives	176	4,2	5,5	5,6	82,8	1,8
(Autres gliomes)	109	2,6	3,4	3,4	51,0	1,0
Autres types de tumeurs du système nerveux central	103	2,4	3,2	3,2	48,3	1,1
Tumeurs du système nerveux central non précisées	23	0,5	0,7	0,7	10,8	0,4
<b>IV. Tumeurs du système nerveux sympathique</b>	<b>385</b>	<b>9,1</b>	<b>12,0</b>	<b>14,1</b>	<b>186,1</b>	<b>1,2</b>
Neuroblastomes et ganglioneuroblastomes	377	8,9	11,8	13,9	182,3	1,2
Autres types de tumeurs du système nerveux sympathique	8	0,2	0,3	0,2	3,7	1,7
<b>V. Rétinoblastomes</b>	<b>99</b>	<b>2,3</b>	<b>3,1</b>	<b>3,7</b>	<b>48,0</b>	<b>1,3</b>
<b>VI. Tumeurs rénales</b>	<b>256</b>	<b>6,0</b>	<b>8,0</b>	<b>9,1</b>	<b>122,6</b>	<b>0,7</b>
Tumeur de Wilms, sarcomes rhabdoïdes	248	5,9	7,8	8,8	118,9	0,6
Carcinomes rénaux	8	0,2	0,3	0,2	3,7	1,7
Tumeurs rénales non précisées	0	0,0	0,0	0,0	0,0	-

	Nombre de cas	%	Taux d'incidence (/10 <sup>6</sup> /an)			Sex-Ratio
			brut	standardisé	cumulé	
<b>VII. Tumeurs hépatiques</b>	<b>42</b>	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>1,5</b>	<b>20,2</b>	<b>2,2</b>
Hépatoblastomes	35	0,8	1,1	1,3	16,9	2,2
Carcinomes hépatiques	7	0,2	0,2	0,2	3,2	2,5
Tumeurs hépatiques non précisées	0	0,0	0,0	0,0	0,0	-
<b>VIII. Tumeurs malignes osseuses</b>	<b>233</b>	<b>5,5</b>	<b>7,3</b>	<b>6,6</b>	<b>107,8</b>	<b>1,3</b>
Ostéosarcomes	114	2,7	3,6	3,1	52,5	1,7
Chondrosarcomes	4	0,1	0,1	0,1	1,8	1,0
Sarcome d'Ewing	103	2,4	3,2	3,0	47,9	0,9
Autres types de tumeurs malignes osseuses	7	0,2	0,2	0,2	3,2	1,3
Tumeurs malignes osseuses non précisées	5	0,1	0,2	0,1	2,3	1,5
<b>IX. Sarcomes des tissus mous</b>	<b>230</b>	<b>5,4</b>	<b>7,2</b>	<b>7,4</b>	<b>108,4</b>	<b>1,6</b>
Rhabdomyosarcomes et sarcomes embryonnaires	130	3,1	4,1	4,3	61,4	1,7
Fibrosarcomes et neurofibrosarcomes	21	0,5	0,7	0,7	9,9	1,1
Sarcome de Kaposi	1	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0
Autres types de sarcomes des tissus mous	53	1,3	1,7	1,7	25,0	1,8
Sarcomes des tissus mous non précisés	25	0,6	0,8	0,7	11,6	1,8
<b>X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques</b>	<b>142</b>	<b>3,4</b>	<b>4,4</b>	<b>4,5</b>	<b>66,9</b>	<b>0,9</b>
Tumeurs germinales du système nerveux central	51	1,2	1,6	1,5	23,7	1,7
Autres types de tumeurs germinales non gonadiques	29	0,7	0,9	1,1	14,1	0,6
Tumeurs germinales gonadiques	49	1,2	1,5	1,5	22,9	0,8
Carcinomes gonadiques	5	0,1	0,2	0,1	2,3	0,0
Autres types de tumeurs gonadiques malignes	8	0,2	0,3	0,3	3,8	0,6
<b>XI. Carcinomes et tumeurs épithéliales malignes</b>	<b>116</b>	<b>2,7</b>	<b>3,6</b>	<b>3,3</b>	<b>53,6</b>	<b>1,0</b>
Carcinomes surrénaliens	6	0,1	0,2	0,2	2,9	2,0
Carcinomes de la thyroïde	40	0,9	1,3	1,1	18,5	0,8
Carcinomes du nasopharynx	12	0,3	0,4	0,3	5,5	3,0
Mélanomes malins	13	0,3	0,4	0,4	6,0	0,4
Carcinomes cutanés	11	0,3	0,3	0,3	5,1	1,2
Autres types de carcinomes	34	0,8	1,1	1,0	15,7	1,1
<b>XII. Autres types de tumeurs malignes</b>	<b>7</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>3,3</b>	<b>1,3</b>
Autres tumeurs malignes	5	0,1	0,2	0,2	2,4	1,5
Tumeurs malignes non précisées	2	0,0	0,1	0,1	0,9	1,0
Tous cancers	4 234	100,0	132,4	137,5	1 998,8	1,2

## Survie à 5 ans

D'après les données Eurocare 3 portant sur la période 1990-1994, le taux de survie à 5 ans (standardisé sur l'âge) des cancers de l'enfant tous types confondus est de 71,8 % (Gatta et coll., 2003). Mais les variations selon les pays sont importantes : de 45 % en Estonie à 90 % en Islande. D'une manière générale, la survie se situe autour de 60-70 % dans les pays de l'Est alors qu'elle est supérieure à 75 % en Suisse, en Allemagne et dans les pays nordiques (Danemark excepté). La France se situe dans la moyenne européenne avec un taux de survie à 5 ans de 72,8 %.

La survie des cancers de l'enfant s'est considérablement améliorée au cours des 30 dernières années, passant de 44 % dans les années 1970 à 74 % dans les années 1990 (Steliarova et coll., 2004). Ces progrès s'observent pour tous les types de cancers mais ils sont toutefois moins marqués pour les tumeurs solides que pour les hémopathies. La publication récente d'Eurocare 3 sur l'évolution de la survie des cancers de l'enfant entre 1983 et 1994 (Gatta et coll., 2005) confirme ces données et montre que le risque de décès diminue d'environ 5 % par an en moyenne. L'amélioration des résultats est le fruit de l'organisation centralisée de la recherche clinique multicentrique incluant plus de 70 % des patients dans des essais thérapeutiques et des études observationnelles (Bleyer et coll., 2002).

Le tableau 26.II montre les taux de survies brutes à 5 ans calculés à partir des données Eurocare 3 de l'ensemble des pays européens pour la période 1990-1994, pour les types les plus fréquents de cancers de l'enfant.

**Tableau 26.II : Survies à 5 ans pour la cohorte 1990-1994 calculées à partir des données Eurocare 3 de l'ensemble des pays européens**

Type de cancer	Survie à 5 ans (%)
Tous cancers	73,24
Leucémie aiguë lymphoblastique	81,60
Leucémie aiguë non lymphoblastique	47,50
Maladie de Hodgkin	95,30
Lymphome de Burkitt	83,10
Lymphome malin non hodgkinien	80,00
Tumeurs du système nerveux central	63,90
Neuroblastome	58,20
Néphroblastome	83,70
Tumeurs osseuses	64,80
Tumeurs des tissus mous	65,40

## Surmortalité pour tous les cancers et tous les pays de l'étude Eurocare

Les données Eurocare sur les cancers de l'enfant fournissent les taux de survie avec un délai de suivi maximum de 7 ans. Comme pour les localisations de l'adulte, la surmortalité par intervalle d'une année au cours des 7 années de suivi a été calculée pour les types de cancer cités ci-dessus. Elle est appelée « surmortalité », comme pour les cancers de l'adulte mais en fait, il ne s'agit pas de surmortalité puisque c'est la survie observée qui est utilisée et non la survie relative. En réalité, chez l'enfant, ces deux indicateurs sont très proches, la mortalité dans la population générale étant très faible.

Le tableau 26.III présente les estimations de la surmortalité annuelle avec un intervalle de confiance de 95 %. Ces estimations sont obtenues en prenant en compte tous les enfants diagnostiqués entre 1990 et 1994 en Europe. La surmortalité annuelle décroît de plus de 10 % à environ 1 %, 7 ans après le diagnostic. Elle est égale à 2% dès la 4<sup>e</sup> année. La figure 26.1 montre bien cette décroissance rapide de la surmortalité annuelle.

### Survie à long terme

L'étude Eurocare 3 ne fournit pas de données de survie à long terme des cancers de l'enfant. Toutefois, les données de deux grandes études portant sur les survivants 5 ans après le diagnostic d'un cancer durant l'enfance (avant l'âge de 20 ans), l'une américaine la *Childhood cancer survivor study* (Mertens et coll., 2001) ayant inclus 20 227 patients, l'autre scandinave (Möller et coll., 2001) ayant inclus 13 711 patients, fournissent des informations très intéressantes. On peut également ajouter les résultats d'une étude néerlandaise récente (Cardous-Ubbink et coll., 2004) portant sur un nombre moins important de patients (1 378 patients traités entre 1966 et 1996 dans un même centre hospitalier).

### Risque de décès à long terme

Ces 3 études quantifient le risque de décès à long terme (jusqu'à 25 ans après le diagnostic) de leur cohorte de patients en calculant deux indicateurs.

L'excès de risque absolu de décès correspond à la soustraction du nombre de décès attendu au nombre observé, divisé par le nombre de personnes-années à risque. Cet indicateur a l'avantage de représenter un excès de risque annuel (et non cumulé) et se rapproche ainsi de celui calculé à partir des données Eurocare. Les 3 études rapportent des chiffres similaires pour cet indicateur :

- étude américaine : 0,88 décès pour 100 personnes-années ;
- étude scandinave : 0,77 décès pour 100 personnes-années ;
- étude néerlandaise : 0,70 décès pour 100 personnes-années.

Ainsi, pour ces trois études qui ont étudié la mortalité tardive jusqu'à 25 ans après le diagnostic d'un cancer dans l'enfance, la surmortalité est inférieure à 1 % par an après 5 ans, ce qui est très faible. Ces résultats doivent encore être pondérés par le fait que ces études portent sur des cohortes anciennes (diagnostic entre 1960 et 1989) et que des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement des cancers de l'enfant au cours des 30 dernières années.

Le *Standardized mortality ratio* (SMR) représente le nombre de décès survenus avant le 31 décembre 1996 rapportés au nombre de décès attendus (calculés d'après les taux spécifiques de mortalité par âge et sexe de la population générale). Ce ratio est un indicateur de risque cumulé. Le SMR est de 10,8 pour l'étude américaine et l'étude scandinave. Il est plus élevé dans l'étude néerlandaise (17,2 après un délai médian de suivi de 16 ans). Les auteurs l'expliquent par le fait que leur étude inclut des années de diagnostic plus récentes et qu'ils ont, de ce fait, un pourcentage plus élevé de patients ayant un recul de moins de 10 ans. La mortalité étant plus importante dans les années les plus proches du diagnostic, ceci a tendance à augmenter le SMR global. Ce chiffre relativement élevé d'excès de mortalité s'explique par un risque encore très faible de mortalité dans la population générale pour ces tranches d'âges (adolescents, adultes jeunes).

### Causes de décès

Dans ces 3 études, le décès est dû à :

- une récurrence du cancer initial dans 70 % des cas (surtout après leucémie, tumeur cérébrale ou osseuse) ;
- un second cancer, dans 10 à 12 % des cas ;
- des séquelles du traitement, dans 10 % des cas ;
- d'autres causes non liées au cancer, dans 10 % des cas.

Compte tenu des améliorations thérapeutiques réalisées ces dernières années objectivées par l'amélioration des taux de survie à 5 ans, il est vraisemblable que le taux de rechute tardive diminue également pour les patients traités au cours des années les plus récentes. Concernant la survenue de second cancer, plusieurs études montrent que ce risque est surtout lié à l'irradiation des patients (Bhatia et coll., 2002 ; Pui et coll., 2003). Or dans les leucémies par exemple, la radiothérapie cérébrale systématique visant à prévenir les rechutes méningées n'est plus pratiquée ; dans la maladie de Hodgkin, la radiothérapie est de moins en moins importante et les champs d'irradiation de plus

en plus réduits. Ceci devrait donc diminuer le risque de second cancer chez les patients traités récemment.

### Facteurs influençant le SMR

Plusieurs facteurs de nature différente sont susceptibles d'influencer le SMR :

- le sexe : le SMR est plus élevé chez les femmes, ce qui s'explique par le fait que la mortalité générale de base est plus faible chez les femmes que chez les hommes ;
- l'âge au diagnostic : le SMR est plus élevé chez les enfants les plus jeunes au moment du diagnostic ;
- le type de cancer : le SMR est plus élevé après une leucémie (15,5) ou une tumeur cérébrale (15,7) ; inversement, il est le plus faible pour les lymphomes non hodgkiniens (5,1) et pour les néphroblastomes (6,2) ;
- le type de traitement reçu : la chimiothérapie et la radiothérapie augmentent le risque alors que les patients ayant eu une chirurgie seule n'ont pas d'excès de mortalité ;
- le fait d'avoir eu une rechute, surtout si elle est survenue après un délai de 5 ans ;
- la durée du suivi : le SMR est surtout élevé entre 5 et 9 ans après le diagnostic ; il décroît ensuite et se stabilise à 3-4 au-delà de 20 ans ;
- la période : le risque de décès est plus faible chez les patients traités au cours de la période la plus récente. Il est diminué de 40 % pour les patients diagnostiqués entre 1980 et 1989, par rapport aux deux précédentes décennies. Cette diminution est plus prononcée pour les patients ayant eu une leucémie (*Hazard ratio* (HR)=0,34) ou une maladie de Hodgkin (HR=0,28) (Möller et coll., 2001). Compte tenu des progrès thérapeutiques réalisés au cours des dernières années, on peut encore s'attendre à une baisse significative du risque de décès pour les cohortes d'enfants traités au cours des dernières années ;
- l'âge atteint : le risque de décès décroît fortement avec l'âge atteint par les patients ; le SMR des sujets ayant plus de 30 ans n'est plus que de 1,56 et il n'est pas significatif (Cardous-Ubbink et coll., 2004).

### BIBLIOGRAPHIE

BHATIA S, SATHER HN, PABUSTAN OB, TRIGG ME, GAYNON PS et coll. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002, **99** : 4257-4264

BLEYER WA. Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol* 2002, **38** : 1-10

CARDOUS-UBBINK MC, HEINEN RC, LANGEVELD NE, BAKKER PJ, VOUTE PA et coll. Long-term cause specific mortality among five-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2004, **42** : 563-573

CLAVEL J, GOUBIN A, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, WATERKEYN C et coll. Incidence of childhood leukemia and non-hodgkin's lymphoma in France - National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004, **13** : 97-103

DÉSANDES E, CLAVEL J, BERGER C, BERNARD JL, BLOUIN P et coll. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004, **43** : 749-757

GATTA G, CORAZZIARI I, MAGNANI C, PERIS-BONET R, ROAZZI P, STILLER C, EURO-CARE WORKING GROUP. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* 2003, **14** : v119-127

GATTA G, CAPOCACCIA R, STILLESR C, KAATSCH P, BERRINO F et coll. Childhood cancer survival trends in Europe : A EURO-CARE Working Group Study. *J Clin Oncol* 2005, **23** : 3742-3751

MERTENS AC, YASUI Y, NEGLIA JP, POTTER JD, NESBIT ME JR et coll. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancers : the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001, **19** : 3163-3172

MÖLLER TR, GARWICZ S, BARLOW L, FALCK WINTHER J, GLATTRE E et coll. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence : a population-based study in the Nordic Countries. *J Clin Oncol* 2001, **19** : 3173-3181

PUI CH, CHENG C, LEUNG W, RAI SN, RIVERA GK et coll. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003, **349** : 640-649

STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER CA, KAATSCH P, BERRINO F, COEBERGH JW et coll. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since 1970s: the ACCIS project. *Lancet* 2004, **364** : 2097-2105



## Présentation des données de survie observée et de surmortalité d'après Eurocare

Tableau 26.III : Survie observée et surmortalité annuelle chez les patients diagnostiqués entre 1990 et 1994

Intervalle (année)	Tous cancers (N=24 620)	
	Survie observée [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)	Surmortalité [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)
0-1	88,18 [87,34 ; 89,02]	11,82 [11,39 ; 12,25]
1-2	80,68 [79,66 ; 81,7]	8,51 [7,99 ; 9,03]
2-3	76,87 [75,77 ; 77,97]	4,72 [4,16 ; 5,28]
3-4	74,76 [73,62 ; 75,9]	2,74 [2,16 ; 3,32]
4-5	73,24 [72,08 ; 74,4]	2,03 [1,44 ; 2,62]
5-6	72,38 [71,2 ; 73,56]	1,17 [0,57 ; 1,77]
6-7	71,48 [70,25 ; 72,71]	1,24 [0,61 ; 1,87]

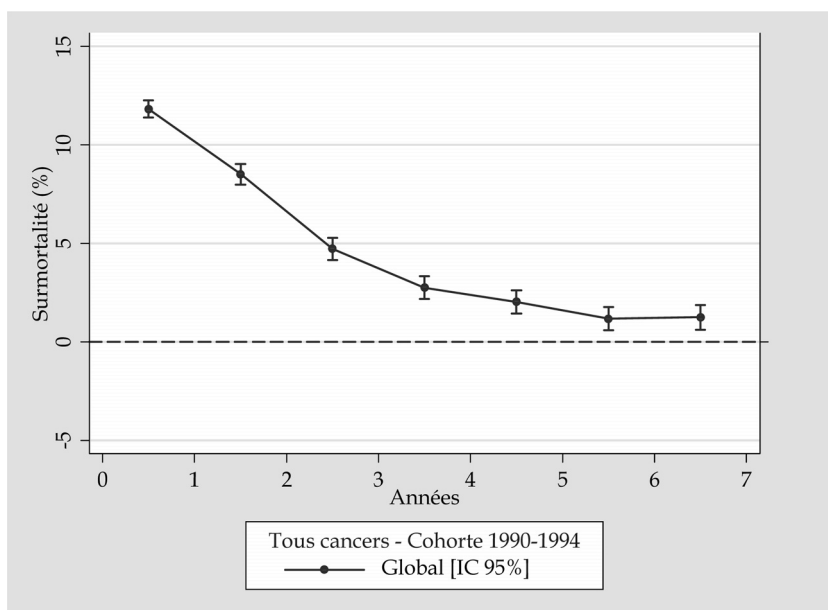


Figure 26.1 : Surmortalité annuelle des patients de la cohorte 1990-1994