

Leucémies

***Comment (que...) répondre
aux questions des parents ?***

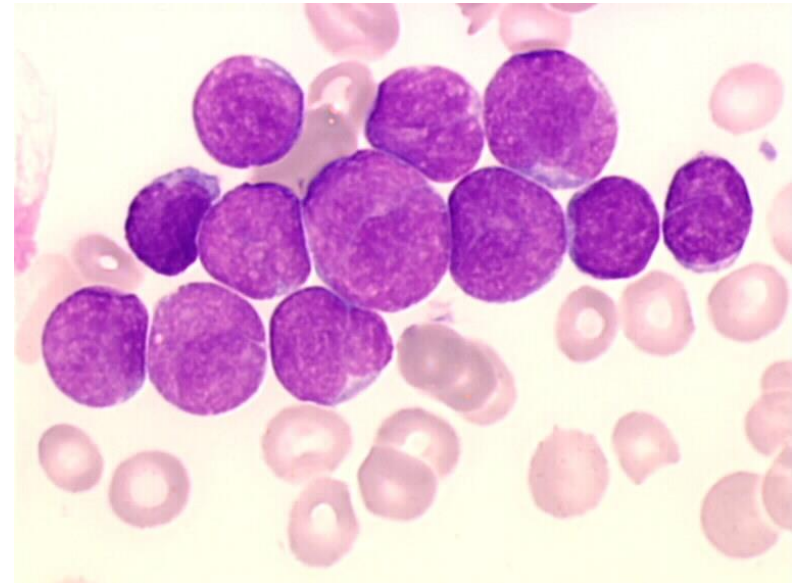
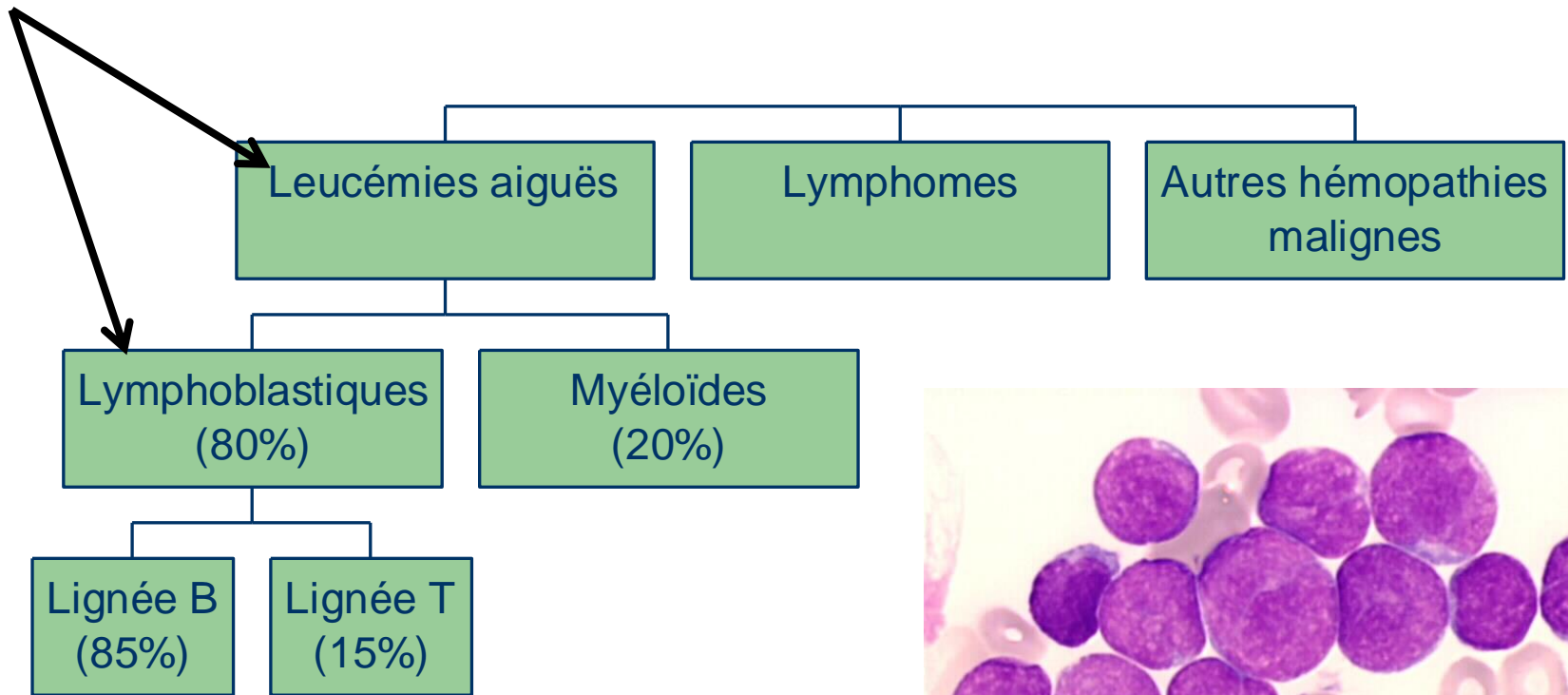
N Sirvent, CHU Montpellier

Pourquoi Leucémies ?

CANCERS DE L' ENFANT

<i>Fréquence relative des différents types</i>	<i>%</i>
- <u>Leucémies</u>	<u>30</u>
- Tumeurs du Système Nerveux Central	20
- Lymphomes	15
- Neuroblastomes	8
- Rhabdomyosarcomes	6
- Néphroblastomes	6
- Tumeurs osseuses	5
- Rétinoblastomes	2.5
- Autres tumeurs	10.5

DIFFERENTS TYPES D'HEMOPATHIES MALIGNES DE L'ENFANT



INCIDENCE ?
500 / an



pas de modification de l'incidence ?

(données contradictoires)

Quelques Questions

QUESTION « 0 »

Comment ?

Est-ce un cancer ?

ou

« l'annonce diagnostique »

Livre blanc (2010)

Cancers pédiatriques :

les enfants, les jeunes malades et leurs proches témoignent

« On sent les médecins désespérés, l'annonce d'un cancer, c'est aussi une épreuve pour eux »

Yves

Objectif des entretiens d'annonce

confiance

- Délivrer des informations réelles et utiles

(technique)

et en même temps

- Établir les bases d'une alliance thérapeutique

(empathique)

autour et avec l'enfant malade

Qui annonce quoi à qui ?

□ Qui ?

Médecin généraliste libéral, Pédiatre généraliste libéral,

Urgentiste, Pédiatre en Centre Hospitalier, « Accidentalome »...

↓
Cs spécialisée : pédiatre oncologue (CHU ou CLCC)

Plusieurs temps d'annonce, géographiquement différents

□ Quoi ?

Situation la plus fréquente : incertitude, pas d'urgence à être précis

Enumérer des hypothèses diagnostiques

Nécessité d'un avis complémentaire rapide devant une réalité inquiétante

Quand on est arrivés à l'hôpital, on a compris. On avait été dirigés vers un centre spécial pour le cancer des enfants...mais on n'avait pas été avertis...

Anonyme

1] Est-ce qu'on peut le guérir ?

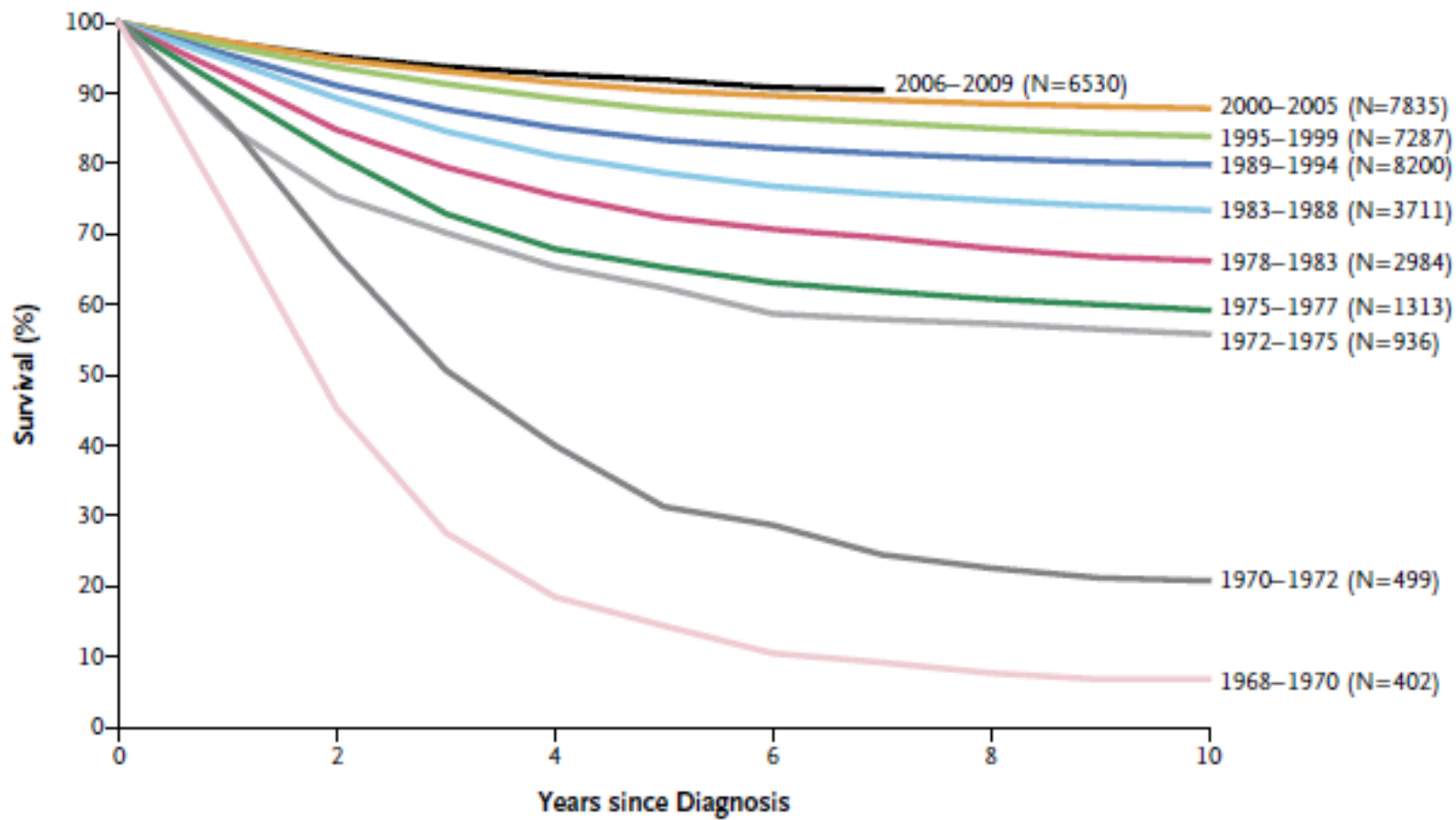
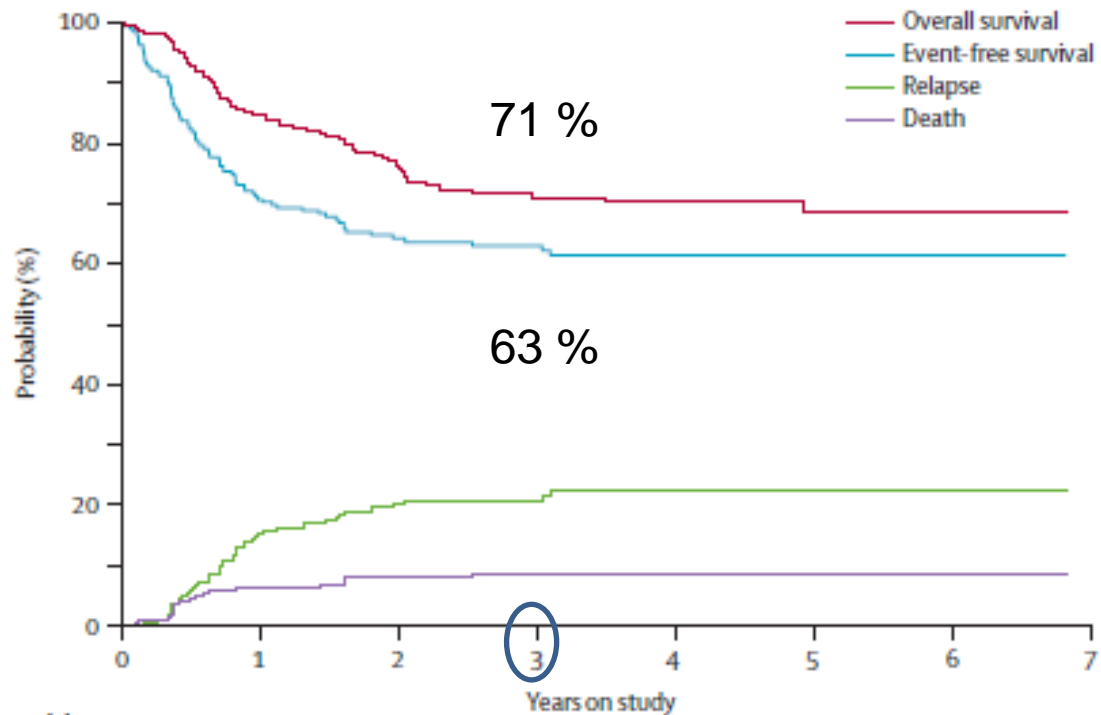


Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968-2009.

*S Hunger and C Mullighan,
NEJM, 2016*

Leucémies aigues myéloblastiques



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Overall survival	216	179	135	98	66	39		
Event-free survival	216	151	111	85	55	33		
Relapse	203	151	111	85	55	33		
Death	203	151	111	85	55	33		

2] Comment / Pourquoi...

est-ce arrivé chez mon enfant ?

Connait-on les causes de survenue de cette maladie ?

ETIOLOGIE DES CANCERS / LEUCEMIES DE L'ENFANT

MAL CONNUE

Moins de 10 % des cancers pédiatriques associés à une prédisposition génétique

(Trisomie 21, Syndrome de Li-Fraumeini, CMMRD, Syndrome de Noonan, NF1...)

Radiations Ionisantes

Responsabilité établie depuis des décennies....

- Exposition in utero aux radiations ionisantes
- Hiroshima
- Tchernobyl
- Irradiations à visée thérapeutique

Petite augmentation du risque de leucémie et de T cérébrale après **scanners** à visée diagnostique

- Excès de risque : 1 cas de leucémie et 1 cas de T cérébrale / 10 000 scanners / 10 ans

Etude européenne en cours : <http://epi-ct.iarc.fr>

Radiations non Ionisantes, champs électromagnétiques

- Aucun argument biologique ou épidémiologique / téléphones portables
(T cérébrales ou autres...)
- Exposition aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (CM-EBF):
 - classée par l'OMS comme K possible à partir de 0,3 μ T (association avec leucémies ...?)
 - aucune cancérogénicité établie
 - lignes à très haute tension (225 et 400 kW): augmentation du risque de leucémie si moins de 50 mètres ?

Quels (nouveaux) facteurs de risque ?

- *Pesticides ?* Exposition aux insecticides durant la grossesse... **LA** SNC

- *Radiofréquences ?* Téléphones portables et SNC...

- *Alimentation ?*

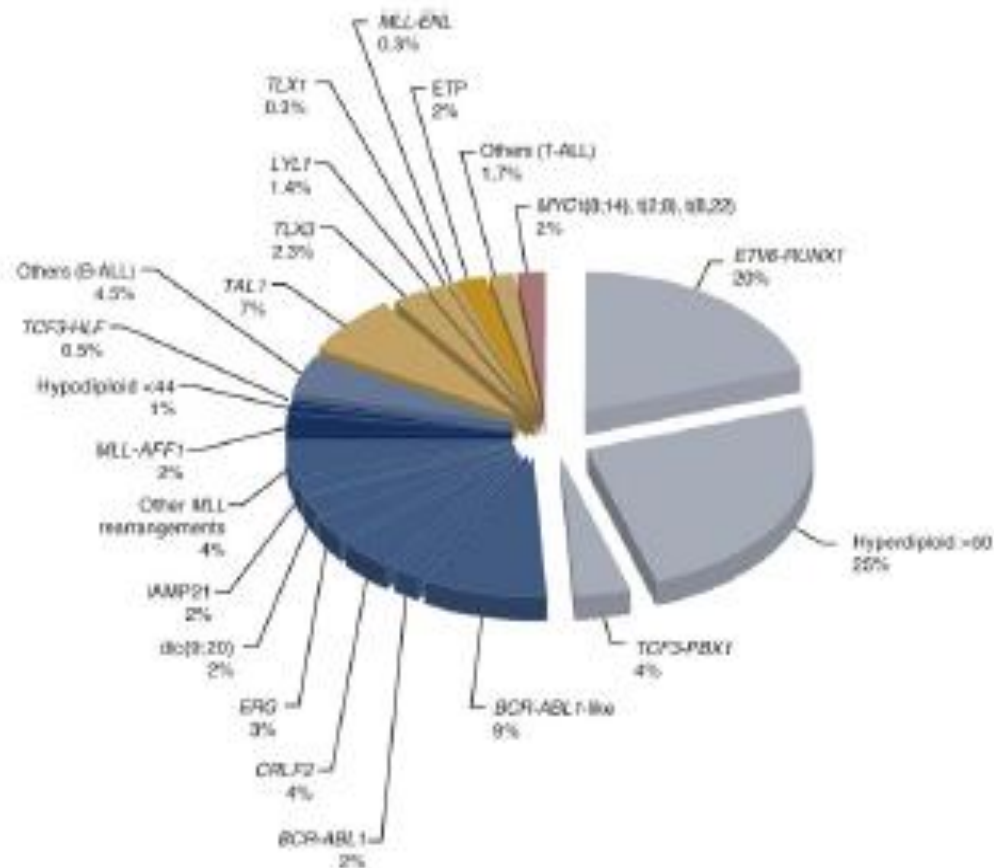
Allaitement prolongé	↓	LA	
Folates		LA , TC	
Salaisons	↑		TC

- *Hydrocarbures ?* Trafic automobile/polluants benzéniques **LA**

- *Tabagisme ?* Paternel préconceptionnel **LA**

- *Surpoids à la naissance* **LA**

On ne sait pas pourquoi...mais on connait mieux !



**Estimated frequency of specific genotype in childhood ALL,
Pui et al, Blood 2012**

3] Dois-je surveiller particulièrement mes autres enfants ?

Dois-je faire réaliser une prise de sang à tous mes enfants ?

A quel rythme ?

3] Dois-je surveiller particulièrement mes autres enfants ?

Dois-je faire réaliser une prise de sang à tous mes enfants ?

A quel rythme ?

NON

4] Est-ce que cela fait longtemps que cette maladie est présente chez mon enfant?

Y avait-il des moyens de s'en apercevoir ?

Ai-je (mon médecin a-t-il) « raté » des signes ?

Saha V et al.

Determinants of symptom interval in childhood cancer

Arch Dis Child **1993**:68:771-774

Pas de différence significative entre délai diagnostique et :

- hyperleucocytose (LA)
- survie sans évènement (EFS)

...

Diagnostic delay in pediatric malignancies-- a population-based study.

Thulesius et al., Acta Oncol, 2000

Median parent's delay (time from first symptoms to first consultation), and median doctor's delay (time from first consultation to diagnosis) were 5 and 3 weeks for children with brain tumors, and 1 and 0 weeks for children with leukemia.

5] Combien de temps va durer le traitement ?

Risk Group	Induction	Consolid	Interval	Reinduct	Maintenance			
VLR	I A Reduc (Pred 60)	I B Reduc	4x HDMTX	II A Reduc II B Reduc	Maintenance - no pulses			
		2 ans de traitement						
AR1	I A (Pred 60)	I B	4x HDMTX	II A / II B	Maintenance with IT - pulses			
AR2- B ALL	I A Augm. (Dex 6)	I B	4x HDMTX	II A / II B	Maintenance with IT/HDMTX/aspa - pulses			
AR2 – T ALL	1,5 mois I A (Dex 10)	1,5 mois I B	2 mois 4x HDMTX	2 mois II A / II B	Maintenance with IT/HDMTX/aspa - no pulses			
		1° Consol.	2° Consol.	Interval	Reinductions & Interval			Mainten
VHR	I A c (Pred 60 + cyclo D8)	I B augm.	Vanda	3x HD MTX	IIA mod IIB	3x HDMTX	IIA mod IIB	MT No pulses

6] Est-ce qu'il va être hospitalisé tout le temps du traitement ?

Ecole ?

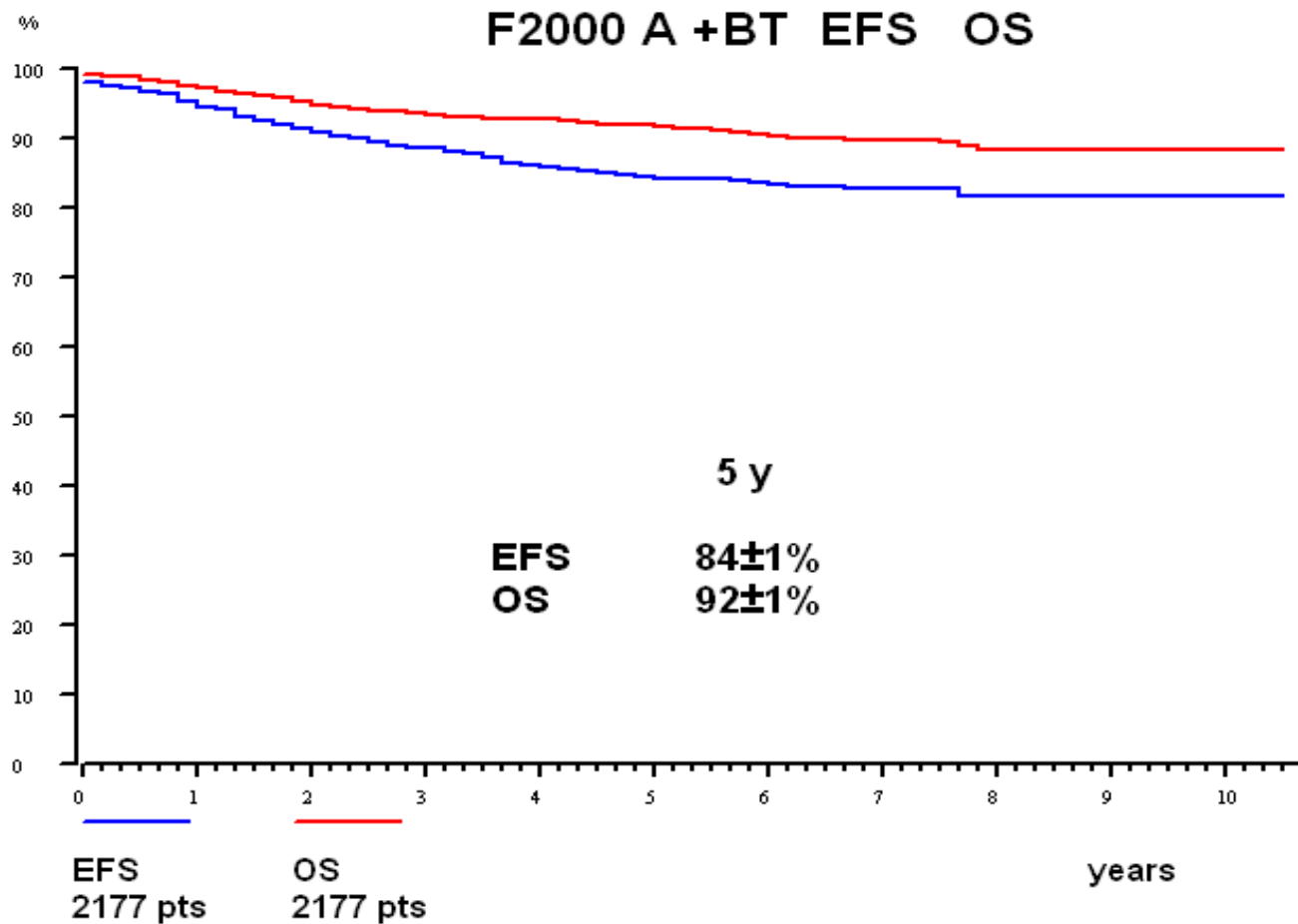
Activités Physiques ?

Risk Group	Induction	Consolid	Interval	Reinduct	Maintenance			
VLR	I A Reduc (Pred 60)	I B Reduc	4x HDMTX	II A Reduc II B Reduc	Maintenance - no pulses			
	Hospitalisations Intermittentes Exclusion des collectivités				<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Vie normale </div>			
AR1	I A (Pred 60)	I B	4x HDMTX	II A / II B	Maintenance with IT - pulses			
AR2-B ALL	I A Augm. (Dex 6)	I B	4x HDMTX	II A / II B	Maintenance with IT/HDMTX/aspa - pulses			
	↔	↔	↔	↔				
AR2 - T ALL	1,5 mois I A (Dex 10)	1,5 mois I B	2 mois 4x HDMTX	2 mois II A / II B	Maintenance with IT/HDMTX/aspa - no pulses			
		1° Consol.	2° Consol.	Interval	Reinductions & Interval			Mainten
VHR	I A c (Pred 60 + cyclo D8)	I B augm.	Vanda	3x HD MTX	IIA mod IIB	3x HDMTX	IIA mod IIB	MT No pulses

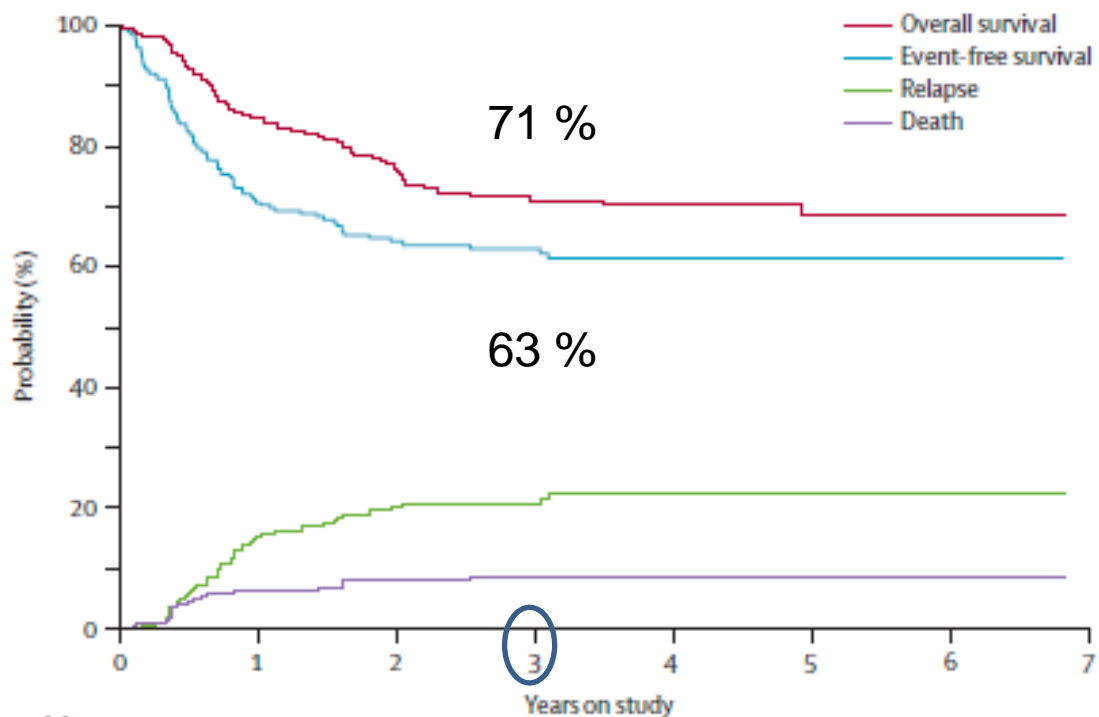
7] Quand pourra-t-on dire qu'il est

GUERI ?

FRALLE 2000: Outcome



Leucémies aigues myéloblastiques



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Overall survival	216	179	135	98	66	39		
Event-free survival	216	151	111	85	55	33		
Relapse	203	151	111	85	55	33		
Death	203	151	111	85	55	33		

**8] Est-il à risque de « faire »
un autre cancer ?**

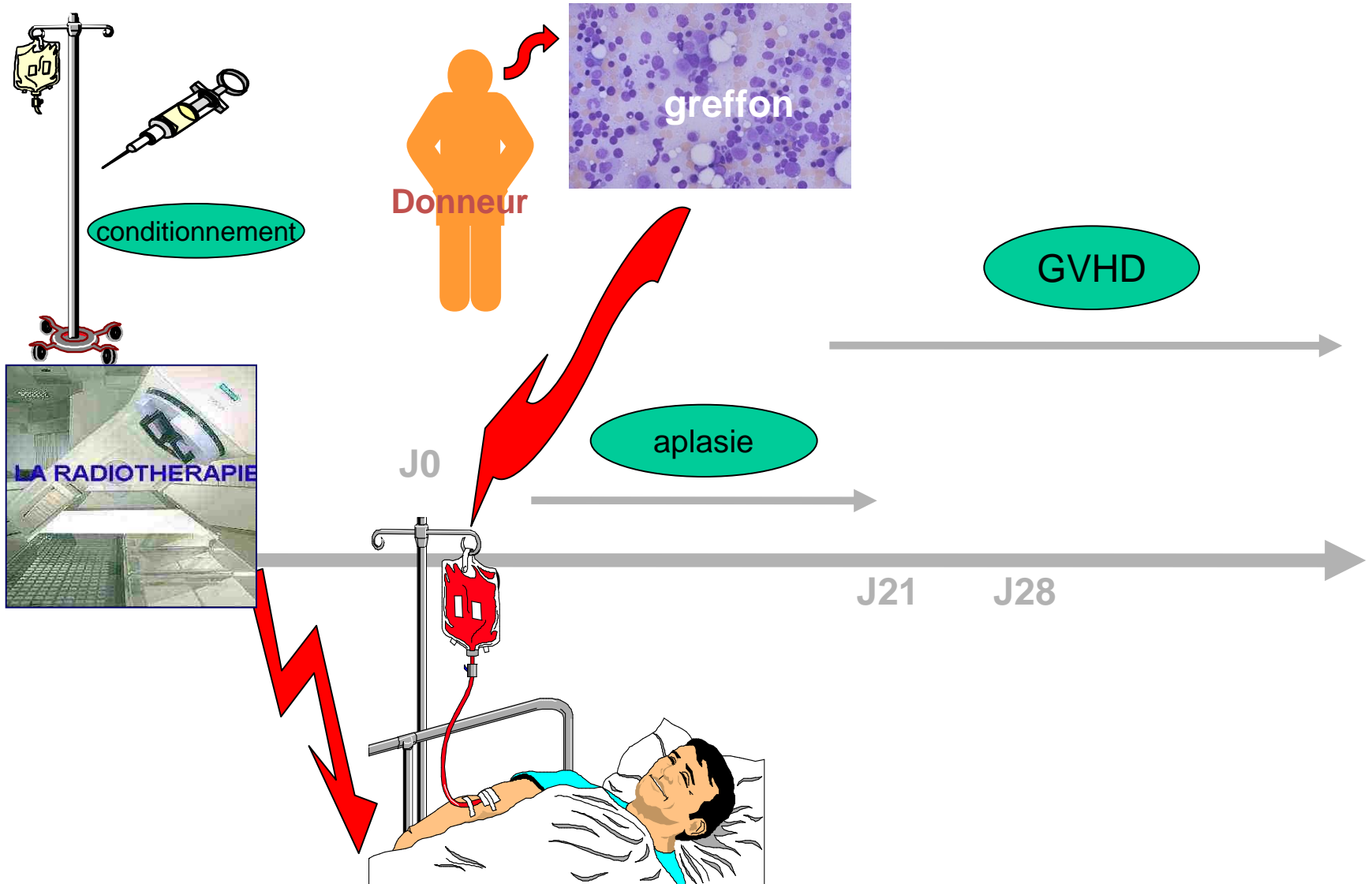
Le risque de cancer pour les enfants nés d'un parent ayant survécu à un cancer

Sankila et al. NEJM 1998

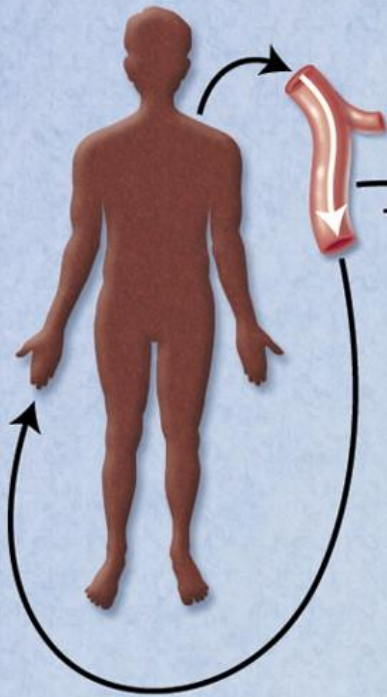
- Il n'y a pas d'augmentation d'incidence significative des maladies malignes en dehors de contextes héréditaires déjà connus
- La crainte d'une maladie maligne pour leurs enfants ne doit pas être un motif de limitation du désir d'enfant pour ces anciens malades
- Il n'est pas nécessaire de mettre en place des programmes particuliers de détection précoce

9]Que se passe-t-il si la maladie revient ?

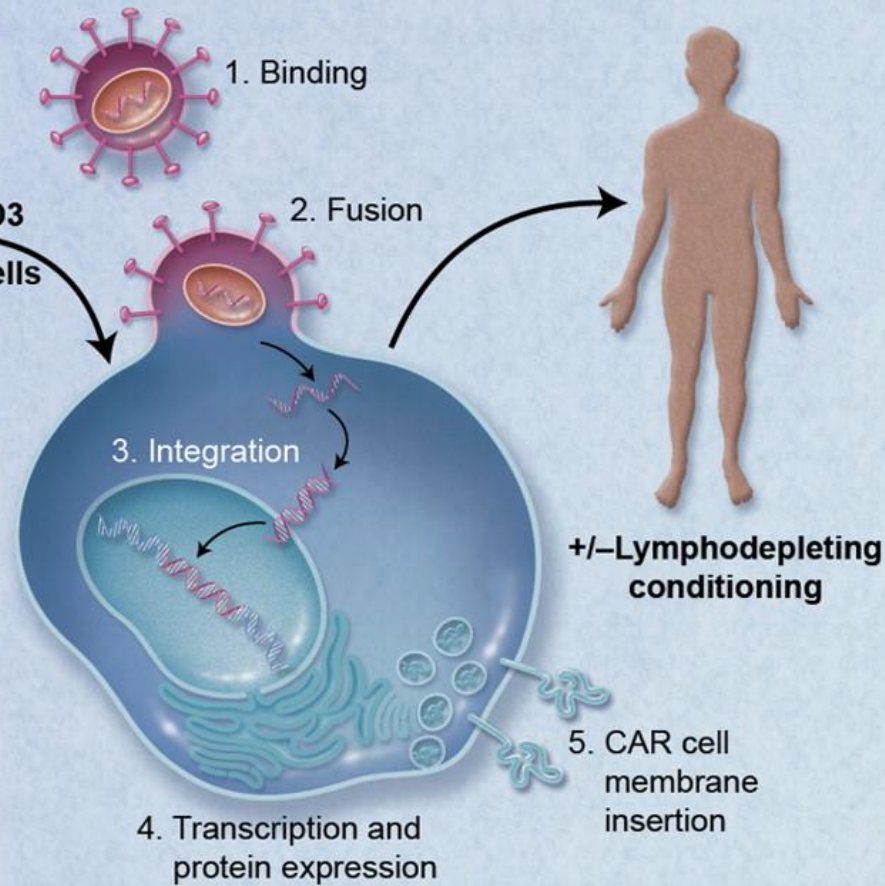
La transplantation de CSH



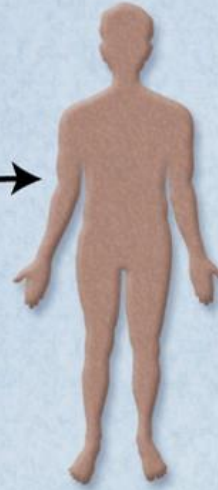
1) T Cell Collection



2) T Cell Transfection



3) T Cell Adoptive Transfer

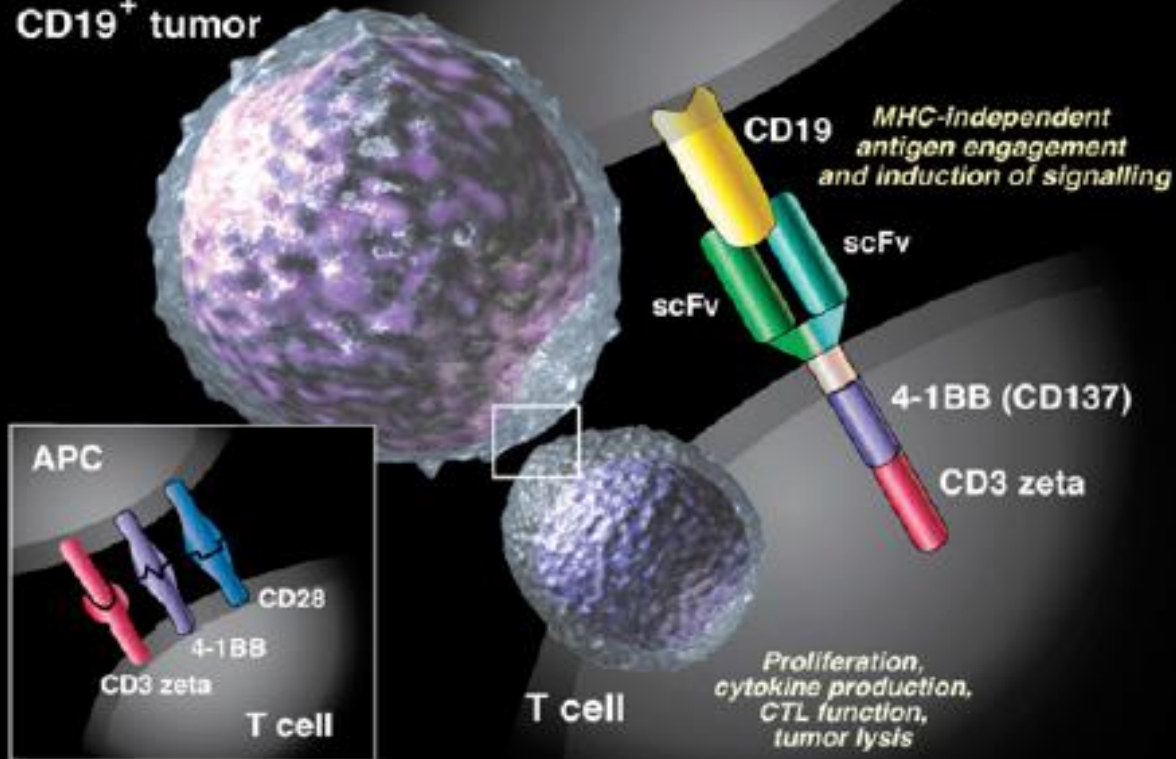


4) Patient Monitoring

- a) Disease response
 - CT scans
 - Bone marrow biopsies
 - Peripheral blood flow cytometry
- b) CAR-T Cell persistence
 - Immunohistochemistry of bone marrow biopsy
 - RT-PCR and flow cytometry of blood and bone marrow aspirate

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)

CD19⁺ tumor

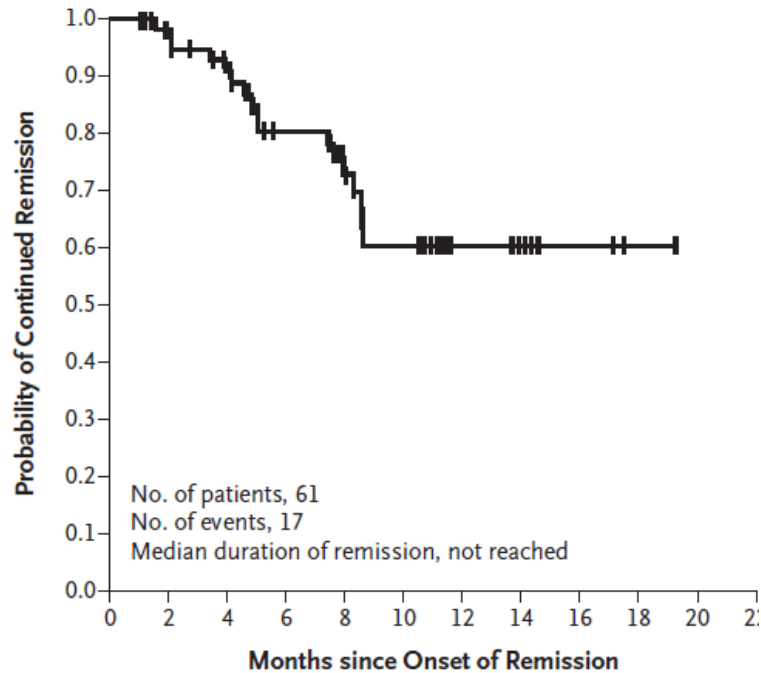


*Barrett et al, Curr Opin
Pediatr 2014*



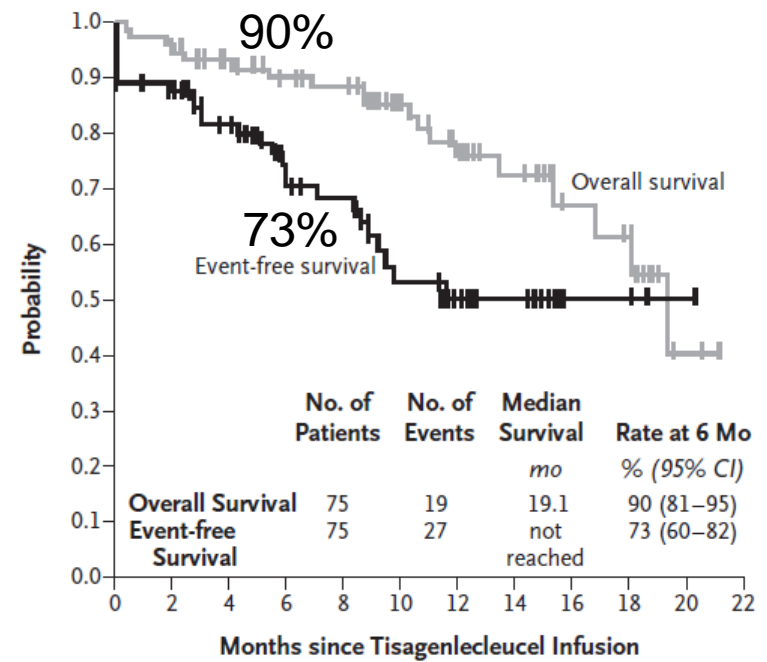
Eliana study (CTL019) in relapsed/refractory ALL

A Duration of Remission



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
	61	54	43	33	23	18	8	7	3	1	0

B Event-free and Overall Survival



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	
Overall survival	75	72	64	58	55	40	30	20	12	8	2	0
Event-free survival	75	64	51	37	33	19	13	8	3	3	1	0

LA RECHERCHE CLINIQUE

l'inclusion dans un essai thérapeutique ?

Notion de « bénéfice collatéral »

Pediatr Blood Cancer 2011;56:1019-1025

REVIEW

The Successful Integration of Research and Care: How Pediatric Oncology Became the Subspecialty in Which Research Defines the Standard of Care

Yoram Unguru, MD, MS, MA^{1,2*}

L'inclusion d'un patient dans un essai de recherche clinique thérapeutique doit devenir le standard de traitement car elle offre l'assurance :

- que les traitements proposés sont le fruit d'un consensus d'expert
- que leur réalisation n'est effectuée que dans des services référents en oncologie pédiatrique
- qu'ils ont été approuvés par un comité de protection des personnes
- que la rédaction de l'information et du consentement a été approuvée par un comité de parents
- qu'il existe un monitoring rigoureux de recueil des données en temps réel sur la toxicité
- qu'il existe des règles d'arrêt strictes fonction de la toxicité et de l'efficacité

Cette rigueur, dont l'application est régulièrement vérifiée par des audits, a largement fait progresser le niveau des équipes soignantes pour le bénéfice de tous les enfants.

CANCERS DE L' ENFANT: LE TRAITEMENT

Une condition du progrès

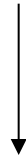
la recherche clinique



les essais thérapeutiques



les enfants « cobayes » ?...



le « pari » éthique

“In Girl’s Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia”



The New York Times

December 2012, 9th