

# **Item 294 (ex item 144) – Principaux cancers de l'enfant**

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

2013

## Table des matières

1. Épidémiologie.....	3
2. Oncogenèse.....	3
3. Types histologiques en fonction de l'âge.....	3
4. Diagnostic.....	4
5. Principales tumeurs.....	4
5.1. Tumeurs d'origine hématopoïétique.....	5
5.2. Tumeurs du système nerveux cérébral.....	6
5.3. Tumeurs du blastème d'organe.....	6
5.4. Tumeurs malignes conjonctives : les sarcomes.....	6
5.5. Tumeurs germinales malignes gonadiques ou extragonadiques.....	7
5.6. Sarcome d'Ewing.....	7

## Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.
- Connaître les particularités des méthodes, la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, pronostic et les moyens thérapeutiques.

### 1. Épidémiologie

Tumeurs rares, environ 1 % de l'ensemble des cancers (soit 1 800 nouveaux cas par an), elles surviennent dans **50 % des cas avant l'âge de 5 ans**, avec une prédominance masculine.

C'est la deuxième cause de mortalité chez l'enfant de plus de 1 an en France, après les accidents.

Le pronostic est bien meilleur que celui des cancers de l'adulte, avec des taux de guérison tous cancers confondus de l'ordre de 75 % (grande chimiosensibilité des tumeurs, meilleure tolérance des traitements).

### 2. Oncogenèse

Le plus souvent aucune cause n'est trouvée.

Une faible proportion (inférieure à 5 %) rentre dans le cadre de syndromes génétiques de prédisposition : mutation germinale de Rb, syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale de p53), anomalies chromosomiques (trisomie 21, syndrome de Klinefelter...), anomalies du développement : syndrome de Wiedemann-Beckwith (néphroblastome et hépatoblastome), neurofibromatoses de type 1 ou 2, néoplasie endocrinienne multiple...

Les facteurs environnementaux sont rarement impliqués (irradiations ou traitement par Distilbène® chez la femme enceinte, le virus EBV pour le lymphome de Burkitt, le virus VHB pour le carcinome hépatocellulaire ou le VIH dans certains lymphomes).

### 3. Types histologiques en fonction de l'âge

Les types histologiques sont très distincts de ceux de l'adulte (rareté des carcinomes).

La fréquence des tumeurs est différente chez l'enfant par rapport à l'adolescent.

Chez l'enfant, les tumeurs par ordre de fréquence sont les suivantes :

- leucémies (31 %) ;
- tumeurs cérébrales (21 %) ;
- lymphomes (12 %) ;
- tumeurs du blastème (neuroblastome 10 %, néphroblastome 7 %).

Globalement, les tumeurs cérébrales sont en fréquence les premières tumeurs **solides** de l'enfant.

Chez l'adolescent, les tumeurs sont par ordre de fréquence les suivantes :

- lymphomes (23 %) ;
- tumeurs germinales (13 %) ;
- leucémies (12 %) ;
- tumeurs cérébrales (11 %) ;
- tumeurs osseuses (10 %) ;
- sarcomes des tissus mous (8 %).

## 4. Diagnostic

Le diagnostic repose le plus souvent sur la pluridisciplinarité (clinique, imagerie, anatomopathologie, biologie [marqueurs tumoraux...]). En raison de la rareté de ces tumeurs, le diagnostic définitif doit être fait de manière concertée avec un centre spécialisé.

Il nécessite quasiment toujours l'analyse cyto- ou histologique de la tumeur primitive. Des analyses de biologie moléculaire et cytogénétiques complètent très souvent les investigations habituelles.

L'examen anatomopathologique permet de :

- faire le diagnostic ;
- établir un score pronostique à partir de certains critères propres à chaque tumeur ;
- évaluer la réponse à un traitement (par la recherche et la quantification de la nécrose témoignant d'une efficacité thérapeutique).

En France, toute tumeur survenant chez un sujet de moins de 18 ans doit faire l'objet de prélèvements à l'état frais pour être congelés (cryopréservation obligatoire avec conservation dans les tumorothèques ou tissuthèques). Il en est de même pour les cellules en cas de leucémie (recommandations INCa, novembre 2011).

Pour les leucémies, le diagnostic est établi par l'analyse du myélogramme.

## 5. Principales tumeurs

Cf. tableau 1.

**Tableau 1: Principales tumeurs de l'enfant.**

	Nature de la prolifération	Épidémiologie Facteur de risque	Diagnostic
<b>Leucémies aiguës</b>	Cellule lymphoïde ou myéloïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation (blastés) dans la moelle osseuse	1 <sup>re</sup> néoplasie Pic : 2–5 ans LAL : 80 % LAM : 20 %	Myélogramme - immunophénotypage - cytogénétique - biologie moléculaire
<b>Lymphomes</b>	Cellules lymphoïdes dans les ganglions, la rate ou plus rarement un autre organe	LNH > Hodgkin Burkitt (B, abdomen) Lymphoblastique (médiastin)	Biopsie ganglionnaire - immunophénotypage - cytogénétique - biologie moléculaire
<b>Tumeurs cérébrales</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs gliales</li> <li>• Médulloblastome : (cellules tumorales ressemblant aux</li> </ul>		

	cellules du tube neural de l'embryon • Épendymome		
	1 <sup>re</sup> tumeur solide  Pronostic très variable	IRM  Biopsie stéréotaxique	
<b>Neuroblastome</b>	Cellules embryonnaires du système nerveux autonome sympathique, dérivées de la crête neurale	80 % avant 4 ans	Ponction biopsie  Biologie moléculaire  (amplification N-Myc, pronostic ++)
<b>Néphroblastome (tumeur de Wilms)</b>	Cellules semblables à celles du rein de l'embryon	80 % avant 6 ans  syndrome de Wiedemann-Beckwith	Pas de biopsie préopératoire
<b>Tumeurs germinales</b>	Cellules germinales primitives	Pic avant 3 ans et vers 12 ans	Marqueurs tumoraux  Biopsie contre-indiquée dans les tumeurs gonadiques
<b>Sarcome d'Ewing</b>	Tumeur maligne très peu différenciée que l'on inclut dans le groupe des tumeurs neuroectodermiques périphériques (neuroectoderme = tissu nerveux embryonnaire)		Biopsie  Biologie moléculaire ++  Translocations diagnostiques

*LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LNH : lymphome non hodgkinien*

## 5.1. Tumeurs d'origine hématopoïétique

**La leucémie** : c'est une prolifération clonale développée à partir d'une cellule lymphoïde ou myéloïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation dans la moelle osseuse. Le diagnostic est avant tout hématologique par la mise en évidence de blastes sur le myélogramme (> 20 %).

**Le lymphome** : c'est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans les ganglions, la rate ou plus rarement un autre organe (lymphome extraganglionnaire).

On distingue classiquement le lymphome de Hodgkin des lymphomes non hodgkiniens (LNH).

Parmi les lymphomes non hodgkinien chez l'enfant, on retiendra deux types principaux :

- le lymphome de Burkitt de siège abdominal le plus souvent (proche de 50 %) ;
- le lymphome lymphoblastique de siège médiastinal le plus souvent (environ 30 %).

Viennent ensuite le lymphome diffus à grandes cellules B (10 %) et le lymphome anaplasique.

Le lymphome de Hodgkin est rare (15 à 30 % des lymphomes malins de l'enfant) avec un âge moyen plus élevé proche de 10 ans au diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome de Hodgkin classique à forme sclérosante nodulaire (cf. chapitre 34 « Lymphomes malins », item 316 [164]).

## 5.2. Tumeurs du système nerveux cérébral

(Cf. chapitre 38 « Tumeurs intracrâniennes », item 296 [146].)

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant, la deuxième cause de cancer après le groupe des hémopathies.

Le pic d'incidence se situe entre 3 et 5 ans.

Le pronostic vital et fonctionnel, très variable, dépend avant tout du type histologique, de la localisation (et donc de sa potentielle exérèse chirurgicale complète) et de l'âge.

Les tumeurs gliales sont classées en fonction des cellules qui les constituent (astrocytes ou oligodendrocytes) et du grade. L'astrocytome pilocytique fréquent chez l'enfant est un astrocytome de bas grade.

Le médulloblastome est une tumeur cérébrale hautement maligne se développant dans le cervelet. Les cellules tumorales sont très peu différenciées et ressemblent aux cellules du tube neural de l'embryon.

L'épendymome est une tumeur le plus souvent bénigne dérivée des cellules épendymaires (qui tapissent l'intérieur des cavités contenant du LCR).

## 5.3. Tumeurs du blastème d'organe

Ce sont des tumeurs constituées de cellules embryonnaires qui formeront un organe. Selon l'organe, on parlera de : rétinoblastome (tumeur oculaire), neuroblastome (système nerveux sympathique), hépatoblastome (tumeur du foie), néphroblastome (tumeur du rein), pneumoblastome (tumeur du poumon), pancréatoblastome (pancréas)...

Les deux tumeurs les plus fréquentes sont le neuroblastome et le néphroblastome.

Le neuroblastome est une prolifération tumorale des cellules embryonnaires du système nerveux autonome sympathique, dérivées de la crête neurale. La plupart sont développés dans la surrénale (même origine embryologique), les autres le long de la chaîne des ganglions orthosympathiques. Le diagnostic est **avant tout** biologique avec la mise en évidence d'une augmentation des catécholamines urinaires, et radiologique (scintigraphie MIBG). La confirmation du diagnostic est effectuée par la mise en évidence de neuroblastes le plus souvent sur la tumeur primitive (biopsie ou pièce d'exérèse), elle est associée à la recherche d'une amplification de *N-Myc* en biologie moléculaire (facteur pronostique majeur), ainsi que l'analyse des anomalies chromosomiques tumorales.

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est une prolifération tumorale de cellules semblables à celles du rein de l'embryon (composante triphasique classique : le blastème, le tissu à différenciation épithéliale et le stroma). Elle représente plus de 80 % des tumeurs pédiatriques du rein. Sur la pièce de néphrectomie totale élargie, il y a une évaluation anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie, du sous-type de néphroblastome, de la présence d'une extension vasculaire, et de la qualité de l'exérèse.

## 5.4. Tumeurs malignes conjonctives : les sarcomes

Ce sont des tumeurs malignes à différenciation conjonctive, appelées aussi tumeurs malignes mésenchymateuses.

Les deux types histologiques les plus fréquents chez l'enfant sont :

- le rhabdomyosarcome : c'est une tumeur à différenciation musculaire striée avec deux pics d'incidence : le premier entre 1 et 5 ans, le second entre 15 et 19 ans ;
- l'ostéosarcome : c'est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente chez l'enfant avec un âge moyen

de 14 ans (pic à la puberté), et une atteinte préférentielle du genou.

## 5.5. Tumeurs germinales malignes gonadiques ou extragonadiques

Elles sont issues de la prolifération anormale de cellules germinales primitives qui migrent physiologiquement pendant la vie embryonnaire. Il y a d'abord une migration extra-embryonnaire dans la paroi de la vésicule vitelline. Puis une migration intra-embryonnaire entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine avec colonisation des crêtes génitales. Durant leur migration, ces cellules continuent à se multiplier par mitoses.

Les tumeurs germinales peuvent être gonadiques ou extragonadiques. Les topographies extragonadiques se regroupent selon un axe vertical dont les extrémités sont représentées par le crâne et la région sacrococcygienne, avec des topographies fréquentes en région médiastinale et rétropéritonéales. Ces localisations s'expliquent par un arrêt ou une mauvaise migration de ces cellules germinales à proximité de la ligne médiane, associé à une transformation tumorale.

## 5.6. Sarcome d'Ewing

C'est la deuxième cause de tumeurs osseuses malignes après les ostéosarcomes. C'est une tumeur maligne très peu différenciée que l'on inclut dans le groupe des tumeurs neuroectodermiques périphériques (*peripheral neuroectodermic tumors*, PNET) (neuroectoderme : tissu nerveux embryonnaire). Le terme de sarcome n'est donc pas tout à fait adapté mais a été conservé.

Ce sont des tumeurs à très fort potentiel métastatique caractérisées par une translocation spécifique t(11 ; 22)(q24 ; q12) responsable de la formation d'un transcrit de fusion (Ews/Fli-1) détecté par la biologie moléculaire (marqueur génétique diagnostique ++). D'autres translocations ont également été décrites.

## Points essentiels

- Tumeurs rares (1 % des cancers) mais 2<sup>e</sup> cause de mortalité chez l'enfant de plus de 1 an en France, après les accidents.
- Les types histologiques sont très distincts de ceux de l'adulte (les carcinomes sont rares).
- La fréquence des tumeurs est différente chez l'enfant par rapport à l'adolescent.
- Chez l'enfant, en ordre de fréquence, on retrouve les leucémies et les tumeurs cérébrales.
- Chez l'adolescent, en ordre de fréquence, on retrouve les lymphomes et les tumeurs germinales.
- Prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé.
- Relecture systématique des prélèvements dans ces centres de référence.
- Des analyses complémentaires de biologie moléculaire et cytogénétiques complètent très souvent les investigations habituelles.
- Toute tumeur survenant chez un sujet de moins de 18 ans doit faire l'objet de prélèvements à l'état frais pour être congelés et conservés.