Oncogenèse des tumeurs solides dans la Maladie de Fanconi- Constitution d‘une base de donnée pour biobanque – Dr Marine CAZAUX –

Etude secondaire à l’observatoire RIME – OCTOBRE 2022

La maladie de Fanconi (MF) est une maladie congénitale rare caractérisée par le déficit d’une voie de réparation des lésions de l’ADN, responsable d’une insuffisance médullaire et du développement de cancers hématologiques et solides. Alors que la prise en charge des complications hématologiques a progressé avec l’amélioration du pronostic après allogreffe, la survenue fréquente de cancers solides dès un âge jeune devient une problématique centrale. En effet, l’incidence des cancers solides est en moyenne 50 fois plus élevée que dans la population générale, en particulier pour les cancers de la tête et du cou et ano-génitaux (500 à 4000 fois plus fréquent). La prise en charge des cancers solides en contexte de MF est complexe du fait de la toxicité importante des chimiothérapies et rayons classiquement utilisés pour la prise en charge des cancers et en raison de la fréquence des récurrences ou des nouveaux cancers.

De façon complémentaire à un recueil de données initié au niveau national concernant la prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de MF, l’objectif principal du projet soutenu par l’AFMF était de constituer une collection de matériels tumoraux dans l’objectif de participer à identifier de nouvelles cibles accessibles à des thérapies ciblées innovantes.

Parmi la cohorte de 366 patients atteints de MF inclus dans l’observatoire RIME des aplasies médullaires en France, 122 cancers solides ont été rapportés chez 47 patients, dont 26 patients allogreffés. La médiane d’âge est de 29 ans au diagnostic du premier cancer solide, il s’agit d’un stade localement avancé dans 29% des cas et métastatique dans 2% des cas. Les patients allogreffés sont diagnostiqués à un âge significativement plus jeune et à un stade plus précoce que les patients non allogreffés. La médiane de survie est de 5,6 ans après le diagnostic du premier cancer solide. Le nombre médian de cancer par patient est de 2 (de 1 à 13). Environ la moitié des cancers touchent la cavité orale et la sphère ORL malgré l’absence d’exposition toxique le plus souvent. Les autres cancers touchent la peau (26%), la sphère génitale (14%), le foie (7%) et l’œsophage (3%). La chirurgie a été la modalité thérapeutique préférentielle (81%), et a été bien tolérée. Au total, la radiothérapie et la chimiothérapie ont été utilisées dans le traitement de première ligne dans 5% et 9% des cas respectivement. Les doses de chimiothérapie sont réduites dans tous les cas et les doses de radiothérapie sont réduites dans 57% des cas en raison de la toxicité particulière sur les cellules du sang et sur la peau et les muqueuses. Alternativement, les traitements ciblés sur l’EFGR exprimé par la cellule tumorale, ou inhibant la vascularisation de la tumeur, ou visant à raviver le système immunitaire ont été utilisés dans environ 10% des cas et n’ont pas démontré d’efficacité durable à ce jour. Enfin, nos résultats soulignent le pronostic péjoratif des patients MF présentant un cancer non accessible à la chirurgie et mettent ainsi l’emphase sur l’importance de la prévention et du dépistage chez tous les patients atteints de MF, mais aussi le développement de nouvelles thérapies.

Les informations concernant la collection de tissu biologique a pu être identifiée pour 77 tumeurs fixés et 4 tumeurs congelés chez des patients atteints de MF, comprenant au total 35 prélèvements issus de cancers de la cavité orale et de la sphère ORL.

Cette biobanque pourra constituer le support d’un projet d’analyse génomique porté par Dr Jean-Philippe FOY, chirurgien maxillo-facial à La Pitié Salpêtrière en collaboration avec le centre de référence de l’aplasie médullaire. Ce projet s'intéresse aux particularités génétiques des cancers épidermoïdes de la cavité orale et de la sphère ORL survenant chez les patients atteints de MF par rapport aux patients non Fanconi. Mieux comprendre les anomalies participant au développement des cancers chez les patients atteints de MF offre la perspective d’identifier de nouvelles cibles accessibles à des thérapies ciblées innovantes. L’objectif final est de participer au développement de thérapies efficaces à moindre toxicité et d’ainsi améliorer la prise en charge et la qualité de vie des cancers solides chez les patients atteints de MF.