

Cancer Solides et Maladie de Fanconi

Table ronde du 10 octobre 2018 en présence de
Gérard Socié (CRMR Aplasies Adulte - Hôpital Saint-Louis)
Thierry Leblanc (CRMR Aplasies Pédiatre – Hôpital Robert-Debré)
Arnaud Rigolet (Chirurgien Maxillo-facial - Hôpital Saint-Louis)
Franck Bourdeaut (Oncologue Pédiatre – Institut Curie)

Introduction par Gerard Socié

Il existe peu de grandes séries publiées analysant la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique des cancers solides (CS) dans la maladie de Fanconi. On sait cependant que chez les patients non atteints de maladie de Fanconi, des mutations somatiques acquises des gènes de la voie FANC sont fréquemment retrouvés dans les cellules tumorales notamment dans les carcinomes épidermoïdes de la peau et de la tête et du cou (Nalepa et al. 2018, Nature Review Cancer) ; cela illustre le rôle essentiel de la voie FANC dans la prévention de l'instabilité génomique et de la carcinogénèse à toutes les étapes du cycle cellulaire.

Chez les patients AF les cancers apparaissent à partir de 20 ans chez les patients non greffés ; leur incidence augmente ensuite de façon continue avec l'âge pour atteindre une incidence de 4,4% par an à l'âge de 40 ans. Chez les patients allogreffés, ces cancers surviennent plus précocement (10 ans plus tôt) : leur incidence atteint 4,7% par an 10 ans après la greffe. La médiane de survie après le diagnostic du cancer est similaire dans ces deux populations, 13 mois en moyenne. La GVH aigue et la GVH chronique sont des facteurs de risque de cancers solides chez les patients allogreffés. (Rosenberg et al. 2005, Blood)

Bien que de nombreuses tumeurs touchant divers organes soient décrites, l'immense majorité sont des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (Alter et al. 2018 Haematologica). Une revue récente de la littérature concernant les cancers de la cavité orale chez les patients atteints de maladie de Fanconi montre que toutes les zones sont susceptibles d'être atteintes bien que la langue soit le site le plus fréquemment touché (Pinheiro Furquim et al. 2018, Critical Review in Oncology).

Les cancers ano-génitaux sont les seuls décrits comme HPV induits dans la maladie de Fanconi (Zeeberg et al. 2008, J Natl Cancer Inst).

Un cancer « immérité » de ces régions et particulièrement quand il est associé à une toxicité inhabituelle de la radiothérapie et/ou de la

chimiothérapie doit faire rechercher une maladie de Fanconi chez le patient (cas avec réversion somatique en particulier).

Questions :

1. Les atteintes hépatiques sont elles fréquentes compte tenu des anomalies fréquentes du BHC chez les patients atteints de maladie de Fanconi?
2. Quelle est la place de la fibroscopie oeso-gastro-duodenale dans le suivi des patients atteints de maladie de Fanconi?
3. Quelle est la place du TEP scanner dans le dépistage des cancers dans la maladie de Fanconi?
4. Y a t il une place pour la vaccination contre l'HPV dans la prévention des cancers dans la maladie de Fanconi?
5. Intérêt de la recherche systématique d'autres atteintes et examens nécessaires : néoplasie mammaire ? néoplasie ano-génitale ?
6. Quels sont les grands principes de la chirurgie curatrice dans la maladie de Fanconi ? Quelles différences par rapport aux autres cancers ?
7. Quelles molécules peuvent être utilisées dans la maladie de Fanconi et dans quel contexte ?
8. La radiothérapie a t elle une place dans le traitement curatif des CS associés à la maladie de Fanconi?

Les atteintes hépatiques sont elles fréquentes compte tenu des anomalies fréquentes du BHC chez les patients atteints de maladie de Fanconi ?

Des cancers hépatiques sont observés mais rares. Le plus souvent, ils surviennent chez les patients ayant reçu des androgènes. Dans ce contexte un suivi biologique (BHC et α FP) et radiologique (scanner injecté ou si possible IRM pour limiter les radiations) est nécessaire de façon annuelle.

Quelle est la place de la fibroscopie oeso-gastro-duodenale dans le suivi des patients atteints de maladie de Fanconi ?

La plupart des cancers épidermoïdes surviennent au niveau de la tête et du cou, et les atteintes œsophagiennes semblent plus tardives (chez des patients qui ont déjà des lésions néoplasiques invasives ou superficielles plus hautes).

Le chirurgien maxillo-facial et l'ORL peuvent examiner en nasofibroscopie la muqueuse jusqu'à la bouche œsophagienne. Au-delà, seule une

fibroscopie oeso-gastro-duodenale (FOGD) peut permettre d'observer correctement la muqueuse.

Un suivi au minimum annuel par un ORL ou un chirurgien maxillo-facial est nécessaire pour surveiller l'apparition de lésions suspectes ou inclassables qui justifient une biopsie sans attendre. La surveillance repose sur l'examen à l'œil nu : toutes les zones sont atteintes dans la maladie de Fanconi.

Le patient doit être informé des signes d'alarme devant faire consulter.

Une fois ces lésions apparues, une FOGD semble nécessaire tous les 6 mois.

Quelle est la place du TEP scanner dans le dépistage des cancers dans la maladie de Fanconi?

Le TEP scanner ne détectera que des lésions invasives : compte tenu de la différence en terme de pronostic entre l'exérèse d'une lésion non invasive et invasive dans la maladie de Fanconi, le TEP scanner n'apporterait pas de bénéfice du fait d'un diagnostic qui serait trop tardif.

La dose d'irradiation cumulée induite par une surveillance TEP scanner annuelle est par ailleurs incompatible avec la radiosensibilité de la maladie de Fanconi.

Y a t il une place pour la vaccination contre l'HPV dans la prévention des cancers dans la maladie de Fanconi ?

Seuls les cancers ano-génitaux sont démontrés comme liés à l'HPV chez ces patients. La surveillance est basée sur l'examen gynécologique et médical régulier (vulve, col et anus) en particulier avec recherche et exérèse des condylomes.

Le vaccin contre l'HPV s'il est réalisé précocement (avant la puberté) et avant la greffe devrait permettre de diminuer l'incidence de ces cancers dans la maladie de Fanconi. Les experts présents conseillent donc de vacciner systématiquement les patients atteints de maladie de Fanconi (filles et garçons). L'efficacité du vaccin en post greffe n'est pas évaluée.

Intérêt de la recherche systématique d'autres atteintes et examens nécessaires : néoplasie mammaire ? néoplasie ano-génitale ?

L'examen clinique régulier bi-annuel (suivi gynécologique annuel pour la femme dès la puberté ou dermatologique chez l'homme) est suffisant pour les cancers ano-génitaux.

Il n'est pas démontré qu'il y ait une sur-incidence de cancers du sein dans la maladie de Fanconi mais une surveillance régulière sans irradiation est recommandée chez les femmes atteintes de maladie de Fanconi comme dans la population générale.

Quels sont les grands principes de la chirurgie curatrice dans la maladie de Fanconi? Quelles différences par rapports aux autres cancers ?

Le seul traitement curateur des néoplasies solides chez les patients atteints de maladie de Fanconi est la chirurgie. Plus la lésion est prise en charge précocement, plus la probabilité que la chirurgie d'exérèse soit complète est élevée.

Les marges de la pièce d'exérèse doivent être saines histologiquement : une marge d'1 cm macroscopiquement est recommandée lors de la chirurgie avec des reprises itératives si nécessaires si l'histologie ne le confirme pas. L'examen doit être répété régulièrement compte tenu du risque de récurrence ou de survenue d'une nouvelle néoplasie.

Des biopsies itératives sont nécessaires en cas de lésions superficielles diffuses.

Un curage ganglionnaire systématique est réalisé dans cette indication. Il doit être bilatéral si la lésion est proche de la ligne médiane.

Quelles molécules peuvent être utilisées dans la maladie de Fanconi et dans quel contexte ?

Un avis hématologique spécialisé est nécessaire avant toute chimiothérapie chez un patient atteint de maladie de Fanconi.

En effet, n'importe quelle chimiothérapie peut avoir – y compris à des doses réduites - dans le contexte de la maladie de Fanconi :

- une toxicité hématologique inhabituelle du fait de la faible capacité de régénération médullaire (pool médullaire réduit) et ceci quelle que soit la chimiothérapie utilisée
- une toxicité extra-hématologique en particulier muqueuse et hépatique inhabituelles et parfois très sévères qui sont surtout décrites avec les alkylants et apparentés..

Si une chimiothérapie non formellement contre indiquée est envisagée, cette dernière doit se faire sous surveillance hématologique rapprochée (hémogramme x 2/ semaine) et sous couvert d'une hospitalisation si une neutropénie ou une thrombopénie importante sont observées. En effet, chez ces patients, les complications hémorragiques et infectieuses sont une cause fréquente de décès après le diagnostic d'une néoplasie solide.

Les nouvelles thérapies ciblées doivent faire l'objet d'une évaluation coordonnée, en particulier les inhibiteurs de PARP qui semblent intéressants dans cette indication.

La radiothérapie a t elle une place dans le traitement curatif des cancers solides associés à la maladie de Fanconi?

La radiothérapie classique est contre indiquée chez les patients atteints de maladie de Fanconi dans le cadre du traitement des cancers solides : en effet quelque soit la dose la toxicité, en particulier cutanée et muqueuse, est précoce et très sévère et la radiothérapie ne peut être menée à terme. Elle est donc en règle non curative et sans bénéfice pour le patient. D'éventuelles nouvelles approches d'irradiation chez ces patients devraient être évaluées de façon prospective.

La seule indication actuellement validée de la radiothérapie est l'utilisation de faibles doses (2 à 4 Gy) lors des conditionnements d'allogreffe non apparenté chez l'adulte.