

Congrès de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) 2023

Cancers pédiatriques : l'expertise de l'Institut Curie sur le devant de la scène internationale

Du 11 au 14 octobre 2023 à Ottawa (Canada), la communauté scientifique et médicale mondiale est réunie pour présenter les dernières avancées dans le domaine de l'oncopédiatrie. Les médecins et chercheurs de l'Institut Curie y feront des annonces prometteuses pour améliorer la prise en charge des jeunes patients. L'occasion de communiquer les très bons résultats d'une nouvelle thérapie ciblée pour soigner les tout-petits atteints de fibrosarcome infantile ou encore des stratégies thérapeutiques innovantes plus efficaces et moins invasives pour traiter certaines tumeurs cérébrales et le rétinoblastome.

« Grâce aux progrès réalisés ces trente dernières années, le taux de survie des enfants atteints de cancer dépasse 80% à 5 ans mais nous devons encore progresser. Pour ces enfants malades et leur famille, la recherche est indispensable pour trouver de nouvelles voies de guérison avec le moins de séquelles possibles sur le long terme. A l'Institut Curie, grâce à notre centre dédié : SIREDO (pour Soins, innovation, recherche en oncologie de l'Enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune), nos équipes œuvrent au quotidien pour innover et développer de nouvelles solutions thérapeutiques et améliorer la prise en charge. La présence de nos experts au congrès de la SIOP témoigne de la qualité des travaux qui sont menés », déclarent de concert le **Pr Alain Puisieux**, directeur du Centre de recherche de l'Institut Curie et le **Pr Steven Le Gouill**, directeur de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie.

- Les annonces phares de l'Institut Curie à la SIOP 2023-

Cancer du nourrisson /

- Le larotrectinib : une **toute nouvelle thérapie ciblée contre le fibrosarcome infantile qui est 80 % fois plus efficace que les traitements conventionnels** et qui s'administre très facilement sous forme de sirop.
- **Une étude pour analyser les régressions spontanées** dans le fibrosarcome infantile.

Biopsies liquides /

- Combiner deux techniques de **séquençage dernière génération de l'ADN tumoral circulant pour améliorer le diagnostic et le traitement du rhabdomyosarcome**, la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent,
- **Améliorer la prise en charge du rétinoblastome** pour réaliser une carte d'identité des anomalies génétiques à partir d'un prélèvement de quelques gouttes de liquide oculaire.

Protonthérapie /

Des résultats révèlent l'intérêt de **combiner chirurgie et protonthérapie dans le traitement du craniopharyngiome, une tumeur cérébrale rare**, permettant une meilleure qualité de vie, en particulier un parcours scolaire classique

Les résultats détaillés de chacune des études présentées dans les fiches annexes



Chiffres et infos clefs

370 nouveaux patients (enfants et adolescents) traités par an à l'Institut Curie

70 scientifiques, **60** soignants, **6** équipes de recherche

SIREDO (Soins, innovation, recherche en oncologie de l'Enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune) : **1^{er} centre expert en France associant soin et recherche en cancérologie pédiatrique.**

Le centre SIREDO de l'Institut Curie est dirigé par le **Dr Olivier Delattre**, onco-pédiatre, directeur de l'Unité Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité (Inserm, Institut Curie) et [lauréat du Grand prix Inserm 2022](#).

Communications orales SIOP 2023 /

Session SOFT TISSUE SARCOMAS, 14 octobre 2023

- > Comparison of Clinical Outcomes of Patients With Infantile Fibrosarcoma Treated With Larotrectinib in the SCOUT Study Versus Historical Cohort - THE EPI-VITRAKI STUDY (Dr Daniel Orbach speaker)
- > Should we consider alveolar soft part sarcomas in children and young adults in the same way? The French National Netsarc+ Network experience (Dr Daniel Orbach dernier auteur)
- > Sequential genomic analysis using a multisample/multiplatform approach to better define rhabdomyosarcoma progression and relapse (Dr Gaelle Pierron, dernière autrice)

Session INTERESTING SOLID TUMORS, 14 octobre 2023

- > Does spontaneous infantile fibrosarcoma regression exist? (Dr Daniel Orbach speaker)

Contacts presse :

Catherine Goupillon-Senghor - catherine.goupillon-senghor@curie.fr / 06 13 91 63 63

Elsa Champion - elsa.champion@curie.fr / 07 64 43 09 28

Mélany MANDIKIAN - melany.mandikian@havas.com / 01 58 47 89 48

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1^{er} centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus : [curie.fr](https://www.curie.fr)

FICHE CANCER DU NOURRISON

Fibrosarcome infantile : des thérapeutiques ciblées 80 % plus efficaces que les chimiothérapies conventionnelles

Le fibrosarcome infantile est un sarcome des tissus mous de l'enfant, qui touche des nouveau-nés et nourrissons âgés en moyenne de moins de trois mois. Pour le traiter, si la chirurgie n'est pas possible, deux options sont envisageables : une chimiothérapie conventionnelle ou une nouvelle thérapeutique ciblée nommée larotrectinib. Ce médicament vise de manière très spécifique les tumeurs porteuses d'une anomalie génétique, quasi constante dans les cellules du fibrosarcome infantile, le gène NTRK (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*).



© Institut Curie / LOMBARDI Pedro

La première étude comparative entre le larotrectinib et la chimiothérapie

Afin de bien caractériser les bénéfices de cette nouvelle molécule, l'équipe du Dr Daniel Orbach, chef du service clinique d'oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes du centre SIREDO (Soins, Innovation, Recherche en oncologie de l'Enfant de l'adolescent et de l'adulte jeune) de l'Institut Curie, a comparé cette thérapeutique ciblée avec les chimiothérapies conventionnelles utilisées historiquement, dans le cadre d'une étude (EPI-VITRAKVI). Les résultats sont sans appel.

« Il y a 80 % fois moins de risques de rechute et de nécessité de traitement complémentaire, comme une radiothérapie, une amputation ou un traitement de deuxième ligne, avec le larotrectinib », explique le Dr Daniel Orbach. « C'est d'autant plus intéressant que le nouveau médicament est, en plus, beaucoup plus simple à administrer que la chimiothérapie : une cuillère de sirop donnée matin et soir à domicile par les parents aux tout-petits, contre la pose d'un cathéter central et des injections de chimiothérapie chaque semaine en hôpital de jour. ».

Un meilleur traitement pour tous les enfants atteints par le fibrosarcome infantile en France

Le Dr Daniel Orbach, avec l'aide de Bayer, le laboratoire qui a développé la molécule, a présenté ces résultats prometteurs auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS), ce qui a conduit à autoriser le remboursement du larotrectinib en France dès mars 2023. « Cela signifie que tous les nourrissons avec cette tumeur des tissus mous en France peuvent bénéficier de la nouvelle molécule », s'enthousiasme le pédiatre. « Jusqu'alors, la thérapeutique ciblée était proposée uniquement dans le cadre d'un protocole prospectif, baptisé SCOUT, qui se déroulait principalement en Ile-de-France. »

Aujourd'hui, les recherches se poursuivent. Il convient de vérifier si la molécule n'apporte pas d'effets indésirables dans la durée. « L'étude se poursuit également afin d'analyser l'efficacité du larotrectinib pour des patients présentant d'autres tumeurs portant l'anomalie NTRK, comme des cancers communs de l'adulte ou des tumeurs cérébrales chez l'enfant », conclut le Dr Daniel Orbach.

Communication orale / - Session SOFT TISSUE SARCOMAS, 14 octobre 2023 - Dr Daniel Orbach - Comparison of Clinical Outcomes of Patients With Infantile Fibrosarcoma Treated With Larotrectinib in the SCOUT Study Versus Historical Cohort - THE EPI-VITRAKI STUDY

La régression spontanée reste très rare dans le fibrosarcome infantile

Le fibrosarcome infantile est une tumeur maligne rare (4,3 cas/million d'enfants/an) qui survient souvent chez des enfants de moins d'un an. Dès lors, il peut être tentant d'espérer une régression spontanée pour épargner des traitements à des nouveau-nés. Mais est-ce une bonne idée ? Pour le savoir, le **Dr Daniel Orbach et ses collègues ont recensé les cas de fibrosarcome infantile qui régressaient tout seuls en France, en Allemagne, à Dublin et dans une partie de l'Italie entre 2006 et 2016. Résultat ? Moins de 5 % d'entre eux ont régressé spontanément.** « Dans la mesure où ce cancer dispose d'un bon pronostic, attendre de voir comment il évolue ne nous semble pas être l'option à privilégier, résume le Dr Daniel Orbach. Les tumeurs grossissent vite et même si elles métastasent peu, elles peuvent finir par nécessiter des chirurgies mutilantes. Retarder l'opération peut éventuellement se faire pour quelques semaines, pour laisser un peu de répit à un tout petit, mais dans la majorité des cas, la tumeur ne disparaîtra pas d'elle-même. »

Quant à savoir par quels mécanismes la régression spontanée du fibrosarcome infantile a parfois lieu, la question reste entière. Comme l'explique le médecin-chercheur, « il y a tellement peu de cas que les données manquent pour pouvoir étudier le sujet ».

Communication orale / Session INTERESTING SOLID TUMORS - 14 octobre 2023 -Dr Daniel Orbach – Does spontaneous infantile fibrosarcoma regression exist?
--

Une méthode innovante pour mieux suivre le rhabdomyosarcome



© Institut Curie / VOISIN Thibaut

Dans le rhabdomyosarcome (RMS), la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent, les altérations génétiques peuvent être de différents types, touchant le nombre, la structure ou la séquence des chromosomes et des gènes qu'ils portent. Dès lors, comment détecter celles-ci, et identifier celles qui pourraient représenter des cibles thérapeutiques pertinentes ? Le Dr Gaëlle Pierron, responsable adjointe de l'unité de génétique somatique à l'Institut Curie, et son équipe, ont trouvé une solution :

la combinaison de deux techniques de séquençage NGS (Next Generation Sequencing) de l'ADN tumoral.

Combiner un séquençage exhaustif et séquençage ciblé

La première va se concentrer sur un panel d'une quarantaine de gènes et régions d'intérêt dans les RMS, pour en identifier les mutations (une partie du gène comporte une erreur d'écriture) mais aussi les translocations (une partie du gène a été déplacée vers une autre région du génome). Comme peu de gènes sont séquencés dans cette première analyse, ils peuvent l'être un très grand nombre de fois, ce qui permet d'avoir une grande sensibilité. La seconde, le *shallow sequencing*, sera moins sensible, mais va analyser la totalité du génome permettant ainsi de repérer des régions gagnées ou perdues dans l'échantillon étudié.

« En combinant ces deux méthodes, nous pouvons repérer les différents types d'altérations et établir une carte d'identité moléculaire pour chaque tumeur », se réjouit le Dr. Gaëlle Pierron. Les outils bio-informatiques nécessaires à l'analyse intégrée de ce séquençage ont été mis au point et testés avec succès. **La méthode, appliquée à 35 tumeurs, a permis d'identifier les mutations présentes lors du diagnostic ainsi que celles apparaissant lors de la rechute**

Suivre la maladie, anticiper la rechute, adapter le traitement

« Cela offre trois opportunités : d'une part, obtenir des caractéristiques de la tumeur dès le diagnostic et donc définir des cibles de traitement adaptées ; d'autre part, observer les effets du traitement via les évolutions de l'ADN tumoral circulant ; et enfin, détecter précocement une éventuelle rechute », résume le Dr Gaëlle Pierron. **Car, détail important, la méthode mise au point ne nécessite pas d'avoir accès directement à la tumeur, car elle se base sur une biopsie liquide (via une prise de sang).** L'éventuelle récurrence pourra ainsi être détectée sur l'ADN tumoral circulant isolé dans le plasma, à partir d'une simple prise de sang.

L'étape suivante consistera à généraliser ces outils : le nouveau protocole FAR-RMS qui va être mis en place à l'échelle internationale d'ici la fin de l'année visera justement à utiliser la méthode en clinique. L'accès en routine au portrait moléculaire des RMS, ainsi que le suivi tout au long du traitement des altérations identifiées, permettront aux cliniciens d'adapter la prise en charge de chaque patient et de proposer des traitements innovants.

Rétinoblastome : pas de lien démontré entre les marqueurs moléculaires d'agressivité et l'intensité du traitement



© Institut Curie

Le rétinoblastome affecte un jeune enfant sur 15 à 20 000. Cette tumeur de la rétine se soigne bien, si elle est diagnostiquée à temps, souvent en effectuant une chimiothérapie suivie par un traitement ophtalmologique (laser, cryothérapie) ou par traitement ophtalmologique seul (allant jusqu'à devoir parfois enlever l'œil malade en cas de maladie avancée).

Aujourd'hui, de nouvelles perspectives s'ouvrent avec la possibilité pour les médecins de prélever des gouttes d'humeur aqueuse dans la chambre

antérieure de l'œil, pour réaliser une carte d'identité des anomalies génétiques de la tumeur. À partir de là, certains scientifiques ont proposé d'utiliser ces informations pour améliorer la prise en charge des patients : si des marqueurs moléculaires d'agressivité sont repérés, ils pourraient servir à classer les rétinoblastomes et donc à mieux adapter le niveau de traitement.

Le lien entre marqueurs moléculaires, facteur de risque histologique et recours à un traitement complémentaire en question

Centre de référence national du rétinoblastome, l'Institut Curie a étudié la relation entre des marqueurs moléculaires d'agressivité et l'analyse histologique des tumeurs prélevées, afin de guider l'intensité du traitement post-opératoire.

« Nous avons sélectionné 87 patients atteints de rétinoblastome, qui avaient été énucléés d'emblée » confie le Dr Yassine Bouchoucha, chef de clinique assistant dans le service de pédiatrie de l'Institut Curie *« pour réaliser la carte d'identité moléculaire de la maladie en séquençant des fragments d'ADN des tumeurs. »*

Or, l'étude n'a pas constaté de lien entre les biomarqueurs et l'intensité nécessaire des traitements post-opératoires. En particulier, des enfants dont la tumeur présente des fragments d'ADN repères d'agressivité (correspondant à l'amplification du gène MYCN) se portent très bien sans recours à une chimiothérapie complémentaire. Des études prospectives complémentaires sont donc nécessaires pour se servir des marqueurs moléculaires dans une nouvelle classification du risque des rétinoblastomes, et aboutir à une meilleure adaptation des traitements à chaque patient.

L'intérêt des ponctions d'humeur aqueuse pour le conseil génétique

La ponction de quelques gouttes d'humeur aqueuse, pratiquée désormais en routine à l'Institut Curie, participe d'ores et déjà à l'amélioration du conseil génétique. Ces prélèvements facilitent en effet l'identification des enfants atteints de rétinoblastome qui ont une prédisposition génétique, liée à une anomalie constitutionnelle du gène RB1, et donc un surrisque de sarcome à l'âge adulte. *« Cette ponction systématique de l'humeur aqueuse dans l'œil des enfants (si accord des parents), permet de chercher les divers marqueurs moléculaires d'agressivité, »* conclut le Dr Yassine Bouchoucha. *« Ces résultats fournissent le substrat nécessaire aux études qui permettront à l'avenir de réduire les traitements pour les enfants dont le rétinoblastome ne présente pas de marqueur d'agressivité, avec pour objectif ultime de diminuer les séquelles à long terme. C'est une piste à explorer. »*

Poster presentation : Prognostic value of molecular markers in unilateral retinoblastoma treated by first-line enucleation. Yassine Bouchoucha, Jessica Le Gall, Alexandre Matet, Sarah Mezghani, Hrant Ghazelian, A. Savignoni, Meriam Mahmoudi, Clément Hua, Jennifer Carrière, Marion Gauthier-Villars, Arnaud Gauthier, Paul Fréneaux, Hervé Brisse, Nathalie Cassoux, Livia Lumbroso-Le Rouic, Isabelle Aerts, François Doz, François Radvanyi, Liesbeth Cardoen, Lisa Golmard.

Craniopharyngiome : une approche thérapeutique appropriée et efficace



© Institut Curie / VOISIN Thibaut

Le craniopharyngiome est une tumeur rare (6 à 9 % des tumeurs cérébrales chez les enfants et adolescents), issue d'un reliquat embryonnaire. Elle est en général bénigne, mais se situe dans une zone complexe, proche du chiasma optique, de l'hypothalamus et de l'hypophyse. **Le développement de cette tumeur induit donc des risques de dégradation visuelle, mais aussi de perte de sensation de satiété et d'hyperphagie boulimique, jusqu'à l'obésité morbide en cas d'infiltration de l'hypothalamus.**

La question d'une chirurgie conservatrice suivie par protonthérapie

Le traitement du craniopharyngiome est d'abord chirurgical, avec la contrainte de respecter les voies visuelles et l'hypothalamus. *« C'est pourquoi l'approche thérapeutique par chirurgie partielle, préservant les régions à risque et suivie par une radiothérapie (pour éliminer les résidus de la tumeur), fait désormais consensus, particulièrement lorsque le craniopharyngiome a infiltré l'hypothalamus »,* confie le Dr Claire Alapetite, oncologue radiothérapeute à l'Institut Curie.

Chez les enfants, la protonthérapie est privilégiée, plutôt que la radiothérapie conventionnelle par rayons X : focalisée sur la tumeur, elle permet d'épargner le parenchyme cérébral environnant. *« Le but de notre étude était de confirmer l'efficacité de cette thérapie combinée chez les jeunes patients »,* poursuit le Dr Claire Alapetite. *« De surcroît, nous avons tenté d'évaluer la faisabilité d'augmenter les doses de protons dans le volume tumoral, avec l'objectif de limiter le risque de récurrences, qui surviennent dans 10 à 15 % des cas. »*

Moins de récurrences... et de difficultés scolaires

Les résultats de cette étude, ayant porté sur 33 patients (inclus de 2010 à 2015) avec un suivi médian de 9 ans, montrent l'intérêt de cette approche. *« Les enfants suivis pour un craniopharyngiome présentent souvent des troubles de la mémoire et de l'attention, entraînant des difficultés scolaires. Or la thérapie combinée a permis à 24 patients de suivre un parcours scolaire classique »,* souligne le Dr Claire Alapetite. *« Elle a aussi permis de réduire le risque d'obésité, de préserver une acuité visuelle normale à minima pour un œil chez 21 jeunes patients, et de repousser l'échéance d'une potentielle rechute : six patients ont présenté une récurrence, mais elle a été tardive, avec une médiane de 7 ans après le traitement. »*

En revanche, l'étude n'a pas pu établir de relation entre une augmentation de la dose de protons et le contrôle de la tumeur – l'augmentation de la dose, dans le respect de la tolérance des voies visuelles, n'ayant été possible que chez cinq enfants. *« Cependant, dans la mesure où ces cinq jeunes patients n'ont présenté ni rechute, ni excès de réaction, une majoration de la dose au volume tumoral pourrait être suggérée dans des cas sélectionnés, et faire espérer une diminution du risque de récurrence »,* conclut le Dr Claire Alapetite. *« Pour confirmer ces bénéfices, un suivi pluridisciplinaire des jeunes patients atteints de craniopharyngiome est indispensable à long terme, tant sur le plan du contrôle de la maladie que celui de la qualité de vie. »*

Poster presentation. M. Cornen et al., Combined Approach for Craniopharyngioma in Children with conservative Surgery and Protontherapy: late Analysis of a Phase II Study to examine Feasibility of Dose Escalation (dernière auteure : Dr Claire Alapetite).