

L'ESSOR DES THÉRAPIES CIBLÉES EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

DRESSE MF (1), DAVID BA (1), DEMARCHE M (2), FLORKIN B (1), FORGET P (1), GATINEAU S (1), LONGTON J (1), PIETTE C (1), SEGHAÏE MC (3)

RÉSUMÉ : Les cancers pédiatriques sont des pathologies rares. L'amélioration du taux de survie a été obtenue par de nouvelles stratégies de traitement basées sur l'identification de facteurs de risque. Les thérapies ciblées en oncologie pédiatrique, nouvelle arme thérapeutique, sont porteuses d'espoir de guérison, sans séquelles à long terme.

MOTS-CLÉS : *Oncologie - Enfant - Thérapies ciblées*

THE RISE OF TARGETED THERAPIES IN PEDIATRIC ONCOLOGY

SUMMARY : Cancers are rare pathologies in children. Improvement in survival rates has been obtained thanks to new therapeutic strategies based on the identification of risk factors. Targeted therapies in paediatric oncology are new treatments providing hope that cure is achievable without long-term sequelae.

KEYWORDS : *Oncology - Child - Targeted therapy*

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie rare chez l'enfant. On estime qu'un enfant sur 440 sera atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Comparativement au nombre total des cancers en Belgique, les cancers pédiatriques représentent moins de 1 % des cancers. Ainsi, annuellement, en Belgique, 320 enfants (de 0 à 14 ans) et 175 adolescents (de 15 à 19 ans) sont touchés par le cancer (1).

Les types de cancers rencontrés en pédiatrie sont spécifiques et différents, pour la plupart, des cancers de l'adulte. Ainsi, les enfants présentent rarement des carcinomes. Chez l'enfant, les principaux cancers sont (Figure 1) :

- les leucémies (30 % des cas dont 80 % de leucémies aiguës lymphoblastiques ou LAL);
- les tumeurs du système nerveux central (SNC) (25 %);
- les lymphomes (10 %).

La moitié des cancers de l'enfant survient avant l'âge de 5 ans. Avant 1 an, les neuroblastomes sont les tumeurs les plus fréquentes, suivies par les tumeurs du SNC et les leucémies. Entre 1 et 5 ans, les leucémies prédominent avec les tumeurs du SNC. Après 5 ans, les leucémies, les tumeurs du SNC et les lymphomes représentent les cancers les plus diagnostiqués.

La survie des enfants et adolescents atteints de cancers s'est améliorée de manière très significative et dépasse aujourd'hui 80 %, tous cancers confondus (2). Les progrès réalisés ces dernières décennies ont été obtenus grâce à une connaissance plus précise de la biologie

des tumeurs participant à une stratification thérapeutique plus adaptée.

L'APPORT DES THÉRAPIES CIBLÉES EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

Les avancées de la recherche fondamentale en biologie tumorale ont permis d'identifier des cibles thérapeutiques conduisant à de nouvelles stratégies de prise en charge des cancers pédiatriques. Ces médicaments agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en y bloquant une protéine ou un mécanisme moléculaire particulier. Ces thérapies ciblées sont particulièrement intéressantes. En effet, elles seraient plus efficaces et moins pourvoyeuses d'effets secondaires que les autres traitements, car elles épargnent les cellules saines de l'organisme, contrairement à la chimiothérapie (3).

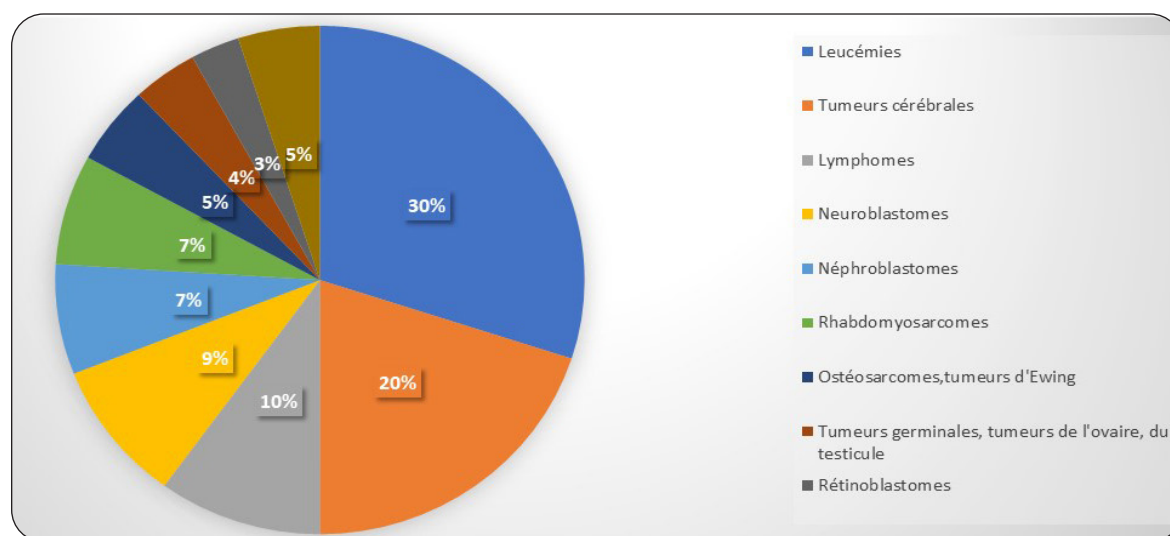
LES INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES

Depuis 20 ans, les inhibiteurs synthétiques des tyrosines kinases (TKI) ont changé la prise en charge et le pronostic des maladies hématologiques comme la leucémie myéloïde chronique et la leucémie lymphoblastique aiguë avec une translocation (9, 22). Cette translocation entraîne la synthèse d'une protéine tyrosine kinase chimérique qui stimule la prolifération des cellules leucémiques. Les inhibiteurs synthétiques, dont le premier fut l'imatinib, bloquent de façon spécifique la prolifération des cellules tumorales et permettent la mise en rémission prolongée d'enfants. Des TKI de seconde génération, tels que le dasatinib ou le ponatinib, sont plus puissants et semblent efficaces en cas de résistance à l'imatinib (4).

(1) Département de Pédiatrie, secteur d'Hémo-Oncologie pédiatrique, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Chirurgie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Département de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Types de cancers chez l'enfant. 320 nouveaux cancers pédiatriques par an en Belgique.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie est une autre forme de thérapie ciblée en plein essor en oncologie. En effet, l'administration d'anticorps monoclonaux permet, entre autres, d'activer le système immunitaire contre les cellules tumorales par l'intermédiaire d'une protéine exprimée à la surface de ces cellules. Ainsi, il a été démontré que la majorité des cellules de neuroblastome expriment, à leur surface, un ganglioside, appelé GD2. Des anticorps anti-GD2 (dinutuximab) sont actuellement utilisés après la chimiothérapie et la radiothérapie chez les enfants atteints de neuroblastome, augmentant leur chance de guérison (5, 6).

D'autres anticorps monoclonaux sont prometteurs dans les leucémies lymphoblastiques aiguës réfractaires ou en rechute. Ainsi, l'administration du blinatumomab avant une greffe de cellules hématopoïétiques augmente les chances de survie des enfants avec leucémies aiguës lymphoblastiques B (7).

L'IMMUNOTHÉRAPIE CELLULAIRE ADAPTATIVE (CAR-T CELLS)

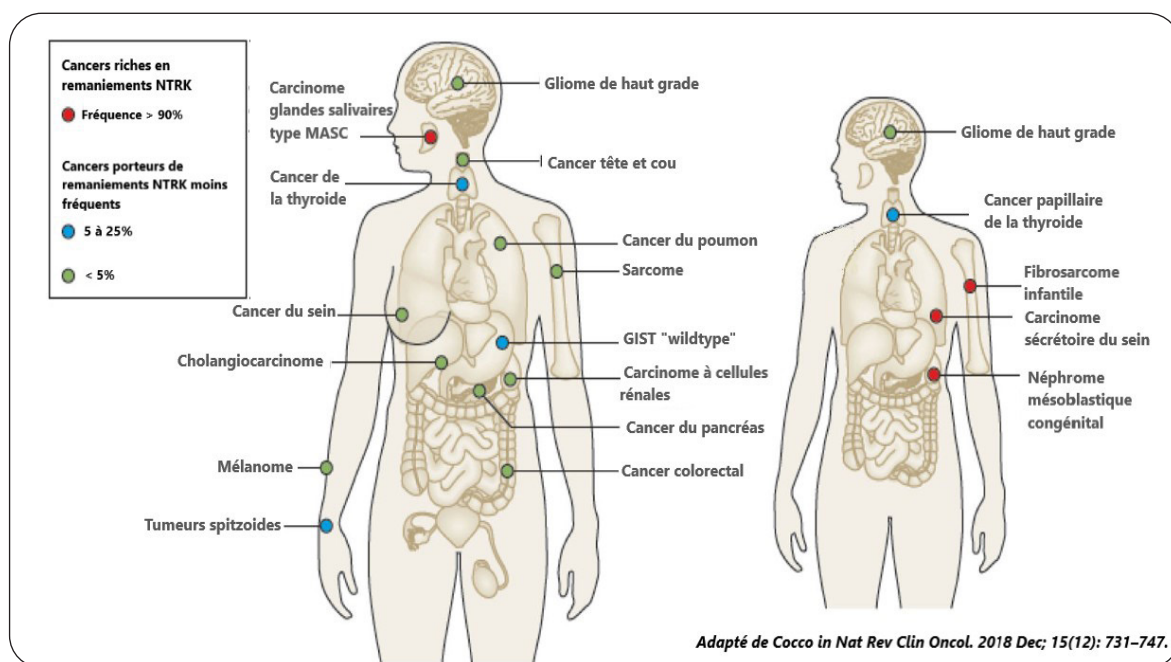
Les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) représentent la première cause de cancer chez l'enfant. Malgré un taux de survie à 5 ans supérieur à 90 %, les LAL sont une des causes majeures de décès liés au cancer dans l'enfance. Une nouvelle classe d'immunothérapie a vu le jour, se basant sur des lymphocytes

T génétiquement modifiés pour exprimer, à leur surface, un récepteur antigénique chimérique (CAR) ciblant le CD19, marqueur présent sur la majorité des cellules leucémiques B. Elle va potentiellement révolutionner la prise en charge des LAL-B en rechute ou réfractaires. Les taux de réponse au traitement vont de 60 % à 90 % dans des essais de phases I et II incluant des patients en deuxième rechute ou plus, ou porteurs d'une maladie réfractaire. Des rémissions persistantes, voire des guérisons, ont été observées. Ces très bons résultats préliminaires permettent d'envisager, dans un futur proche, leur utilisation en première ligne dans le cas de maladies de très mauvais pronostic. Cependant, la production de ces cellules, leur coût ainsi que la gestion des effets secondaires sont des enjeux majeurs pour le futur de cette thérapeutique (8, 9).

LA FAMILLE DE CANCERS RARES LIÉS À LA FUSION DE GÈNES NTRK ET NOUVELLES THÉRAPIES CIBLES

La famille de récepteurs tyrosine kinase pour les neurotrophines (TRKA, TRKB et TRKC) joue un rôle important dans le développement du SNC et du système nerveux périphérique. En effet, ces récepteurs sont responsables de la prolifération et de la différenciation, de l'apoptose et de la survie des neurones. Récemment, les chercheurs ont identifié, au niveau de gènes NTRK (NTRK1, NTRK2, NTRK3), des fusions chromosomiques qui conduisent à l'activation oncogénique du domaine tyrosine kinase

Figure 2. Fréquence des cancers riches en remaniements NTRK chez les adultes (figure gauche) et chez les enfants (figure droite).



du récepteur TRK. Par la suite, ces anomalies activent des voies de prolifération et de survie cellulaire qui sont à la base du développement de divers types de cancers (10).

Le mécanisme de fusion NTRK a été décrit et observé pour la première fois en 1998 par l'équipe de Sorensen dans le cadre du fibrosarcome infantile (11). Depuis, une grande variété de types de tumeurs avec la fusion NTRK a été décrite chez l'adulte et chez l'enfant. Ces cancers, très hétérogènes, sont regroupés en deux catégories, en fonction de la fréquence de la fusion NTRK. Premièrement, les cancers rares avec fréquence élevée (> 90 %) de la fusion NTRK, comme le carcinome sécrétoire pseudomammaire retrouvé chez l'adulte, le carcinome sécrétant juvénile retrouvé chez l'adulte et l'enfant, le fibrosarcome infantile ou le néphrome mésoblastique congénital de l'enfant et du nourrisson. Deuxièmement, les cancers, moins rares, mais avec une fréquence faible ou très faible de la fusion NTRK (5-25 % ou < 5 %) comme le cancer papillaire de la thyroïde, le gliome de haut grade ou les sarcomes de l'enfant (12) (Figure 2).

L'incidence de ces cancers chez l'enfant ainsi que la valeur pronostique de la fusion de gènes NTRK ne sont pas encore connues aujourd'hui.

Les fusions de NTRK peuvent être mises en évidence par une grande variété de méthodes sur un échantillon tumoral. À l'heure actuelle, les

remaniements sont recherchés par l'immunohistochimie, l'hybridation *in situ* en fluorescence, la réaction en chaîne par polymérase par transcription inverse (RT-PCR). Depuis peu de temps, le séquençage de nouvelle génération sur RNAseq est devenu la technique de référence.

Les inhibiteurs des TRK font partie des traitements innovants anti-cancéreux ciblés. Leur indication est basée sur le mode d'action, à savoir l'inhibition sélective de NTRK plutôt que sur l'histologie de la tumeur. En prenant l'exemple du fibrosarcome infantile – le cancer des tissus mous le plus courant chez l'enfant de moins d'un an, avec une excellente survie globale à 5 ans de plus de 80 % – les avancées de la biologie moléculaire ont complètement changé sa prise en charge. En effet, le traitement comportait une résection chirurgicale initiale très large et mutilante et de la chimiothérapie néoadjuvante. Un traitement préopératoire avec un inhibiteur de TRK pourrait rendre la tumeur plus résécable et réduire la mortalité liée à la chirurgie (13).

Le premier inhibiteur sélectif de TRK approuvé chez l'enfant et chez le nourrisson par la Food and Drug Administration en 2018 et par l'Agence Européenne des Médicaments en 2019, est le larotrectinib. Une deuxième molécule, l'entrectinib, est approuvée en Europe à partir de l'âge de 12 ans. Une efficacité globale et durable de 80 % a été démontrée dans des essais cliniques de phases I et II, incluant des adultes

et des enfants. Ainsi, certains patients ont pu bénéficier d'une chirurgie non mutilante après une première réponse objective (13-15). Les effets secondaires immédiats du traitement sont principalement de la fatigue, des nausées, de la diarrhée, de la constipation ainsi qu'une anémie et une perturbation du bilan hépatique (13). Les manifestations indésirables à long terme sont moins bien connues, d'où l'importance que ces patients soient inclus dans des essais cliniques pour bénéficier d'un suivi à long terme adéquat.

La place du traitement en première ligne par les inhibiteurs de NTRK n'est pas encore définie et les études cliniques de phases I et II actuellement en cours vont valider les futures recommandations internationales (16). Actuellement, la décision d'initier ou d'arrêter le traitement doit être prise dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation multidisciplinaire et en accord avec les parents.

En conclusion, les avancées de la biologie moléculaire apportent différents outils diagnostiques et thérapeutiques pour les formes de cancers pédiatriques rares liés à la fusion de NTRK, et offrent un espoir pour la qualité de vie de ces patients.

L'APPORT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE EN NEURO-ONCOLOGIE : L'EXEMPLE DES GLIOMES DE BAS GRADES PÉDIATRIQUES

Les tumeurs cérébrales représentent la deuxième cause de tumeurs chez l'enfant, après les leucémies. Jusqu'à récemment, la classification des tumeurs du SNC de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reposait, exclusivement, sur des critères histologiques et immunohistochimiques. Depuis la dernière classification parue en 2016 (17), des critères de biologie moléculaire ont été intégrés et permettent d'affiner le diagnostic et/ou d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, en particulier dans les gliomes de bas grades pédiatriques (pLGG - paediatric low grade gliomas).

Les pLGG - grades I et II selon l'OMS - représentent environ 30 % des tumeurs du SNC en pédiatrie (18). Ils sont particulièrement fréquents chez les patients porteurs d'une neurofibromatose de type 1 (NF1). Il s'agit de tumeurs à croissance lente qui peuvent se développer dans l'ensemble du SNC, mais se retrouvent plus fréquemment au niveau du cervelet et de la ligne médiane (voies optiques, tronc cérébral, etc.). De façon schématique, l'indication d'une

prise en charge thérapeutique est posée soit dès le diagnostic si la lésion est symptomatique, soit après une phase de surveillance si la lésion progresse lors du suivi radiologique. Traditionnellement, le type de prise en charge (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie) dépend de la localisation de la lésion, de l'âge de l'enfant et des possibilités de réaliser une résection chirurgicale complète.

L'apport récent de la biologie moléculaire est en train de modifier profondément la prise en charge des pLGG (19). En effet, l'implication de la voie de signalisation «RAS-Mitogen-Activated Protein Kinase» (RAS/MAPK), d'abord mise en évidence dans les pLGG associés à la NF1, a ensuite été largement reconnue dans le développement de l'ensemble des pLGG. Elle implique différentes altérations génétiques dont les plus fréquentes sont la mutation BRAFV00E (20) et la fusion BRAF/KIAA1549 (21). Ces différentes altérations peuvent être ciblées par des inhibiteurs de BRAF et/ou de MEK, seuls ou en association selon les cas (19). Plusieurs études de phases I et II ont montré des résultats encourageants dans les pLGG récurrents, réfractaires ou progressifs associés à la NF1 (22, 23), à la mutation BRAFV600E (24) et à la fusion BRAF/KIAA1549 (22, 23). Leur rôle en première ligne est en cours d'évaluation dans diverses études cliniques et sera prochainement évalué dans l'étude européenne de phase III LOGGIC. De nombreuses questions sont, en effet, ouvertes concernant la place exacte de ces traitements ciblés, l'intérêt de les associer à de la chimiothérapie, la durée du traitement, ou encore, les effets secondaires à long terme.

En conclusion, même si de nombreuses questions restent à résoudre, l'apport récent de la biologie moléculaire est en train de profondément modifier le diagnostic, le traitement et le pronostic des tumeurs cérébrales pédiatriques.

CONCLUSION

Ces dernières années, de nombreux progrès ont amélioré le pronostic des enfants cancéreux. Les thérapies ciblées visent à diminuer la toxicité à court et à long termes de la maladie et de son traitement. Pour ces indications rares de médicaments innovants dans une population fragile et particulière (pharmacocinétique différente selon les âges, intégration indispensable de l'impact sur la croissance et le développement...), il est indispensable de rassembler les expertises individuelles à travers de larges réseaux de soins, souvent internationaux, et d'études cliniques multicentriques.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Cancer in children and adolescent in Belgium 2004-2006*, Belgian Cancer Registry. 2019.
2. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, et al. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol* 2019;**20**:972-83.
3. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;**120**:2807-16.
4. Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;**6**:358.
5. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;**19**:1617-29.
6. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;**363**:1324-34.
7. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;**325**:843.
8. Pacenta HL, Laetsch TW, John S. CD19 CAR T cells for the treatment of pediatric pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Drugs* 2020;**22**:1-11.
9. Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW. CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: transforming the treatment of relapsed and refractory disease. *Curr Hematol Malig Rep* 2018;**13**:396-406.
10. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015;**5**:25-34.
11. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998;**18**:184-7.
12. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;**15**:731-47.
13. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;**378**:731-9.
14. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;**21**:531-40.
15. Italiano A, Nanda S, Briggs A, et al. Larotrectinib versus prior therapies in tropomyosin receptor kinase fusion cancer: an intra-patient comparative analysis. *Cancers* 2020;**12**:3246.
16. Perreault S, Chami R, Deyell RJ, et al. Canadian consensus for biomarker testing and treatment of TRK fusion cancer in pediatric patients. *Curr Oncol* 2021;**28**:346-66.
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;**131**:803-20.
18. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, et al. Alex's lemonade stand foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol* 2015;**16**:x1-36.
19. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2020;**8**:30.
20. Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011;**121**:397-405.
21. Jones DT, Kocalkowski S, Liu L, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008;**68**:8673-7.
22. Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTCT) study. *Neuro-Oncol* 2017;**19**:1135-44.
23. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:1011-22.
24. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, et al. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas. *JCO* 2017;**35**:2934-41.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr.
MF Dresse, Service de Pédiatrie, Secteur d'Hémo-Oncologie,
CHU Liège, Belgique.
Email : mf.dresse@chuliege.be