

SARCOMES et GIST

Axel Le Cesne, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Les sarcomes/GIST ont fait l'objet de 5 séances entières et de sessions parallèles. Ces dernières sont toujours aussi riches et les discussions aussi relevées et sympathiques tant le microcosme du monde scientifique des sarcomes et des GIST avance dans le même sens. Pas de grands scoops mais de grandes tendances et des confirmations. Il s'agissait d'un bon millésime 2008 pour les tumeurs conjonctives toujours en plein remembrement.

I - Tumeurs stromales (GIST)

Huit ans après le traitement du premier patient par imatinib (Glivec®), l'engouement autour des GIST et du concept des thérapeutiques ciblées dans cette pathologie est toujours aussi exceptionnel avec désormais des sessions entières sur cette entité pourtant rare. Il était cependant difficile de faire mieux que l'année dernière tant l'ASCO 2007 avait été riche dans ce domaine. Les enseignements de cet ASCO 2008 sur les GIST peuvent se résumer de la façon suivante :

1. En situation adjuvante, rappelons que les résultats préliminaires de l'étude ACOSOG Z9001 posant la question de l'intérêt de l'imatinib après l'exérèse (R0/R1) d'un GIST de plus de 3 cm avaient été rapportés par Di Matteo en communication orale à la fin de la session orale des sarcomes à l'ASCO en 2007 (rajouté sur le programme initial, pas de numéro d'abstract). L'étude comparait le devenir des patients ayant reçu un an d'imatinib (400 mg par jour) par rapport à ceux qui recevait un an d'un placebo (644 patients). La survie sans récidence à un an des patients était de 97% dans le bras imatinib contre 84% dans le bras placebo ($p < 0.001$) avec un bénéfice de l'imatinib s'observant principalement dans les GIST opérés ayant une taille de plus de 6cm ($p=0.01$) et de plus de 10 cm ($p<0.001$) où la survie sans récidence à un an est de 55% dans le bras placebo contre 95% dans le bras imatinib. La différence n'est pas significative pour les GIST de petites tailles (de 3 à 6 cm). Il n'existait pas à cette date de différence sur la survie globale entre les deux bras thérapeutiques. Cette étude avait bien évidemment été longuement discuté et les résultats disséqués aussi bien lors de cette session qu'en dehors, notamment avec tous les investigateurs d'études parallèles en cours posant plus ou moins la même question dans cette pathologie. Les données n'ont pas été réactualisées cette année mais plusieurs communications ont porté sur le sujet en attendant une éventuelle

extension de l'AMM dans cette indication qui pourrait survenir en début d'année 2009 (papier définitif en attente pour l'été 2008). Que s'est-il passé cette année dans ce domaine ?

- **Les GIST gastriques** ont un pronostic plus favorable que les GIST de l'intestin grêle avec respectivement une survie sans récurrence à 5 ans de 64% contre 31% sur une série polonaise de 440 GIST localisés opérés (exérèse R0/R1) (Rutkowski et al, abstract 10559). Les GIST gastriques se caractérisent par ailleurs par une taille plus petite (5 vs 9 cm, $p < 0.0001$), un index mitotique plus faible (3 mitoses pour 50 grands champs vs 5, $p < 0.01$) et un âge plus élevé (62 ans vs 56 ans, $p = 0.02$). La taille tumorale et l'index mitotique sont des facteurs pronostics indépendants dans ces deux localisations de GIST.
- **L'index mitotique**, quoique toujours difficile à mesurer dans les GIST, semble représenter un paramètre pronostic incontournable dans les GIST localisés : aucune rechute dans le suivi des patients présentant moins de 10 mitoses pour 50 grands champs, quelque soit la taille tumorale, 100% de rechute (médiane de la rechute : 27 mois) pour les GIST réséqués ayant plus de 10 mitoses (Suhag et al, abstract 10558). Quoique de petite taille, cette série de GIST localisés réséqués confirme les résultats de la nouvelle classification histo-pronostique de Miettinen publiée en 2006 basée sur le site initial, la taille tumorale et l'index mitotique. Rappelons que le risque de rechute pour un GIST jéjunal d'une même taille tumorale (comprise de 2 à 5 cm varie de 4.3% à 73% selon le nombre de mitoses (+/- 5 mitoses/50 GC) avec cette nouvelle classification et de 3.6% à 55% pour un GIST gastrique de 5 à 10 cm, toujours en fonction de l'index mitotique. Ainsi, après une vraisemblable extension de l'AMM de l'imatinib en situation adjuvante basée exclusivement sur la taille tumorale (> 3 cm) certains patients ayant un GIST à faible voire à très faible risque de rechute vont être incontestablement sur-traités et des patients ayant des GIST à haut risque de rechute vont à l'opposé être sous-traités, car, par analogie avec les résultats observés en situation métastatique (BFR14), il va rapidement être démontré que ces patients devront bénéficier d'un traitement plus prolongé, voire à vie (Blay, communication orale, session scientifique sur les GIST).
- **Le statut mutationnel** des GIST localisés semble différer quelque peu de nos connaissances issues des analyses génétiques effectuées en situation métastatique. Des mutations de l'exon 18 de PDGFR α s'observent dans pratiquement 20% des GIST gastriques réséqués (et exclusivement gastriques) et des mutations de l'exon 11 s'observent dans 65% des GIST de l'intestin grêle (56% dans l'estomac) (Rutkowski et al, abstract 10559). Les GIST gastriques présentant une mutation du gène PDGFR α .

appartiennent par ailleurs tous aux groupes des très faibles ou faibles risques de rechute (classification Fletcher de 2002), d'après une série brésilienne de 81 GIST localisés opérés (Braggio et al, abstract 10561). Ron Di Matteo a confirmé le caractère excessivement favorable du sous-groupe de patients présentant une mutation de PDGFR α inclus dans l'étude ACOSOG 9000 recevant de l'imatinib pendant un an (tumeur de plus de 10cm/rupture tumorale) dans une communication orale.

Il est hautement probable que les fréquences et les types de mutation dans les GIST fluctuent en fonction du stade de la maladie (du microGIST de découverte fortuite au GIST avancé), de la population étudiée (plus de mutation de l'exon 12 du PDGFR α au Brésil), et que les patients qui bénéficient de l'imatinib en situation métastatique ne soient pas forcément les mêmes qu'en situation préventive. Les études adjuvantes en cours (EORTC et germano-scandinave) avec analyse mutationnelle comme étude ancillaire, répondront certainement à cette question dans les mois ou années à venir. Le statut mutationnel pourrait donc devenir indispensable dans l'algorithme décisionnel des traitements adjuvants dans les années à venir : pas d'imatinib dans les GIST gastriques PDGFR α mutés sur l'exon 18, imatinib dans les GIST gastriques PDGFR α mutés sur l'exon 12 ?

- Malgré le caractère non sélectif des patients inclus dans l'étude ACOSOG 9001 (GIST de plus de 3 cm), les résultats de cette dernière ne sont pas sans conséquences sur les prescriptions médicales puisque 103 patients sur les 628 enregistrés sur le site internet **reGISTry** depuis 2004 aux Etats-Unis ont reçu pendant un an environ de l'imatinib en situation adjuvante, avant donc toute autorisation officielle des autorités de santé dans cette indication (Blanke et al, abstract 21502). Il en est certainement de même en Europe, qui poursuit par ailleurs ses inclusions dans le protocole coordonné par l'EORTC (62024) avec 810/900 patients inclus à ce jour. Rappelons que l'étude compare deux ans de Glivec® à une surveillance après l'exérèse d'un GIST localisé de risque intermédiaire ou de haut risque de rechute. Le critère de jugement principal est la survie globale. Les résultats ne seront donc connus qu'en 2013 voire plus. Les inclusions se poursuivent également dans l'étude germano-scandinave qui compare un an à 3 ans de Glivec® après l'exérèse d'un GIST à haut risque de rechute (basé sur la taille tumorale et l'index mitotique). Le critère de jugement principal est la survie sans récurrence, première analyse prévue en avril 2009.
- Des réflexions se poursuivent quant à la conduite thérapeutique optimale à proposer aux patients opérés à la fin des inclusions, prévue mi 2008 dans les 2 études adjuvantes qui sont les dernières actuellement en cours. Des guidelines vont être

publiées sur le sujet dans Annals of Oncology dans les semaines qui viennent sous l'égide de l'ESMO.

2. L'étude BFR14 est toujours aussi florissante en enseignements. Elle a été une nouvelle fois élue à l'honneur à l'ASCO (cinquième année consécutive, certainement pas la dernière !) avec quatre posters discussions/posters). La réactualisation des données et la survie des 50 patients répondeurs (non progressifs) après trois ans d'imatinib randomisés entre arrêt du traitement et poursuite était attendue (Adenis et al, abstract 10522) :

- Avec une médiane de suivi de 18 mois après la randomisation (54 mois après le début du traitement), la **survie sans progression à un an** après la randomisation des patients est de 29.7% (20 rechutes sur 25) dans le bras arrêt contre 92% (3 rechutes sur 25) dans le bras poursuite ($p < 0.0001$). La médiane de ré-évolution est de 7 mois dans le bras expérimental malgré des caractéristiques favorables des patients randomisés (36% des patients en rémission complète).
- **La reprise de l'imatinib** chez les 19 patients ayant re-progressé à ce jour (un patient ayant refusé de reprendre le traitement) permet un nouveau contrôle tumoral dans 100% des cas à ce jour. Deux patients ont développé une résistance secondaire après la reprise de l'imatinib contre trois dans le bras continu. Il n'existe aucune différence significative entre les deux bras thérapeutiques en terme de résistance secondaire (Adenis et al, abstract 10522). Il en va de même chez les patients randomisés à un an. Dans une réactualisation des données sur les 58 patients randomisés à un an, 18 sur les 26 patients randomisés dans le bras continu ont développé une résistance secondaire versus 14 sur les 28 patients randomisés dans le bras arrêt qui ont repris de l'imatinib après une première progression (Perol et al, abstract 10566). L'arrêt de l'imatinib n'influence pas significativement l'incidence des résistances secondaires (première progression dans le bras poursuite, seconde progression dans le bras arrêt mais première progression sous imatinib).
- **La survie globale** des patients randomisés à trois ans est identique entre les deux bras thérapeutiques. Mise à part un patient qui est décédé d'une autre cause dans le bras arrêt (suicide), aucun patient n'est décédé de sa maladie.
- **Les courbes de re-progressions tumorales** après un an ou trois ans d'interruption de l'imatinib sont superposables malgré une sélection naturelle des patients longs répondeurs. Rappelons que ces derniers sont en majorité des femmes ayant un GIST de l'intestin grêle avec des métastases hépatiques ayant une mutation proximale (entre 555 et 560) de l'exon

11 de kit (ASCO 07, Cioffi et al, abstract 10053). Les patients présentant un GIST avec une mutation proximale de l'exon 11, et en particulier une mutation des codons 557-558 leur confère une sensibilité particulière à l'imatinib (facteur prédictif favorable) alors que le devenir des patients opérés présentant ces mêmes mutations est significativement plus défavorable que les patients présentant un GIST ayant une altération génétique sur un ou plusieurs autres codons (facteur pronostic négatif) (Martin et al, abstract 10508). La nature des mutations ne semble d'ailleurs que temporairement conditionner le devenir atteint de GIST localisé ou métastatique puisque la valeur pronostique d'une mutation de l'exon 11 s'estompe au-delà de la 3 année dans les GIST métastatiques (Blanke et al, JCO 2008) et au-delà de 4 ans dans les GIST localisés opérés (Martin et al, abstract 10508).

- **Les courbes de survie sans progression** des patients randomisés dans les bras poursuite du traitement après un an ou trois ans d'imatinib sont par contre différentes. Avec un follow-up identique, il y a plus d'évènements (résistances secondaires) dans les premières années de traitement (8 sur 26 patients randomisés après un an de traitement, Blay et al, JCO 2007) que dans les suivantes (3 sur 25 patients randomisés après trois ans de traitement, Adenis et al, abstract 10522). Ces résultats sont encourageants et font penser qu'une minorité de patients présentant un GIST métastatique et traités par imatinib en continu pourrait être définitivement « guéris » par une thérapie ciblée donnée sur de nombreuses années. Les résultats de la randomisation entre arrêt et poursuite du traitement après 5 ans d'imatinib (inclusions en cours, 12 patients à ce jour) sont vivement attendus et permettront de répondre en partie à cette question.

- Dans le même ordre d'idée, il était aussi intéressant d'analyser le devenir des patients inclus dans le BFR14 et considérés en **rémission complète**. En partant du pré-requis qu'une « guérison » ne pouvait s'envisager que chez les patients n'ayant plus de signe radiologique visible de leur maladie, deux posters ont portés sur la cohorte de patients présentant ces caractéristiques évolutifs favorables : les patients mis en rémission complète par imatinib seul (Cioffi et al, abstract 10550) ou par l'association imatinib suivi de la résection complète des lésions résiduelles (Stoeckle et al, abstract 10549) :

1) Seize sur 199 patients (8%) évaluables prenant de façon continue l'imatinib depuis leur inclusion dans le BFR14 ont obtenu une rémission complète (5 à 10% dans les plus grande études publiées). Ces patients se caractérisent par l'absence au moment de leur inclusion de leur tumeur primitive (tous opérés initialement, $p=0.026$ par rapport à la cohorte de patients ayant un autre profil de réponse radiologique), par un taux de plaquettes normal ($p=0.026$) (facteur pronostic défavorable d'une thrombocytose déjà connu, Van Glabbeke, JCO 2005) et par un volume tumoral significativement inférieur (moyenne de 41 mm pour le plus grand diamètre vs 77 mm). Le délai médian d'obtention

d'une rémission complète est de 7.5 mois (écart de 2 à 51 mois). La survie sans récurrence à 2 ans des patients en rémission complète par imatinib seul est de 93% contre 38% pour la cohorte de patients présentant un profil évolutif différent d'une réponse complète ($p=0.0008$) (CR>PR>SD>PD pour la PFS). Cette différence se traduit également par une survie globale significativement augmentée ($p=0.035$).

2) Les patients mis en rémission complète par l'association imatinib (patients non progressifs sous imatinib) suivi de l'exérèse radicale (R0/R1) de leurs métastases (et ayant repris en continu de l'imatinib en post-opératoire) vont significativement mieux que les patients non opérés ($p=0.028$) et significativement mieux que les patients répondeurs à l'imatinib mais ne bénéficiant pas d'une exérèse complète de leur métastases ou les patients opérés dans un contexte de progression tumorale sous imatinib. Ces deux dernières cohortes de patients se comportent comme les patients traités par imatinib seul (non opérés). Pour répondre définitivement à la question de l'intérêt de la chirurgie des lésions résiduelles sous imatinib, seule l'étude prospective coordonnée par l'EORTC (randomisation chez les patients non progressifs entre poursuite de l'imatinib et exérèse des lésions résiduelles plus reprise de l'imatinib) permettra de répondre définitivement à cette question non encore résolue.

Mêmes constatations sur une série de 80 patients opérés : la survie sans récurrence deux années après l'acte opératoire est de 65% pour les patients opérés en situation de réponse tumorale et seulement de moins de 10% pour les patients ayant une résistance partielle (Ronellenfitch et al, abstract 10555).

3. Comment optimiser l'efficacité de l'imatinib afin d'obtenir un taux de réponse complète plus significative ? C'est l'un des challenges de ces prochaines années. La réponse pourrait venir en partie des données sur la **pharmacocinétique** de l'imatinib. Plusieurs communications ont porté sur ce sujet qui a fait par ailleurs l'objet de plusieurs réunions fructueuses :

- L'analyse des échantillons sanguins prélevés chez 73 patients inclus dans l'étude B2222 (400 versus 600 mg d'imatinib) avait déjà été rapportée cette année à l'ASCO GI : les patients présentant un taux médian d'imatinib plasmatique < 1.110 ng/ml après un mois de traitement répondent moins bien (en réponse complète et partielle) et moins longtemps que les autres (> 1.110 ng/ml) : 44% versus 74% de réponses objectives et 11.3 mois versus plus de 30 mois de médiane de PFS. Cette différence s'accroît encore plus si l'on analyse que les exons 11 (Von Mehren et al, abstract 4523). Il ne semble pas exister de différence pour les patients ayant un taux résiduel compris entre 1.110 et plus de 2000 mais les effectifs sont faibles dans chaque groupe de patients.

- Les dosages plasmatiques de l'imatinib semblent décroître dans le temps, puisque la médiane plasmatique n'est que de 450 ng/ml pour les patients prenant 400 mg/j et 750 pour ceux à 800 mg/j lorsque le prélèvement est effectué en cours de traitement à des moments variables dans le temps mais le plus souvent après deux ans de traitement (durée médiane de l'imatinib administré de 26 mois). Les écarts sont importants (de 188 à 3.321 ng/ml) témoignant de la grande variabilité inter-patient, les longs répondeurs ont le plus souvent plus de 1000 ng/ml (4/5 patients) et un taux plasmatique anormalement bas (<350 ng/ml) témoignant d'une vraisemblable observance non optimale (Bui et al, abstract 10564). A noter que les patients moins « observants » (compliance < 70%) coutent significativement plus chers à la société (plus de rechutes, plus de médicaments autres, plus d'hospitalisations...) que les plus « observants » (compliance > 90%). Cette étude médico-économique a porté sur 465 patients, GIST et LMC confondus (Halpern et al, abstract 6598). Le dosage plasmatique est certainement l'un des meilleurs paramètres pour surveiller cette observance.

- Des dosages plasmatiques à plus grande échelle vont être effectués dans les années qui viennent, notamment pour les patients inclus dans le BFR14, à tout moment du traitement mais surtout au moment de la progression pour vérifier une observance optimale d'une part et permettre d'évaluer l'impact de l'augmentation des doses d'imatinib sur la maladie en cas de taux résiduel (prélèvements à effectuer 20 à 24 heures après la dernière prise du comprimé) insuffisant d'autre part (seuil encore à définir). Les patients qui bénéficient le plus des augmentations des doses après une première progression (de 400 à 800 mg) ne sont peut-être pas les patients qui présentent une mutation de l'exon 9 de KIT mais des patients sous-dosés en imatinib, quelle que soit la mutation initiale (en l'absence d'une nouvelle mutation résistante connue à l'imatinib). A noter que la clairance de l'imatinib est positivement corrélée à la surface corporelle et à l'albumine et inversement corrélée à l'alpha-1 glycoprotéine (Chatelut et al, abstract 2526). La variabilité inter-individuelle pourrait ainsi être réduite si tous ces paramètres étaient pris en considération, y compris le statut du polymorphisme génétique des cytochromes hépatiques. Vers un traitement individualisé ?

5. Les critères **CHOI de réponses radiologiques** associent une diminution de la densité tumorale d'au moins 15% à une diminution d'au moins 10% du volume tumoral sur le scanner (Choi et al, JCO 2007) pour définir les bons répondeurs à l'imatinib. Ces mesures sont reproductibles dans le temps et par des radiologues différents dans une fourchette de 10% des valeurs observées initialement (Busulu et al, abstract 10563). Ces critères CHOI sont utilisés en routine dans un peu d'un quart des patients, si l'on en croit les données du reGISTry, alors que l'utilisation du PET scan est toujours aussi peu utilisé hors étude clinique (9% des patients présentant un GIST) (Blanke et al, abstract 21502)

6. Dans la guerre des inhibiteurs tyrosines kinases possiblement efficaces en n^{ème} ligne thérapeutique, seul **le sunitinib (sunitinib malate, Sutent®)** a obtenu actuellement une AMM en 2006 dans les GIST réfractaires/résistants/intolérants à l'imatinib. Plusieurs communications, ont porté sur le sunitinib :

- Confirmation de l'efficacité de ce pan-tyrosine kinase sur une cohorte de 1117 patients traités hors tout protocole selon le schéma AMM on/off 4 semaines de traitement, 2 semaines d'arrêt (Reichardt et al, abstract n° 10548) avec même une médiane de survie sans progression (41 semaines) et de survie globale (18 mois) supérieure à celles rapportées dans l'étude pionnière randomisée. Le bénéfice du sunitinib est supérieur chez les patients en bon état général (médiane de survie de 88 semaines versus 27 semaines pour les patients ayant une PS à 2), les patients âgés de moins de 59 ans (85 versus 65 semaines) et chez les patients ayant reçu des doses d'imatinib inférieures ou égales à 400 mg/j (90 versus 70 semaines). Une interruption du traitement et une diminution des doses ont été observées respectivement chez 59% et 42% des patients. Les toxicités non hématologiques de grade 3-4 les plus fréquemment rencontrées sont l'asthénie (8%), le syndrome main-pied (8%), une hypertension artérielle (5%) et la diarrhée (5%). A noter que le sunitinib peut être débuté le lendemain de la dernière prise d'imatinib (Casali et al, abstract 10557)

- Le Dr George (George et al, abstract 10554) a de nouveau rapporté cette année les résultats réactualisés de l'étude multicentrique américano-européenne de phase II testant le schéma continu du Sutent® à la dose de 37.5 mg par jour évitant ainsi théoriquement l'effet « rebond/flare-up » connu sur le PET-scan pendant les 2 semaines d'arrêt et qui a été de nouveau rapporté cette année (Liu et al, abstract 3515). Soixante et un patients avaient inclus dans cette étude de phase II qui posait en outre le timing optimal de l'administration du sunitinib (randomisation entre prise matinale et vespérale). Ce schéma se comparait favorablement à celui de l'AMM en termes de taux de bénéfice clinique, de survie sans progression, de toxicité et en terme de profil pharmacocinétique. Une diminution du récepteur soluble de KIT à partir du cycle 4 (se maintenant au cycle 6) semble être un facteur prédictif favorable sur la survie globale, confirmant les résultats déjà observés dans l'étude de phase III avec le schéma on/off rapportés l'année dernière (ASCO 07, Blackstein et al abstract 10007)

- Rappelons que la réactualisation de l'étude ayant permis l'enregistrement du sunitinib (Demetri et al, Lancet 2006), comparant le sutent® à un placebo, ne montrait plus de différence significative entre les deux bras thérapeutiques (ASCO 06, Casali et al, abstract n°9513) en raison, bien entendu, du cross-over prévu par le protocole en cas de progression tumorale documentée des patients ayant reçu le bras placebo (104/118 patients). Avec une

méthode statistique complexe, une survie virtuelle des patients randomisés dans le bras placebo a été calculée comme si les patients n'avaient jamais reçu du sunitinib (Demetri et al, abstract 10524). La différence entre les deux bras thérapeutiques se prolonge et s'accroît alors dans le temps de façon non surprenante (médiane de survie de 74 semaines versus 36 semaines)

7. Autres « ib » ou autre drogue dans les GIST :

- **le nilotinib (AMN107, Novartis)** est un inhibiteur tyrosine kinase de 2^{ème} génération actif sur KIT, PDGFR et Bcr-Abl (d'où son développement initial dans la LMC et son AMM dans cette indication en 2007). Dix huit patients présentant un GIST résistant (à 800mg/j) ou intolérants à l'imatinib (et la majorité d'entre eux également du sunitinib) ont reçu du nilotinib seul (800mg/j en 2 prises) et 35 patients une association d'imatinib (400mg/j) avec le nilotinib administré à doses croissantes (de 200 à 800mg/j). Une réponse partielle et 13 stabilisations tumorales (72%) avaient été rapportées l'année dernière avec le nilotinib seul (ASCO 07, Von Mehren et al, abstract 10023) et une réponse partielle et 25 stabilisations tumorales (71%) avec la combinaison des 2 produits. Cette étude de phase I a été réactualisée cette année (Blay et al, abstract 10553). La PFS médiane est de 168 jours avec le nilotinib seul et de 203 jours avec l'association à fortes doses (dose recommandée pour les études ultérieures), 168 et 106 jours chez des patients prétraités par imatinib et sunitinib). La tolérance du nilotinib seul est excellente (presque aucune toxicité de grade 3) et la toxicité limitante de l'association nilotinib-imatinib est cutanée (6 épisodes de grade 3/4) quelque soit les doses administrées. Cette association ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques des 2 anti-tyrosines kinases. Des résultats similaires ont été observés chez 42 patients traités nilotinib seul (800 mg) dans le cadre d'une étude compassionnelle (Montemurro et al, abstract 10523). Les résultats de l'étude de phase III randomisée comparant le nilotinib seul aux meilleurs traitements de support (comprenant la poursuite de l'imatinib ou du sunitinib) ayant inclus plus de 260 patients sont attendus cette année. Il est vraisemblable que le nilotinib soit comparé en première ligne avec l'imatinib, y compris chez des patients ayant rechuté après avoir déjà reçu de l'imatinib en situation adjuvante pendant un an. Son association avec l'imatinib mérite sans doute d'être poursuivie.

- **Le sorafenib (nexavar, Bayer)**, pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFRb et VEGFR semble aussi efficace que le sunitinib dans les GIST avancés avec un contrôle tumoral de 76% obtenu chez 29 patients dont 23 précédemment traités par imatinib et sunitinib. Ces derniers ont une médiane de survie sans progression de 22 semaines et une médiane de survie de 8.5 mois (13.6 mois pour les patients uniquement pré-traités par imatinib

seule). Cinquante neuf pour cent des patients ont reçu une dose inférieure en cours de traitement. Les toxicités sont principalement vasculaires (24% d'HTA de grade 3), cutanées (24% de syndrome main-pied et 17% de rash cutanés de grade 3) et digestives (10% de diarrhées) (Wiebe et al, abstract 10502).

- **Le masatinib (AB1010, ABscience)** est un inhibiteur tyrosine kinase de 3^{ème} génération plus actif in vitro que l'imatinib sur KIT et PDGFR. Il a été proposé en première ligne de traitement chez 29 patients dans 6 centres français. Les résultats avaient été rapportés l'année dernière (ASCO 07, Bui et al, abstract 10025) et se comparaient en tout point favorablement à l'imatinib aussi bien en terme de réponse (48% de RP, 33% de maladie stabilisée et 10% de PD comme meilleure réponse dans le temps) qu'en terme de toxicité (majorité de grade ½). Ces résultats n'ont pas été réactualisés mais ont permis de valider une nouvelle fois le rôle prédictif de l'écho-doppler numérisé avec injection de Sonovue dont les modifications précoces de trois paramètres au J7 de la première administration du masatinib est corrélé à la réponse PET-CT à un mois (Chami et al, abstract 10552).

- **l'IPI504 (Infinity Pharmaceuticals, Cambridge, US)** est un dérivé de la 17-AAG inhibant la protéine Heat Shock Protein 90. In vitro cette drogue semble particulièrement active sur les lignées cellulaires transfectées par des mutations résistantes connues aux TKI. Soixante-trois patients prétraités (45 GIST et 18 sarcomes des tissus mous) inclus dans une phase I ont reçu des injections répétées de 30 minutes de l'IPI-504, soit 2 fois par semaine, 2 semaines sur 3, soit deux fois par semaine en continu. La DMT est de 400 mg/m² pour le premier schéma et de 225 mg/m² pour le 2^{ème} (Wagner et al, abstract 10503). Une efficacité de ce produit a été observée chez 70% des patients en terme de réponse EORTC/PET (23%), réponse partielle RECIST (3%) et de maladie stabilisée (67%). La survie médiane sans progression est de 3 mois. Une étude de phase III comparant l'IPI504 à un placebo devrait voir le jour en fin d'année en Europe et aux US chez des patients prétraités par imatinib et sunitinib. A noter également une réponse partielle prometteuse dans un liposarcome dédifférencié qui laisse entrevoir de futures études de phase II dans ce sous-type histologique (projet en cours d'élaboration).

- **Le RAD001 (everolimus, Novartis)** à la dose de 2.5 mg/jour associé à 600 mg d'imatinib permet d'obtenir un contrôle tumoral de 37% à 4 mois chez des patients prétraités par imatinib et sunitinib (Dumez et al, abstract 10519). Il n'est pas certain que cette association soit poursuivie dans le cadre d'études randomisées, tant d'autres thérapeutiques ciblées ou d'autres stratégies thérapeutiques se développent chez ces patients prétraités par les deux seuls anti-tyrosine kinases qui ont obtenu une AMM dans les GIST avancés.

- **L'imatinib associé à la doxorubicine** : Sous-tendue par une synergie in vitro sur des cellules de sarcome d'Ewing, une équipe espagnole a rapporté des résultats inattendus avec cette association (imatinib 400 mg plus doxorubicine 15 à 20 mg/m² hebdomadaire) chez 24 patients évaluable résistants à l'imatinib 800 mg (Poveda et al, abstract 10520) : avec une toxicité acceptable (moins de 5% de grade 3-4), un nouveau contrôle tumoral a été observé chez deux tiers des patients (avec 2 réponses partielles) même si celui-ci semble de courte durée (médiane de survie sans progression de 100 jours). Le concept reste cependant très intéressant....retour vers le futur.

8. **Pour être définitivement complet dans la thématique GIST** cette année à l'ASCO, à noter :

1) un rôle possiblement non négligeable voire capital de l'**IGFR1** (l'un des récepteurs les plus en vogue à l'ASCO cette année) dans la tumogénèse des GIST wild type (WT) nettement moins sensibles à l'imatinib que les GIST mutés (Godwin et al, abstract 1057). Une amplification du gène (non muté, situé sur le chromosome 15q25) et une sur-expression du récepteur a été mise en évidence dans pratiquement tous les cas de GIST WT (dont ceux appartenant à la triade de Carney) et de GIST pédiatriques (presque tous WT). L'inhibition de la voie IGFR1, notamment par le NVP-AEW541 (Novartis), entraîne une apoptose cellulaire via la voie AKT et MapKinase aussi bien dans les lignées cellulaires de GIST sensibles ou résistantes à l'imatinib. Il s'agissait de l'un des scoops dans le domaine du GIST dès le premier jour du congrès qui ouvre des perspectives thérapeutiques considérables dans ce sous-groupe de GIST représentant un peu moins de 10% de l'ensemble des GIST. Nul doute que les GIST WT vont faire l'objet d'études ciblées avec des anti-corps ou petites molécules anti IFGR1 dans les mois et années qui viennent.

2) Un nouveau marqueur immunohistochimique, le **DOG1**, qui pourrait faciliter le diagnostic de GIST lorsque le cKIT est négatif (5% des GIST) : 155/156 GIST surexpriment DOG1 mais surtout 8/8 GIST cKIT négatif dans cette cohorte de 156 GIST dont 148 était cKIT positif (Dei Tos et al, abstract 10551). Ces GIST cKIT négatif ont dans 40% des cas une mutation du PDGFR α en Chine (Du et al, abstract 10562).

9. **Imatinib dans les tumeurs conjonctives autres que les GIST :**

Si l'imatinib semble totalement dépourvu d'activité dans les sarcomes non GIST (Judson, ASCO 2002 ; Ganti, ASCO 2003) deux modèles tumoraux présentent des cibles moléculaires pour une efficacité imatinib-dépendante :

1. Le dermatofibrosarcome protuberans de Darier et Ferrand DFSP :

C'est la deuxième tumeur mésoenchymateuse démontrant la preuve du concept : expression précoce et constante d'une anomalie causale/mécanisme d'action connu/thérapeutique ciblée disponible/essai positif. Le DFSP se caractérise par sa translocation chromosomique spécifique t(17-22)(q22; q13) impliquant le gène codant pour la chaîne bêta du PDGF (90% des DFSP). La présence d'une grande quantité de PDGFβ up-régule son récepteur tyrosine kinase, le PDGFR, autre cible de l'imatinib. L'efficacité du glivec® dans les DFSP n'est plus à démontrer. Deux études testant le Glivec® dans les DFSP avaient été rapportées il y a deux ans (ASCO 2006, Ugurel et al, abstract n°9561) et l'année dernière (ASCO 07, Misset et al, abstract 10032). L'imatinib a obtenu son AMM dans le DFSP à la dose de 800 mg aux Etats-Unis en 2007. Ce qui est nouveau dans le domaine, c'est également l'efficacité de l'imatinib dans les rares transformations plus agressives des DFSP en fibrosarcome (5% de l'ensemble des DFSP d'après l'équipe de Milan, Gronchi et al, abstract 10593). Ces derniers gardent la translocation du DFSP et gardent leur sensibilité à l'imatinib même si les réponses sont de plus courtes durées avec survenue de métastases cérébrales en cours de traitement (voire également Schuetze et al, abstract 10580).

2. Les chordomes localement avancés

L'équipe de l'Institut National des Tumeurs de Milan nous rapporte chaque année des nouveautés dans le domaine des chordomes avancés. Après l'imatinib à fortes doses (ASCO 07, Stacchiotti et al, abstract 10003), l'association imatinib (400 mg/j) avec le cisplatine (25 mg/m² hebdomadaire) (ASCO 07, Casali et al, abstract 10038), l'association cette année imatinib 400 mg/jour – inhibiteur mTOR (sirolimus, 2-3 mg/jour) chez des patients pré-traités par imatinib avec des améliorations subjectives et radiologiques (PET scan) non négligeables (Marrari et al, abstract 10541).....A suivre

II- Sarcomes des tissus mous (STM)

L'ASCO 2008 a été également un bon cru dans le domaine des sarcomes des tissus mous. Le concept des thérapeutiques ciblées inauguré avec les GIST en 2000 a incontestablement ouvert des horizons nouveaux dans le domaine des STM. Un meilleur démantèlement biologique/cytogénétique des sarcomes en général font de chaque sous-type histologique une cible potentielle pour des nouvelles approches thérapeutiques qui verront leur essor dans les années qui viennent. Les voies de signalisations intracellulaires sont décortiquées dans chaque sous-type histologique et les essais thérapeutiques se basent désormais sur des anomalies moléculaires (causales pour certaines d'entre elles, secondaires pour d'autres). Quelles sont les nouveautés dans le domaine des STM en 2008?

1) Chimiothérapie adjuvante

Les résultats de la vraisemblable dernière étude au monde posant la question de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante après l'exérèse d'un sarcome des tissus mous de haut grade de malignité avait été présentée l'année dernière (ASCO 07, Woll et al, abstract 10008). Coordonnée par l'EORTC, cette étude a inclus 351 patients en 9 ans (entre 1995 et 2003) et comparait 5 cycles d'AI (ADR : 75 mg/m² plus IFO : 5 g/m²) toutes les 3 semaines à une simple surveillance. Il n'existe aucune différence significative entre les deux bras thérapeutiques aussi bien en terme de survie sans récurrence et de survie globale. La chimiothérapie adjuvante ne modifie donc pas le devenir des patients présentant un STM localisé de haut grade de malignité opéré. Un des enseignements de cette étude concernait l'augmentation de la survie sans récurrence et de la survie globale dans le bras contrôle par rapport aux études randomisées liée à l'optimisation dans le temps des techniques chirurgicales et à l'utilisation plus importante de la radiothérapie (73% dans cette étude, contre 42% dans l'étude précédente).

Une analyse détaillée des deux études consécutives de l'EORTC (62771 : 468 patients, Bramwell et al, JCO 1994) et celle-ci (62931 : 351 patients, Woll et al, ASCO 2007) a été présentée cette année afin de déterminer quels sous-groupes de patients bénéficient le plus ou le moins d'une chimiothérapie adjuvante (Le Cesne et al, abstract 10525) : La qualité de la résection initiale, le grade histo-pronostique et la taille tumorale représentent des facteurs pronostiques indépendants pour la survie, indépendamment du traitement administré. La qualité de la résection, l'âge et le sexe sont des facteurs prédictifs de chimio-sensibilité indépendants pour la survie globale : les patients qui bénéficient le plus d'une chimiothérapie à bases d'anthracyclines sont les hommes, les patients de plus de 40 ans et les patients qui ont

été opérés initialement de façon marginale (exérèse R1). Le hazard ratio est même en défaveur de la chimiothérapie chez les femmes (1.25) et chez les patients de moins de 40 ans (1.34). La chimiothérapie adjuvante augmente significativement des patients ayant bénéficié d'une exérèse de type R1 (de 27.6% à 44.6%) et ne modifie pas la survie globale des patients opérés de façon optimale (exérèse R0) : 60.6% à 10 ans sans chimiothérapie, 57.7% avec une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante améliore ainsi la survie globale des patients n'ayant pas bénéficié d'une prise en charge chirurgicale initiale optimale mais ne la remplace aucunement ! (44.6% à 10 ans après exérèse R1 avec chimiothérapie, 60.6% à 10 ans après exérèse R0 sans chimiothérapie). Le pronostic du patient présentant un sarcome des tissus mous localisé commence ainsi au stade initial de sa prise en charge et son suivi doit être poursuivi au-delà de 5 ans.

Tous les autres paramètres étudiés sont négatifs notamment les sous-types histologiques comme le **synoviosarcome** chez les jeunes patients. Il s'agit certainement d'une tumeur hautement chimiosensible mais cette chimiosensibilité ne se traduit pas par un gain de survie si un jeune patient est correctement pris en charge dès le début de sa maladie avec notamment une exérèse R0. Deux autres communications ont porté sur ce sous-type histologique avec des résultats similaires. L'équipe de l'Institut Rizzoli de Bologne a analysé rétrospectivement le devenir de 204 patients présentant un synoviosarcome localisé (Palmerini et al, abstract 10506), 50% d'entre eux ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (ou néoadjuvante) administrée à doses optimales (ifosfamide : 9g/m² ; doxorubicine : 80 mg/m² ou 4épi-adriamycine : 120 mg/m²) : la survie sans récurrence des patients est similaire et non significative dans les 2 groupes de patients et ce, quelle que soit la taille tumorale initiale (plus ou moins 5 cm). Le Groupe Sarcome Français a également analysé rétrospectivement le devenir de 237 patients présentant un synoviosarcome (relecture centralisée) localisé, 59% d'entre eux ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à bases d'anthracyclines et d'ifosfamide (Italiano et al, abstract 10527) : la survie à 5 ans de toute la population étudiée est de 64%, un âge élevé (supérieur à 35 ans), un grade 3 et une nouvelle fois la qualité de l'exérèse initiale sont des facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale. La radiothérapie adjuvante améliore significativement la survie sans récurrence locale mais la chimiothérapie adjuvante ne modifie pas la survie globale des patients. Si celle-ci est toutefois utilisée, l'adjonction de l'ifosfamide aux anthracyclines semble être indispensable.

Dans cette symphonie négative concernant l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante dans les STM en général et plus particulièrement dans les synoviosarcomes (qui représentent cependant l'un des sous-types histologiques les plus chimiosensibles en situation avancés), une sonate plus positive a été rapportée par une méta-analyse argentine sur les essais adjuvants (O Connor et al, abstract 10526). En poolant les datas de la méta-analyse de 1997 (Lancet) et les résultats des études plus récentes, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante sur la survie sans récurrence est de 7.5% (p=0.001) et de 4.8% sur la survie globale

($p=0.02$). Il s'agissait de la 4^{ème} méta-analyse de la littérature, toutes positives sur la survie. Celles-ci ne remplacent pas une vraie méta-analyse sur données individuelles qui devrait être conduite sous peu.

L'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante doit désormais être discuté au cas par cas dans des comités pluridisciplinaires. Si elle semble requise en cas d'exérèse R1, elle hautement discutable après un traitement loco-régional optimal (IRM initiale, biopsie initiale, résection « en bloc » de la tumeur et marges saines et larges). Elle s'impose certainement plus en situation néo-adjuvante (après exérèse R1 et R2) avant une reprise chirurgicale large qu'en situation adjuvante à tout le monde. L'ère d'un traitement adjuvant « à la carte », avec des drogues spécifiques pour des sous-types histologiques spécifiques, est ouverte.

2) Chimiothérapie néo-adjuvante/ILP

1) Chimiohyperthermie :

Aucune réactualisation de l'étude sur l'association chimiothérapie d'induction associée à l'hyperthermie qui avait été l'un des scoops de l'année dernière (ASCO 07, Issels et al, abstract 10009). L'impact d'une telle approche sur la survie globale restait en effet à être démontré. Il s'agit d'un traitement locorégional visant à optimiser le contrôle local comme l'est la perfusion isolée de membre (cf plus loin).

2) Chimiothérapie néo-adjuvante :

L'utilisation d'un traitement systémique d'induction dans les sarcomes localement avancés de haut grade de malignité des membres est fréquente dans les centres prenant en charge ce type de pathologie. Son impact sur la survie reste à démontrer et la sélection des patients pouvant en bénéficier à déterminer. L'équipe de l'Institut Gustave Roussy avait rapporté l'année dernière son expérience sur les 79 patients traités par une chimiothérapie d'induction séquentielle et intensive de type API-AI (ASCO 07, Ruiz et al, abstract 10074). Les patients présentant une bonne réponse histologique (>30% de cellules tumorales identifiables) avaient une survie sans récurrence significativement supérieure à ceux ayant une mauvaise réponse histologique (62% versus 37%, $p=0.012$). Soixante treize pour cent des bons répondeurs histologiques avaient une forte expression initiale de la topoII, 66% des mauvais répondeurs ont une faible expression de la topoII. La survie médiane des patients n'exprimant pas ou faiblement la topoII était de 2.7 ans alors qu'elle n'était pas atteinte dans l'autre groupe ($p=0.07$). L'expression de la protéine topoII n'est pas liée à une amplification du gène situé sur le chromosome 17 (Ruiz et al, abstract 10584) mais lié à une aneuploidie, les cellules disomiques ou monosomiques exprimant que très faiblement la topoII. L'obtention d'une bonne réponse histologique est donc liée soit à l'expression de la topoII soit au statut aneuploïde de la tumeur.

Dans le même ordre d'idée, les patients présentant une bonne réponse histologique (> à 95% de nécrose) après une chimiothérapie d'induction dans les STM rétro-péritonéaux ont un meilleur pronostic à long terme que les mauvais répondeurs (83% à 5 ans versus 34%). (Donahue et al, abstract 10510). Mais visiblement certains patients inclus dans cette étude avaient un PNET ou un rhabdomyosarcome de type « pédiatrique » nettement plus chimiosensibles et qui ne sont pas des STM...

Un PET-scan semble représenter un outil radiologique prédictif de la réponse ou plutôt de la non-réponse à une chimiothérapie d'induction. Effectué précocément un mois après le début de la chimiothérapie les répondeurs « histologiques (> à 95% de nécrose) ont une réponse métabolique supérieure aux non répondeurs (Benz et al, abstract 10528). Même s'il existe quelques bonnes réponses métaboliques chez les mauvais répondeurs, la valeur prédictive négative du PET effectué à un mois est de 100% alors qu'elle n'est que de 38% concernant sa valeur prédictive positive.

3) Perfusion isolée de membre/pelvis

Toujours non autorisée aux Etats-Unis, cette technique de traitement locorégional a fait l'objet de quatre communications cette année :

- La série de l'IGR a été réactualisée : sur 101 patients traités par cette technique entre 2000 et 2005 (70% de réponse objective, 33% de réponse histologique quasi complète avec un taux de traitement conservateur de 82%), 18 patients ont rechuté localement et 30 à distance (dans les 2 cas pour 10 patients). La survie sans récurrence et globale à 2 ans sont respectivement de 51% et de 79%. Une radiothérapie post-opératoire diminue significativement le taux de rechute locale de 45% (sans RTE) à 11% (avec RTE) (Muret et al, abstract 10587)
- Même s'il existe quelques rares patients progressant entre le premier et le deuxième mois qui suivent l'ILP sur 2 IRM successives, le timing optimal pour opérer les lésions résiduelles après cette technique reste la fin du deuxième mois, optimal chez plus de 90% des patients (Vanel et al, abstract 10590).
- Malgré un taux de réponse similaire observé avec de la doxorubicine associée au TNF α en perfusion isolée, sa toxicité cutanée a limité son utilisation. Une équipe italienne a donc testé de la doxorubicine encapsulée dans des liposomes (Di Filippo et al, abstract 10583) : d'abord isolément dans une étude de phase I (DMT : 16 mg/litre de perfusion) puis associée au TNF α , l'efficacité semble comparable à celle observée avec la doxorubicine (82% de réponse objective, 100% de taux de conservation du membre) avec moins de toxicité cutanée de grade 3-4. A suivre
- Après les membres, le Dr Bonvalot a rapporté l'expérience de l'Institut Gustave Roussy sur une série de 24 patients traités par une perfusion pelvienne de TNF α (300 ng) associée à du melphalan (1.5 mg/kg) et un garrot pneumatique anti-g pour limiter

le risque de fuite extra-pelvienne du TNFa (Bonvalot et al, abstract 1010586). Les patients présentaient majoritairement des rechutes pelviennes inextirpables de carcinomes du col utérin, de cancer du rectum/anal mais également des sarcomes localement avancés. Tous ces patients nécessitaient des pelvectomies ou des exentérations pelviennes. Avec cette technique non forcément suivie de chirurgie des lésions résiduelles difficilement accessibles dans cette région, le taux de réponse complète radiologique est excessivement élevé (proche des 50%) avec une toxicité acceptable compte-tenu de la situation tumorale dans laquelle se trouvent les patients : 90% de neutropénie de grade 4, 10% de toxicité hépatique de grade 3, 32% de toxicité cardiaque de grade 1, une fracture osseuse spontanée secondaire, et 4 fistules secondaires. Nul doute que cette technique va être amenée à se développer dans les années qui viennent.

3) Chimiothérapie en situation avancée:

■ Nouvelle drogues/thérapeutiques ciblées

1. Le denosumab (Amgen)

Incontestablement le scoop de l'ASCO dans les tumeurs conjonctives, en l'occurrence les tumeurs à cellules géantes osseuses localement avancées ou récidivantes (Thomas et al, abstract 10500). Ces tumeurs stimulent les ostéoclastes via la voie RANK/RANK ligand. Le denosumab se fixe au récepteur RANK avec une grande affinité. Administrée à la dose 120 mg en sous-cutané tous les 28 jours, les résultats se passent de commentaires : 13 réponses sur 15 patients actuellement évaluables (87%) soit en terme de réponse histologique sur la pièce opératoire (9/9) soit en terme de réponse radiologique (4/6) : diminution de la destruction osseuse, reformation d'une structure osseuse normale, réponse métabolique au PET... Cette étude va s'étendre à tous les patients, il pourrait s'agir de la première étude mondiale testant une drogue dans une pathologie rare.

2. Les anti-IGFR1

Autre scoop de l'ASCO 08 et pas seulement dans les sarcomes, il s'agit incontestablement d'une petite révolution dans les sarcomes osseux et possiblement des tissus mous. La voie IGFR1 est non seulement activée dans les GIST wild type (voire plus haut) mais également dans les PNET et possiblement dans les sarcomes des tissus mous à génétique simple sous-tendus par des translocations chromosomiques spécifiques. Le produit du gène de fusion inhibe le gène de l'IGFBP3 qui lui-même inactive la voie IGFR1 qui demeure « allumée » de façon continue. Pas moins de 6 laboratoires pharmaceutiques développent des anticorps humanisés de l'IGFR1. Toutes les études sont

en cours, certains résultats préliminaires ont été rapportés soit dans les sessions scientifiques « sarcomes » de l'ASCO soit dans des sessions parallèles. L'étude Roche SARC011 est certainement la plus avancée avec plus de 100 patients inclus à ce jour (ouverte dans plusieurs pays européens). Des réponses spectaculaires ont été montrées dans des sarcomes d'Ewing métastatiques lourdement prétraités. Aucune donnée pour l'instant dans les STM. L'anticorps humanisé (IGg2) des laboratoires Pfizer (CP-751.871) a été testé à 2 doses différentes (20 mg/kg IV toutes les 3 ou 4 semaines) chez 24 patients lourdement prétraités : des réponses partielles ont été observées dans les PNET et des stabilisations prometteuses et prolongées dans des synoviosarcomes, chondrosarcomes, fibrosarcomes et autre tumeur desmoplastique à cellules rondes (Olmos et al, abstract 10501). Sa demi-vie est de 3 semaines et sa toxicité acceptable avec juste une élévation de l'uricémie de grade 4 chez un patient, pas de toxicité de grade 3.

3. Le sorafenib (nexavar, Bayer) :

Administré à la dose de 800 mg par jour sur 147 patients, les résultats de la phase II rapportée l'année dernière (ASCO 07, D'Adamo et al, abstract 10001) a été réactualisée (Maki et al, abstract 10531). Les résultats les plus prometteurs sont toujours observés dans les léiomyosarcomes (2 réponses objectives sur 37 patients, médiane de survie sans progression de 5.2 mois) et dans les angiosarcomes (5 réponses dont une complète sur 37 patients, médiane de survie sans progression de 5.5 mois, supérieure au taxol hebdomadaire ?). Pas d'efficacité dans les autres sous-types histologiques de sarcome. Ce produit n'était cependant pas dénué d'une certaine toxicité, 64% des patients ayant une réduction de dose et 39% des patients ont développé une toxicité de grade 4/ 5.

Des résultats similaires ont également été rapportés cette année sur une série de 51 patients (seulement 38 évaluable pour la réponse !) avec 1 réponse sur 20 patients présentant un léiomyosarcome (39% de survie sans progression à 6 mois) et une réponse sur 8 patients présentant un sarcome « vasculaire » (38% de survie sans progression à 6 mois). A noter que 50% des patients recevait le sorafenib en première ligne de traitement en situation métastatique. Pas d'efficacité dans les liposarcomes (Ryan et al, abstract 10532). Des phases II exclusivement dans les angiosarcomes (voire les léiomyosarcomes) vont sans doute être activées prochainement et possiblement dans les ostéosarcomes compte-tenu des résultats observés sur des lignées tumorales in vitro et chez la souris (Pignochino et al, abstract 10540).

4. Le Sunitinib (sutent mesylate, Pfizer) :

Deux phase II attendues ont été rapportées cette année sur l'efficacité potentielle du sutent® dans les STM métastatiques pré-traités. La première (Keohan et al, abstract 10533) testait un schéma continu (37.5 mg/jour) : aucune réponse selon les critères

RECIST, 14 stabilisations tumorales sur 41 patients évaluable, médiane de survie sans progression de 8 semaines seulement, une activité possiblement intéressante dans les hémangiopérycitomes/tumeurs fibreuses solitaires. Vingt et un patients ont bénéficié d'une évaluation métabolique par PET au J28 (après un cycle). La moitié d'entre eux ont obtenu une réponse PET (selon les critères EORTC) (Van Den Abbeele et al, abstract 10529). Même s'il existe une corrélation entre la durée du traitement (pour les patients ayant une maladie stabilisée) et la réponse PET, on peut se demander quelle est la valeur prédictive et l'utilité du PET dans une cohorte de patients progressant en médiane huit semaines après le début du traitement (il existe de plus une réponse PET chez 4 patients ayant progressé à 2 mois selon les critères RECIST (fausses progressions comme dans les GIST ou mauvais outil radiologique dans les STM métastatiques ?). La seconde (Vigil et al, abstract 10535) testait le schéma classique du sunitinib® (50 mg/j 4 semaines sur 6): également aucune réponse selon les critères RECIST (une réduction tumorale de 27%), 29 stabilisations tumorales sur 36 patients évaluable, nombre de cycles médian administré de 3, une activité possiblement intéressante dans les léiomyosarcomes. Il n'est pas certain que le sunitinib se développe dans les STM métastatiques en dehors, peut-être, comme avec le sorafenib, dans les léiomyosarcomes, les sarcomes «vasculaires» ou autre sarcome ciblé comme le sarcome alvéolaire des parties molles. Sous-tendu par une translocation chromosomique spécifique (X-17) 3 patients sur 4 lourdement pré-traités ont clairement bénéficié du sunitinib® administré à la dose de 37.5 mg : 2 réponse partielle (une de 10 mois en cours, une autre de 9 mois) et une stabilisation prolongée (Stacchiotti et al, abstract 10592). La protéine de fusion ASPS-TFE3 issue de la translocation active la phosphorylation des récepteurs de la famille PDGFR et de la voie MET. Des anti-MET font l'objet actuellement d'études spécifiques dans ce sous-type histologique rare qui présente les mêmes caractéristiques génétiques qu'une forme de carcinome rénal pédiatrique.

5. L'imatinib (Glivec®, Novartis) :

Voir chapitre précédent

6. Le bevacizumab (avastin®, Roche)

L'association de témozolamide (150 mg/m²/j du J1 au J7 et du J15 au J21) et d'avastin® (5 mg/kg IV aux J8 et J22) a été utilisée chez 14 patients prétraités atteints de tumeur fibreuse solitaire maligne ou hémangiopérycitome, entités en plein démembrement biologique (Park et al, abstract 10512). Cette association entraîne 79% de réponse tumorale selon les critères CHOI et deux stabilisations tumorales. Le nombre médian de cycles administrés est de 6 et la médiane de survie sans progression de plus de 10 mois avec une tolérance tout à fait acceptable. A confirmer.

L'association de gemcitabine (escalade de dose de 1000 à 1500 mg/m²), de taxotere (50 mg/m²) et de bevacizumab (5mg/kg) tous les 15 jours entraîne 40% de réponse objective (dont 3 réponses complètes, 2 dans un angiosarcome) en première ligne de traitement chez 20 patients évaluable (Verschraegen et al, abstract 10534). La toxicité est principalement liée au bevacizumab avec deux perforations digestives, un pneumothorax, deux épistaxis, des céphalées et des rashs cutanés. A confirmer aussi.

7. La trabectedine (Yondelis®, Pharmamar)

Le Yondelis® a finalement obtenu son AMM dans les STM métastatiques en septembre 2007 après échec d'une chimiothérapie à bases d'anthracyclines et d'ifosfamide et ce après 8 ans d'efforts....Rappelons également que le scoop de l'ASCO 2006 et 2007 dans les STM provenait indiscutablement de l'efficacité remarquable du Yondelis® dans les liposarcomes myxoides. (ASCO 2006 : Grosso et al, abstract n°9511, ASCO 07 : Grosso et al, abstract 10000, Lancet Oncology 2007) : 45% de réponses objectives dont certaines apparaissant tardivement (50% des PR), 41% de réponse mineures ou stabilisations tumorales avec nécrose tumorale majeure (de type imatinib like), 4% de vraies stabilisations et seulement 10% de progression tumorale, soit un taux de contrôle tumoral de 90% chez 44 patients lourdement prétraités. L'équipe italienne a réactualisé les résultats à long terme du Yondelis chez 32 patients traités à l'Institut des tumeurs de Milan : 10 cycles de yondelis® ont été administré en médiane, 51% de réponse objective selon les critères RECIST, une survie médiane sans progression de 17 mois (jamais observé en 2^{ème} ligne de traitement en situation avancée) et une survie médiane de 30 mois, deux patients en réponse complète histologique après exérèse de leurs métastases (Grosso et al, abstract 10582). Les autres patients opérés présentent tous une diminution significative de la densité tumorale sur la pièce opératoire. Après une médiane de 11 mois après la chirurgie, seul un patient a reprogressé à ce jour (Sanfilippo et al, abstract 10594).

Les LPS myxoides sont caractérisés par une translocation spécifique t(12-16) (FUS/TLS-CHOP) dans 95% des cas ou t(12-22) (EWS-CHOP) dans 5% des cas. Les liposarcomes myxoides rétropéritonéaux n'existent pas. Aucune translocation spécifique n'a été retrouvé chez 16 patients opérés de tumeur rétro-péritonéale étiquetée LPS myxoïde à Amsterdam et qui présentent par ailleurs une hyper-expression de mdm2 et CDK4 dans 65 et 80% des cas (de Vreeze et al, abstract 10569).

■ Anciennes drogues

1. Toujours aussi peu de communications, cette année encore, sur les deux drogues considérées comme les moins inactives dans les STM, **la doxorubicine et l'ifosfamide**. A noter juste une étude de phase III espagnole comparant de la doxorubicine seule (75 mg/m²) toutes les 3 semaines (6 cycles) à une séquence plus intensive comportant 3 cycles de doxorubicine (90 mg/m² fractionnée sur 3 jours) tous les 15 jours suivie de 3 cycles d'ifosfamide (12.5 g/m² fractionnée sur 5 jours) toutes les 3 semaines avec un support hématopoiétique (Maurel et al, abstract 10570) : 132 patients inclus en première ligne de traitement en situation métastatique, aucune différence entre les deux bras thérapeutiques en terme de réponse objective (23.4% vs 24.1%, médiane de survie sans progression (6 mois dans chaque bras) et de survie globale (17 mois vs 16) mais une différence significative en terme de toxicité en défaveur du bras séquentiel. La doxorubicine reste le traitement standard des STM métastatique en première ligne de traitement en situation avancée.
2. Dans une importante analyse rétrospective des études de première ligne coordonnées par l'EORTC (10 études, environ 2000 patients) les facteurs pronostiques sur la survie sont l'état général, le sexe (favorable pour les femmes), le grade histo-pronostique (favorable pour les bas grades, le site tumoral initial (favorable pour les STM des extrémités) et le statut tumoral (favorable pour les STM localement avancés par rapport aux patients métastatiques (Sleijfer et al, abstract 10509). Les facteurs pronostiques de la réponse tumorale sont une polychimiothérapie (par rapport à la doxorubicine seule) le grade histopronostique (plus de réponse dans les hauts grades) et le sous-type histologique (défavorable pour les léiomyosarcomes). Concernant les facteurs prédictifs de chimiosensibilité sur la survie, les patients atteints de léiomyosarcomes bénéficient moins de l'association AI que de l'A seule et en terme de réponse les léiomyosarcomes et les liposarcomes doivent également être traités par A seule. Rien finalement de nouveau mais des bases de réflexions pour différencier les traitements initiaux en fonction des sous-types de sarcomes.
3. L'étude randomisée américaine (SARC) comparant la **gemcitabine** à l'association **gemcitabine/Taxotère®** dans les STM métastatiques prétraités était l'un des scoop de l'ASCO 2006 (Maki et al, abstract n°9514, JCO 2007). Il s'agissait de la première étude randomisée démontrant un impact significatif sur la survie d'un traitement (gemcitabine/taxotere) par rapport à un autre (gemcitabine). Le groupe sarcome français a rapporté cette année les résultats préliminaires de cette même étude mais portant sur un sous-type histologique unique de STM, les léiomyosarcomes (utérins

versus non utérins) et avec une randomisation 1/1 (modèle bayésien complexe dans l'étude américaine). Les datas étaient matures pour les léiomyosarcomes non utérins (Duffaud et al, abstract 10511). Les résultats infirment les données américaines puisque les deux bras thérapeutiques sont identiques en terme de réponse objective (5% dans les 2 bras), de survie sans progression à 6 mois (46% dans les 2 bras) et de survie globale (65% à 9 mois dans les 2 bras). A noter une médiane de survie sans progression de 3 mois dans l'étude américaine pour la gemcitabine seule et pratiquement du double dans l'étude française. Il n'existe aucuns arguments pour privilégier la combinaison à la gemcitabine seule dans les léiomyosarcomes non utérins. La gemcitabine seule ne semble pas d'ailleurs être dénué d'activité dans les sarcomes de Kaposi prétraités dans des pays moins médicalisés (Kenya) avec environ 50% de réponse objective sur une petite série de 23 patients (Gregory et al, abstract 10566).

III- Fibromatose/tumeur desmoïde

1. Une mutation sur l'exon 3 de la bêta-caténine (41% en T41A et 36% en S45F) a été retrouvée dans 85% des cas de fibromatose agressive extra-abdominale sur une série de 96 tumeurs congelées et 23 blocs de paraffine (Domont et al, abstract 10518). Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées sur les localisations tronculaires que sur les membres ($p=0.007$). Un programme plus ambitieux portera sur la valeur pronostique de ces mutations associées au profil évolutif de ces tumeurs qui sont de moins en moins souvent opérées.
2. L'association vinblastine (6 mg/m²) methotrexate (30 mg/m²) administrée de façon hebdomadaire semble toujours aussi efficace avec 72% de bénéfice clinique (10% de réponse objective et 62% de stabilisations le plus souvent prolongées) sur 29 patients évolutifs initialement présentant une fibromatose agressive mésentérique (se développant dans un contexte de polypose familiale APC)