

SARCOMES des TISSUS MOUS et GIST

Axel Le Cesne, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Les sarcomes/GIST ont fait l'objet de 6 séances entières et de sessions parallèles. Ces dernières sont toujours aussi riches et les discussions aussi scientifiquement relevées. Pas de grands scoops mais de grandes tendances et des confirmations. Il s'agissait d'un bon millésime 2009 pour les tumeurs conjonctives toujours en plein remembrement et surtout un bon cru pour le Groupe Sarcome Français représenté dans 50% des communications orales (6 communications sur 12). Il sera difficile de faire mieux les années suivantes !

I - Tumeurs stromales (GIST)

Neuf 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. Les enseignements de cet ASCO 2009 sur les GIST peuvent se résumer de la façon suivante :

1. En situation adjuvante, pas de réactualisation de l'étude ACOSOG Z9001 à l'ASCO cette année, les résultats définitifs de cette étude venant d'être rapportés dans le Lancet (mars 2009) et l'imatinib venant d'obtenir en décembre 2008 et en avril 2009 une extension de son AMM par respectivement la FDA et l'EMEA. Les trois éléments nouveaux concernent : 1) l'impact significatif du glivec® sur la survie sans progression également dans les GIST opérés de petites tailles (de 3 à 6 cm) ; 2) Un libellé de cette extension d'AMM stipulant que la durée optimale de l'imatinib en situation adjuvante demeure inconnue même si les résultats ont été rapportés sur une étude comparant 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 ; 3) La valeur histo-pronostique certainement plus fiable et pertinente de la nouvelle classification de Miettinen (2006) qui tient compte du site initial du GIST en plus des 2 autres paramètres (taille et index mitotique) déjà présents dans la classification précédente (Fletcher 2002). Ce nouveau consensus histo-pronostique devrait permettre un meilleur ciblage de la population devant bénéficier d'un traitement adjuvant (haut risque : > 30% et risque intermédiaire : > 15% de risque de récurrence) de ceux nécessitant une simple surveillance (faible et très faible risque de rechute). Plusieurs communications ont évidemment porté sur le sujet :

- **Une nouvelle étude monocentrique** comparative non randomisée vient s'ajouter à la déjà longue liste (5 déjà rapportées) de ces essais qui démontrent tous un avantage significatif de l'imatinib en situation adjuvante (ici 3 ans) par rapport à un bras surveillance. Il s'agit en fait d'études séquentielles, le devenir des patients recevant du glivec® étant comparé à celui observé sur une série historique du même centre (Li et al, abstract 10556). Il n'en reste pas moins que toutes ces études vont dans le même sens : une PFS à un an passant de 89 (sans imatinib) à 100% (avec imatinib) et à 2 ans de 60 à 94% (de 46 à 91% respectivement pour les GIST à haut risque de rechute).
- Les résultats de l'étude ACOSOG ne sont pas sans conséquences sur les prescriptions médicales puisque le pourcentage de patients présentant un GIST localisé recevant de l'imatinib pendant une durée médiane proche de 1 an et enregistrés sur le site internet **reGISTry** aux Etats-Unis a doublé depuis juin 07 (premiers résultats de l'étude), de 14 à 29% (Pisters et al, abstract 10557). Il en est certainement de même en Europe, puisque toutes les études randomisées sont closes pour les inclusions depuis octobre 08, même si une étude « Expanded Program Access » de Novartis permet de proposer aux patients ayant un GIST avec un risque intermédiaire et de haut risque de rechute de bénéficier (jusqu'à sa commercialisation) du glivec® en situation adjuvante.
- Les résultats de l'ACOSOG ne sont pas également sans conséquences sur les patients eux-mêmes (via le plus souvent des **associations de patients**) qui ont été inclus dans les bras « surveillance » des études randomisées adjuvantes actuellement closes. A la vue des résultats de cette étude et de l'extension de son AMM, certains d'entre eux aspirent à débiter de l'imatinib même à distance de l'intervention initiale. A ce jour, il n'existe aucun argument scientifique pour proposer une telle attitude. Si le glivec® diminue significativement le risque de reprise évolutive de la maladie, il ne modifie pas la survie des patients inclus dans ces études qui continuent à poser la question de l'intérêt de l'imatinib en situation adjuvante (étude européenne). Jusqu'à ce jour il n'existe aucune différence de survie pour les patients inclus dans l'étude ACOSOG entre les deux options thérapeutiques (imatinib versus placebo)
- Des **guidelines réactualisés** sous l'égide de l'ESMO viennent d'être publiés dans Annals of Oncology.
- L'impact positif indiscutable de l'imatinib en situation adjuvante ne doit pas occulter l'importance du **geste chirurgical initial** qui reste jusqu'à la preuve du contraire le traitement de base dans la prise en charge initiale d'un GIST localisé opérable (avec

l'exception des GIST de l'œsophage et du rectum (cf ci-dessous). Dans une étude rétrospective monocentrique de Bologne (Battista et al, abstract 10554) portant sur 122 GIST pour la grande majorité d'origine gastrique et intestinale et localisés (91% des cas), il semble que la qualité du geste chirurgical (R0 versus R1) ait moins de valeur pronostique que dans les sarcomes des tissus mous localisés (différence non significative entre les 2 groupes. Il n'en reste pas moins qu'un tiers des patients ayant bénéficié d'une exérèse R0 ont rechuté contre 56% des patients pour les patients ayant subi une exérèse R1. Si la différence n'est pas significative dans cette série il faut rester excessivement prudent sur ces résultats et toujours considérer une exérèse R1 comme non optimale jusqu'à la preuve du contraire sur des séries plus importantes. Quant aux exérèses R2, elles représentent bien sur un facteur pronostic défavorable indépendante sur une série italienne de 929 GIST qui confirme par ailleurs la valeur pronostique plus pertinente de la nouvelle classification de Miettinen que celle de Fletcher (Dei Tos et al, abstract 10555)

2. **GIST et mutations** : on ne pourra plus se passer dans un avenir proche du statut mutationnel du GIST, lorsque l'on prendra en charge un patient, aussi bien en situation adjuvante (ou néo-adjuvante) qu'en situation de rechute, l'incidence des mutations semblant évoluer dans le temps (du micro-GIST à la métastase) couplée à l'incidence croissante des nouveaux agents efficaces dans cette maladie. Que devons-nous retenir cette année sur ce sujet ?

- L'un des scoops de l'année dernière concernait le rôle potentiel voire capital de l'**IGF1R** dans la tumogénèse des GIST wild type (WT) (non mutés sur KIT et PDGFR, 10 à 15% de l'ensemble des GIST) nettement moins sensibles à l'imatinib que les GIST mutés. Une amplification du gène (non muté, situé sur le chromosome 15q25) et une sur-expression du récepteur avaient été mis 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). ASCO 08, Godwin et al, abstract 1057). Par une méthode quantitative et comparative simple effectuée sur 117 blocs de paraffine de GIST (tous types), les GIST WT ont un niveau d'expression de l'IGF1R en moyenne 10 à 15 fois supérieur par rapport aux GIST mutés (Corless et al, abstract 10506) même s'il existe au sein même des GIST WT des différences de niveau d'expression de l'IGF1R. L'expression d'IGF1R n'est ni liée à une mutation du gène IGF1R ni à son amplification. Dans les GIST mutés (KIT/PDGFR) l'expression d'IGF1R pourrait être corrélée à la sensibilité à l'imatinib : plus de réponse complète/partielle en cas de faible expression, plus de stabilisation/progression en cas d'expression élevée (Corless, communication orale personnelle). Les jeunes patients atteints de GIST (presque toujours WT) sur-expriment fortement l'IGF1R, ce qui a été confirmé par une autre équipe (Pantaleo et al, abstract 10562). L'inhibition de la voie IGF1R, entraîne une apoptose

cellulaire via la voie AKT et MapKinase aussi bien dans les lignées cellulaires de GIST sensibles ou résistantes à l'imatinib. Les premières études testant un inhibiteur IGF1R dans les GIST WT vont débiter prochainement (étude SARC-015 notamment avec l'anticorps de Roche).

- **Le statut mutationnel** des GIST localisés semble différer quelque peu de nos connaissances issues des analyses génétiques effectuées en situation métastatique. 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), et que les patients qui bénéficient de l'imatinib en situation métastatique ne soient pas forcément les mêmes qu'en situation préventive. 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 ? Les trois études adjuvantes toutes closes aux inclusions (ACOSOG, EORTC et germano-scandinave) avec analyse mutationnelle comme étude ancillaire, répondront certainement à cette question dans les mois ou années à venir. **Le programme MolecGIST** initié et présenté par J.F Emile (abstract 10535) portant sur l'analyse moléculaire de 843 GIST diagnostiqués sur 2 ans en France répond à plusieurs questions : 1) les GIST gastriques et intestinales (intestin grêle) sont de plus petites tailles que les autres au moment du diagnostic ; 2) 1/3 des GIST gastriques vs 2/3 des GIST de l'intestin grêle correspondent à des GIST de haut risque et de risque intermédiaire de rechute selon la classification de Miettinen et correspondent donc aux patients (44% de l'ensemble des GIST analysés) qui bénéficient aujourd'hui de l'extension de l'AMM récente (imatinib pendant un an en situation adjuvante), 3) les GIST gastriques expriment dans 84% des cas le CD34 (de rôle inconnu) contre 41% pour les GIST de l'intestin grêle (facteurs de bon pronostic ?), 4) 91% des GIST expriment kit, 5) Une mutation du gène PDGFR au niveau de l'exon 18 est retrouvé dans plus de 10% des cas des GIST analysés (classiquement 5% en situation métastatique, $p < 0.0001$) et non retrouvée exclusivement dans les GIST gastriques, 6) une mutation de l'exon 9 de kit est retrouvé dans moins de 5% des cas (classiquement 10% en situation métastatique, $p < 0.0001$) et jamais retrouvée au niveau de l'estomac. Rappelons que les GIST localisés gastriques présentant une mutation du gène PDGFR (exon 18 très largement majoritaire) sont de meilleur pronostic que les GIST gastrique présentant une mutation de l'exon 11 de kit (DeMatteo, cancer 2007 et ASCO 08 Braggio et al, abstract 10561) et pourrait donc ne pas bénéficier de l'imatinib en situation adjuvante (plus de GIST de faible risque de rechute dans les GIST PDGFR mutés et insensibilité in vitro à l'imatinib des GIST mutés au niveau de l'exon 18). A suivre.

3. En situation néo-adjuvante plusieurs communications ont été rapportées cette année aussi bien sur le plan clinique, biologique ou radiologique :

- Plusieurs équipes allemandes ont rapporté leur expérience dans ce domaine qui concerne l'intérêt de **diminuer l'importance du geste chirurgical** en administrant de l'imatinib en pré-opératoire (Hohenberger et al, abstract 10550) : administré à la dose de 400 mg (et non pas 600 mg comme dans les études pionnières américaines) par jour pendant 6 mois chez 36 patients présentant un GIST localement avancé (médiane 10 cm) préférentiellement situés au niveau des sphincters (5 oesophages et 9 rectums pour 17 estomacs et deux duodénums), une chirurgie radicale a pu être effectuée chez 28 patients, deux patients étant décédés avant l'acte opératoire de cause non liée à la maladie et un patient ayant du être opéré prématurément dans un contexte de rupture tumorale. Un down-staging chirurgical a pu être effectué chez 84% des patients. Une réponse histologique majeure a été observée chez 43% (une seule réponse histologique complète) des patients opérés. Après un follow-up médian de 22 mois, seules 2 rechutes locales sont à déplorer à 31 et 44 mois. Le rôle de l'imatinib en préopératoire est indiscutable dans les GIST localisés de l'oesophage et du rectum à partir du moment où la fonction sphinctérienne est menacée.
- Un des avantages d'administrer de l'imatinib en situation néo-adjuvante est de pouvoir aussi récupérer du matériel biologique avant et après le traitement d'induction (biopsies initiales et pièce opératoire) pour mieux **comprendre les mécanismes biomoléculaires** qui sous-tendent la sensibilité/résistance des GIST à l'imatinib. C'était l'objet d'une étude ancillaire autour de l'essai S-0132 du RTOG (Rink et al, abstract 10533) portant sur 52 patients ayant reçu de l'imatinib pendant 8 à 12 semaines. Trente-huit gènes ont été retrouvés initialement sous-exprimés par DNA microarray chez des patients répondeurs à l'imatinib (RECIST). Environ 50% de ces gènes concernent des facteurs transcriptionnels situés pour la majorité d'entre eux sur le chromosome 19p. La modulation in vitro de ces gènes confère aux lignées cellulaires une grande sensibilité à l'imatinib et leur détection in vivo pourrait ainsi représenter un marqueur prédictif précoce de sensibilité à l'imatinib.
- Autour de cette même étude du groupe RTOG, une **évaluation radiologique** par PET-scan des patients sous imatinib était effectuée à l'inclusion, au J7 et avant le geste chirurgical. De façon non surprenante l'activité glycolytique des GIST décroît dans le temps et au moment de l'acte opératoire 3 pts étaient en réponse complète métabolique, 33 en réponse partielle métabolique et 4 en « stabilisation métabolique ». Les GIST exprimant initialement fortement en immuno-histochimie le GLUT4

auraient des meilleures réponses que les autres. Les auteurs comparent malheureusement ces réponses « fonctionnelles » à celles observées sur une imagerie « conventionnelle » avec de façon non surprenante 2 réponses partielles, 36 stabilisations et une progression selon les critères RECIST. En situation néo-adjuvante dont l'objectif est d'opérer in fine tous les patients, l'absence de progression RECIST est une réponse et il est regrettable que nos collègues US comparent systématiquement les critères de réponses biologiques (PET) aux critères radiologiques cliniques (scanner) qui n'évaluent absolument pas le même type de réponse. A noter que des réponses métaboliques rapides sont autant observées dans les GIST WT que dans les GIST mutés au niveau de l'exon 11 (Van Den Abbeele, abstract 10552).

- Les patients présentant un **GIST localement avancé inopérable** pouvait être inclus dans l'étude BFR14. Sur les 434 patients inclus de juin 2002 à mai 2009, 25 patients présentaient ces caractéristiques (pas de diffusion métastatique sur l'imagerie conventionnelle initiale). Après un temps médian d'administration de l'imatinib de 7 mois, 9 patients ont pu bénéficier d'une exérèse radicale de leur tumeur primitive. Leur devenir est significativement meilleur (PFS médiane de 29 mois) que les patients non opérés (13 mois). Il est vraisemblable que ces patients bénéficient plus de cette chirurgie « adjuvante » que les patients d'emblée métastatique où l'apport de la chirurgie des lésions résiduelles n'est toujours pas démontré, ne serait-ce par l'importance du volume tumoral initial qui contribue au développement rapide de clones tumoraux cellulaires résistants à l'imatinib (Cassier et al, abstract 10551).

3. L'étude BFR14 est d'ailleurs toujours aussi florissante en enseignements. Elle a été une nouvelle fois élue à l'honneur à l'ASCO (sixième année consécutive, certainement pas la dernière, avec une communication orale et deux posters) :

- Une question fondamentale posée indirectement par cette étude est l'incidence et le délai d'obtention d'une **résistance secondaire à l'imatinib** dans les 2 bras thérapeutiques (première progression dans le bras poursuite, seconde dans le bras arrêt). Cette étude, close depuis le 1^{er} mai 2009 a inclus 434 patients et a randomisé 58 patients non progressifs après un an et 50 après 3 ans d'imatinib. Les résultats déléatoires sur la PFS de l'arrêt de l'imatinib ont été rapportés l'année dernière (ASCO 08, Perol et al, abstract 10566, Adenis et al, abstract 10522) et réactualisés cette année (Duffaud et al, abstract 10508). De façon remarquable, la reprise de l'imatinib chez les patients ayant re-progressé dans les bras « arrêt » permet un nouveau contrôle tumoral dans 93% des cas chez les patients randomisés à un an et dans 100% des cas chez les patients randomisés à 3 ans. L'arrêt de l'imatinib n'influence pas négativement la survie des patients ;

- **L'incidence des résistances secondaires** décroît avec le temps (Duffaud et al, abstract 10508) : deux ans après la randomisation après une année d'imatinib, la PFS est aux alentours de 60% dans les 2 bras thérapeutiques, alors qu'elle est de 80% deux ans après la randomisation à 3 ans. Les patients non progressifs après trois années d'imatinib sont donc toujours excessivement sensibles au traitement (100% de nouveau contrôle tumoral chez les patients ayant réévalué à l'arrêt l'imatinib) et ils ont globalement 80% de probabilité d'être répondeurs deux années plus tard (soit 5 ans après la mise en route du glivec®). Il n'y a que deux décès enregistrés sur les 50 patients randomisés à 3 ans (après une médiane de follow-up de 28 mois post randomisation). Les patients non progressifs 5 ans après leur inclusion dans le protocole BFR14 (non précédemment randomisés à un ou trois ans) sont actuellement randomisés entre arrêt et poursuite. Les inclusions se poursuivent (17 patients randomisés à ce jour) et les résultats seront vraisemblablement connus pour l'ASCO 2010)

- Les résultats du BFR14 fournissent des informations capitales qui pourraient s'appliquer aisément aux **situations adjuvantes** notamment dans les GIST à haut risque de récurrence, avec des métastases infra-cliniques au diagnostic (50% de reprise évolutive dans les 18 mois qui suivent l'acte opératoire) : 1) Les futurs patients recevant une année d'imatinib (désormais le standard aux US et en Europe) peuvent être retraités selon les mêmes modalités thérapeutiques en cas de rechute ultérieure, ce qui semble être le cas dans un pourcentage non négligeable de cas, si l'on tient compte de la courbe de survie sans récurrence des patients ayant un GIST de plus de 10 cm ayant reçu une année d'imatinib (DeMatteo, Lancet mars 09) ; 2) les futurs patients recevant trois années d'imatinib (possible standard thérapeutique en 2010 après l'analyse des résultats de l'étude germano-scandinave comparant un à trois ans de glivec®) et qui rechuteront garderont a priori une sensibilité remarquable à ce traitement ; 3) le délai d'obtention de la résistance secondaire est devenu le critère principal (et non plus la survie globale) de l'étude adjuvante de l'EORTC (904 patients inclus), l'amendement du protocole s'officialisant dans les jours qui viennent après avoir été annoncé dans l'éducation session du premier jour consacré aux traitements adjuvants dans les GIST et les sarcomes des tissus mous. Les résultats de cette étude seront donc communiqués plus tôt que 2015 ou 2016 prévu initialement.

- Il était aussi intéressant d'évaluer le devenir des patients randomisés dans les bras « arrêt » en fonction de leur **statut tumoral au moment de la randomisation** : comment se comportent les patients obtenant une réponse complète/réponse partielle majeure (résidu tumoral de moins de 10 mm) sous imatinib seule, ou par l'association imatinib/chirurgie des lésions résiduelles par rapport aux autres situations tumorales lorsque l'imatinib est

arrêté ? Tous les patients sauf deux (36/38) non en réponse majeure après un an ou trois ans d'imatinib ont re-progressé après un délai moyen de 5.5 mois (même cinétique de re-progression pour les randomisations à 1 et 3 ans. De façon très intéressante, certains patients en réponse majeure n'ont toujours pas re-progressé (4 sur 20) et en cas de nouvelle progression, le délai moyen de reprise évolutive est de 1 an (10 mois pour la randomisation à 1 an et 14 mois à 3 ans (Chevreau et al, abstract 10549). Ces résultats suggèrent une nouvelle fois l'importance d'essayer d'obtenir une réponse complète en situation métastatique soit par l'imatinib seule (ASCO 08, Cioffi et al, abstract 10550) soit par l'association imatinib suivi de chirurgie des lésions résiduelles (ASCO 08, Stoeckle et al, abstract 10549). Certains patients, même minoritaires, pourraient-ils « guérir » de leur GIST avancés ? Les résultats de l'actuelle randomisation après 5 ans d'imatinib sont urgemment attendus.

4. 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 rapportées par G Demetri dans un article récent, les patients présentant une concentration plasmatique faible (inférieur à 1000 ng/ml) après un mois de traitement répondent moins bien (en réponse complète et partielle) et moins longtemps que les autres. Cette différence s'accroît encore plus si l'on analyse que les exons 11 (ASCO 08, Von Mehren et al, abstract 4523). Des dosages plasmatiques à grande échelle sont actuellement effectués dans le cadre de l'étude BFR14 pour valider ces résultats (connus vraisemblablement l'année prochaine). Une étude coordonnée par le SARC éventuellement intergroupe (dont le GSF) va être débutée dans les mois qui viennent posant la question de l'impact de l'augmentation des doses d'imatinib sur le devenir des patients en cas de taux résiduel inférieur à 1000 ng/ml à la fin du premier mois de traitement par imatinib (400 mg/jour). Rappelons que les prélèvements doivent être effectués 20 à 24 heures après la dernière prise du comprimé). Les résultats pharmacocinétiques seront couplés au statut mutationnel du GIST et à la réponse tumorale (imagerie fonctionnelle et conventionnelle). Vers un traitement individualisé ?

5. Y a-t-il de la place pour tester en première ligne de traitement en situation tumoral avancé (GIST localement avancés et/ou métastatiques) des inhibiteurs tyrosines kinases autres que l'imatinib, malgré son efficacité remarquable ? Le dasatinib est actuellement à l'étude dans une un essai coordonné par le SAKK et les résultats seront vraisemblablement connus l'année prochaine. Une réactualisation des résultats de la phase II sur le masitinib a été rapportée cette année. **Le masitinib (AB1010, ABscience)** est un inhibiteur tyrosine kinase de 3^{ème} génération plus actif in vitro que l'imatinib sur KIT et PDGFR et agissant en outre sur la voie Lyn/Fak impliquée dans le processus métastatique. Trente patients ont été inclus dans 5

centres français de Juin 05 à avril 07. Après un recul moyen de 34 mois, les résultats se comparent en tout points favorablement à l'imatinib non seulement en termes de réponse RECIST (53% de RP, 40% de maladie stabilisée et 3% de PD comme meilleure réponse dans le temps) et de réponse métabolique (86% de réponse à 2 mois), mais également en terme de survie sans progression (médiane de PFS : 44 mois). A noté une stabilisation prolongée de 30 mois dans un GIST avec la mutation D842V de l'exon 18 du PDGFRa, mutation classiquement résistante à l'imatinib. Cette PFS prolongée pourrait être expliquée en partie par un nombre élevé de patients ayant un GIST avec une mutation de l'exon 11 de kit (75% des cas analysés à ce jour) mais également par un traitement « individualisé » puisque la dose du masitinib est adaptée au poids du patient, ce qui n'est pas le cas actuellement avec l'imatinib. Les toxicités rencontrées avec le masitinib sont similaires à celles observées avec l'imatinib avec toutefois une incidence plus élevée des toxicités cutanées et des douleurs abdominales (Le Cesne et al, abstract 10507). Ces résultats encourageants ont tout naturellement conduit ABScience à proposer une étude de phase III randomisée comparant, en première ligne de traitement le masitinib (7.5 mg/kg) versus imatinib (400 mg). Cette étude multicentrique a débuté dans plusieurs centres européens.

6. Dans la guerre des inhibiteurs tyrosines kinases possiblement efficaces au-delà de la première ligne thérapeutique, seul **le sunitinib (sunitinib malate, Sutent®, Pfizer)** a obtenu actuellement une AMM en 2006 dans les GIST réfractaires/résistants/intolérants à l'imatinib. Si aucune communication n'a porté sur le sunitinib cette année dans les GIST (en dehors d'un éventuel hypogonadisme pouvant expliquer l'asthénie induite par ce dernier, cf plus loin), qu'en est-il des autres «ib » ?

- **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). Aucune communication n'a également été rapportée cette année à l'ASCO. 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) et ayant inclus plus de 260 patients sont attendus en fin d'année et seront vraisemblablement rapportés l'année prochaine. Parallèlement, les études de première ligne comparant, en phase III randomisée, le nilotinib (800 mg/j) à l'imatinib (400 mg ou 800 mg/j si exon 9) ont déjà débuté dans certains centres (360 patients prévus, hypothèse de supériorité du nilotinib)

- **Le sorafenib (nexavar, Bayer)**, pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFR, VEGFR et des sérines/thréonine kinases (RAS/RAF/MEK/ERK) a été par contre particulièrement à l'honneur cette année. Testé en 4^{ème} ligne de traitement (après imatinib, sunitinib et

nilotinib) hors protocole (étude rétrospective), chez 32 patients, une amélioration de la symptomatologie clinique et de l'état général a été observée chez la moitié des patients (médiane d'exposition au traitement de 4 mois) et une réponse partielle chez 20% des patients. La médiane de survie sans récurrence est de 20 semaines (4 à 5 mois) et la médiane de survie de 42 semaines résultats non négligeables en 4^{ème} ligne de traitement (Reichardt et al, abstract 10564). A noter que l'asthénie secondaire au sorafenib chez l'homme pourrait être expliquée par la survenue sous traitement d'un hypogonadisme (diminution de la testostéronémie +/- associée à une élévation de LH/FSH (Wolter et al, abstract 3565). Si le sorafenib semble aussi efficace in vitro (lignées cellulaires de GIST connues pour leur sensibilité/résistance aux anti-tyrosines kinases) que le sunitinib dans les GIST présentant des mutations de l'exon 9 de kit ou des mutations situées au niveau de la poche ATP de kit (exons proximaux 13 et 14 de la zone catalytique du récepteur), il semble supérieur à ce dernier dans les GIST présentant des mutations situées au niveau de la zone catalytique distale de kit (exons 17 à 18). La survenue de nouvelles mutations impliquant ces exons (exons 13 à 18) expliquent en grande partie les résistances secondaires observées sous imatinib puis sous sunitinib. Le sorafenib pourrait donc devenir le traitement de 2^{ème} ligne de choix si le statut mutationnel de la résistance était connu (2^{èmes} mutations au niveau des exons 17 et 18 du récepteur (Heinrich et al, abstract 10500, communication orale présentée par J. Fletcher dans une séance scientifique annexe) ;

- **l'IPI504 (Infinity Pharmaceuticals, Cambridge, US)** est un dérivé de la 17-AAG inhibant la protéine Heat Shock Protein 90. In vitro cette drogue est particulièrement active sur les lignées cellulaires transfectées par des mutations résistantes connues aux TKI. Confirmation de son activité sur les lignées résistantes à l'imatinib (mutation de l'exon 13) implantées chez la souris nude (Schoffski et al, abstract 10534). Des résultats prometteurs de la phase I-II chez l'homme avait été rapportée l'année dernière (ASCO 08, Wagner et al, abstract 10503) aussi bien en termes de tolérance et d'efficacité. Malheureusement l'étude de phase III comparant l'IPI504 à un placebo après échec de l'imatinib/sunitinib a dû être prématurément interrompue en raison d'un nombre de décès inattendu (10%) dans un tableau de défaillance poly-viscérale. Des analyses sont en cours pour mieux comprendre ces toxicités (résultats rapportés dans un symposium privé). A noter dans la phase I initiale une réponse partielle inattendue elle aussi dans un liposarcome différencié qui laisse entrevoir de futures études de phase II dans ce sous-type histologiques (projet en cours d'élaboration avec modifications des doses).

- **La périfosine** inhibe la voie AKT, donc possiblement la voie intra cellulaire de kit. Quarante et un patients progressant sous imatinib ont été inclus dans une phase II randomisée testant deux doses de périfosine (100 vs 900 mg) associée à la poursuite de

l'imatinib (Conley et al, abstract 10563). Seules 4 réponses Choi (0 selon les critères RECIST) ont été observées, toutes dans les GIST WT. Compte-tenu de ces résultats et avec une toxicité non négligeable (20% d'asthénie de grade 3), il n'est pas certain que cette drogue ait un avenir dans les GIST

- **Le sirolimus** (inhibiteur m-TOR) pourrait avoir une certaine efficacité dans les GIST présentant la mutation D842V du récepteur PDGF qui engendre une résistance primaire à l'imatinib : en combinaison avec ce dernier ou avec le PKC412, 3 patients ont clairement bénéficié de l'association (1 PR et 2 SD), un patient ayant même pu être secondairement opéré (Piovesan et al, abstract 10565).

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

1) Une communication se voulant quelque peu alarmiste sur une toxicité médullaire éventuelle de l'imatinib chez 49 patients suivis pour un GIST avancé et qui ont fait l'objet de biopsies ostéo-médullaires pendant le traitement par imatinib, que les patients aient développé une toxicité hématologique ou pas (Spadaro et al, abstract 10532) : 8 prélèvements médullaires se sont avérés anormaux avec une trisomie 8 observée chez 7 d'entre eux, sans aucun retentissement clinique chez 4 d'entre eux. Les trois autres patients ont développé un syndrome myélodysplasique (2 patients) et même une AREB avec une monosomie du 7 puis une transformation en leucémie aigue myéloblastique. Pendant la discussion de ce poster, il a été clairement recommandé de ne pas imposer de façon systématique un suivi médullaire particulier chez tous les patients traités par imatinib.

2) La survie globale des patients après progression sous imatinib est liée au temps jusqu'à progression sous imatinib, augmenté en cas de survie sans progression, diminué dans le cas contraire (Van Glabbeke et al, abstract 10536). La survenue d'une progression mixte (nouvelles lésions alors que les autres lésions sont encore sensibles à l'imatinib) et représentant 12% de l'ensemble des progressions) se voit plus souvent dans les GIST muté au niveau de l'exon 11 et se rencontre donc plus tardivement que les autres types de progression, avec une survie après progression également allongée

3) L'association GIST-autre cancer n'est pas si anodine si l'on en croit l'étude rétrospective du MDAnderson de Houston qui rapporte 154 (20%) cas sur une population de 783 GIST. Ces patients sont généralement plus âgés que les autres, ils font préférentiellement un cancer de la prostate et du sein avant le diagnostic du GIST et plutôt

un cancer du poumon et du rein après le diagnostic. Ils ne vont pas forcément moins bien que les autres, sauf pour ceux qui développent 2 cancers en plus du GIST (Pandurengan et al, abstract 10567). Six cas d'association fibromatose (kit négatif)/GIST (kit positif) ont également été rapportés, la majorité d'entre eux ayant développé une fibromatose (toutes sur la paroi abdominale ou intra-abdominale) au décours du diagnostic de GIST, certaines se développant sur les cicatrices abdominales secondaires à la chirurgie initiale du GIST (comme on peut le voir relativement souvent dans les fibromatoses en général) (Dumont et al, abstract 10568)

4) L'expression immunohistochimique de la PKC theta peut aider au diagnostic de GIST dans les 5% de GIST kit négatifs : 63% des GIST négatifs expriment ce marqueur (87% des GIST kit positifs) (Braggio et al, abstract 10561). Le problème est qu'il ne s'agit pas d'un marqueur spécifique des GIST puisque 23% des tumeurs non GIST testées l'expriment également quoique à un niveau inférieur. Le CD34 est exprimé dans environ 2/3 des GIST kit négatifs (comme dans les GIST kit positifs). Dans un tiers des cas l'absence d'expression de kit est due à une mutation de PDGFRa.

7. 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. L'imatinib a obtenu son AMM dans le DFSP à la dose de 800 mg aux Etats-Unis en 2007, raison pour laquelle les deux études alors en cours d'inclusion ont été poolées et rapportées cette année (Schuetze et al, abstract 10520) : l'étude du SWOG (8 patients traités à 400 mg/j) et l'étude de l'EORTC (16 patients traités à 800 mg) : le taux de réponse objective est de 46%, seuls 4 patients n'ont jamais bénéficié de l'imatinib. Le temps médian jusqu'à progression est de 1.7 ans, il n'existe pas de différence entre les deux doses d'imatinib et les formes plus agressives des DFSP (fibrosarcomes) sont également sensibles à l'imatinib quoique sur

une durée moins longue que dans les DFSP, confirmant ce qui avait été rapporté l'année dernière (ASCO 08, Gronchi et al, abstract 10593). A noter que des formes multicentriques de DFSP (translocations confirmées par FISH) ont été retrouvées chez des patients présentant un déficit immunitaire en adénosine déaminase (Kesserwan et al, abstract 10570)

2. Les fibromatoses agressives/tumeurs desmoides

Le groupe Sarcome Français a réactualisé les datas de l'étude de phase II (étude Desminib) testant l'imatinib (400 mg) chez 40 patients présentant une fibromatose évolutive (critère d'inclusion indispensable) : après un an d'imatinib 66% des patients étaient non évolutifs. Avec un follow-up médian de 34 mois, la survie sans progression à 2 ans est de 55% et la survie globale à 2 ans de 95% (deux décès dans des fibromatoses abdominales, toujours de plus mauvais pronostic (Dufresne et al, abstract 10518). A noter l'absence de plateau dans la courbe de survie sans progression, expliqué en grande partie aux caractéristiques relativement défavorable de la population inclus dans cette étude (progressif à l'inclusion, multi-prétraités). Il n'existe toujours que peu d'explications biologiques rationnelles pour expliquer l'efficacité de l'imatinib dans les fibromatoses agressives : quelques mutations de kit au niveau de l'exon 10, expression de PDGFRa et PDGFRb. Aucune des caractéristiques biologiques n'a été retrouvée corrélé au devenir des patients sous imatinib, comme d'ailleurs dans l'étude américaine déjà publiée. A suivre (méta-analyse des deux études ?)

II- Sarcomes des tissus mous (STM)

L'ASCO 2009 a été également un bon cru dans le domaine des sarcomes des tissus mous (STM). 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 2009?

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 STM de haut grade de malignité avait été présentée il y deux ans (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.

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) avait été présentée l'année dernière afin de déterminer quels sous-groupes de patients bénéficient le plus ou le moins d'une chimiothérapie adjuvante (ASCO 08, Le Cesne et al, abstract 10525) : La qualité de la résection, l'âge et le sexe avaient été retrouvés comme 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). La chimiothérapie adjuvante ne modifie pas la survie globale des patients opérés de façon optimale (exérèse R0) même dans les STM de grade 3. La chimiothérapie adjuvante améliore la survie sans récurrence des patients ayant plus de 30 ans (qui présentent significativement plus de synoviosarcomes) d'après une nouvelle analyse rétrospective sur ces deux études mais cette fois ci stratifiée sur l'âge (+/- 30 ans) (Kasper et al, abstract 10573)

Nouveau son de cloche cette année à l'ASCO et de nouveau par le Groupe Sarcome Français mais plutôt en faveur de la chimiothérapie adjuvante (toujours à base

d'anthracyclines) pour les STM de grade 3 réséqués (Italiano et al, abstract 10504) : 1513 patients issus de la data base de Bordeaux (GSF-GETO) ont fait l'objet d'une étude rétrospective très bien conduite et exhaustive. Une chimiothérapie adjuvante a été proposée à 28% de ces patients (radiothérapie dans 61% des cas) : la chimiothérapie adjuvante diminue significativement le risque métastatique ($p=0.01$) et améliore significativement la survie ($p=0.0002$) des patients opérés d'un STM de grade 3 (pas d'impact pour les sarcomes de grade 2). A noter que les patients qui recevaient une chimiothérapie présentaient significativement plus de grade 3 (61% contre 41% dans la population générale de l'étude), étaient plus jeunes (60% vs 46%), présentaient plus de tumeurs avec des envahissements locorégionaux et plus de sous-types histologiques plus chimiosensibles comme les synoviosarcomes ou sarcomes non classés. Il n'en reste pas moins que le paramètre chimiothérapie adjuvante reste un facteur pronostic favorable indépendant pour la survie globale pour les patients ayant un sarcome de grade 3. Un bémol à cette étude, l'absence de détail concernant la qualité de l'exérèse initiale qui, comme décrit précédemment semble être un facteur prédictif essentiel concernant l'impact de la chimiothérapie adjuvante, positif en cas d'exérèse R1, sans effet en cas d'exérèse optimale R0. Il serait donc souhaitable et utile de corréler le paramètre chimiothérapie au paramètre qualité de l'exérèse initiale dans le sous-groupe des patients ayant un STM de grade 3.

Rappelons que les sous-types histologiques comme le synoviosarcome (plus fréquents donc chez les jeunes patients) ne semblent pas plus bénéficier de la chimiothérapie que les autres dans les études randomisées de l'EORTC. Confirmation cette année sur une série rétrospective portant sur 108 patients canadiens présentant un synoviosarcome localisé (Gupta et al, abstract 10584) : une chimiothérapie adjuvante (ou néoadjuvante) est administré bien plus fréquemment chez les enfants (87%) que chez les adultes (17%) mais les incidences des rechutes sont identiques dans les 2 groupes de patients : 31% pour ceux qui ont reçu une chimiothérapie, 29% pour ceux qui n'en ont pas reçu (même si l'on ne considère que les tumeurs de plus de 5 cm). La survie sans récurrence et la survie globale sont par ailleurs identiques en tout point entre la population pédiatrique et celle adulte. Il s'agit certainement d'une tumeur plus chimiosensible que les autres (plus de grade 3) 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. Ces mêmes constatations avaient été déjà rapportées l'année dernière. ASCO 08, (Palmerini et al, abstract 10506 et Italiano et al, abstract 10527)

L'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (à bases d'anthracyclines et d'ifosfamide) doit désormais être discuté au cas par cas dans des comités pluridisciplinaires. Si elle semble requise en cas d'exérèse R1 (surtout chez les hommes), elle est optionnelle chez les patients de plus de 30 ou 40 ans et dans tous les grades 3, et 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 (R0 indispensable) qu'en situation adjuvante à tout le monde. Son rôle dans les synoviosarcomes « pédiatriques » doit être clarifié (étude GSF en cours et Conticanet). L'ère d'un traitement adjuvant « à la carte », avec des drogues spécifiques pour des sous-types histologiques spécifiques, est ouverte.

A noter que la surveillance simple après exérèse (surtout si R0) d'un STM localisé semble être aussi efficace (et moins chère !) qu'une surveillance par IRM régulière qui ne détecte que 2 récidives asymptomatiques sur les 11 rechutes de cette série avec même 11 faux positifs (ferron et al, abstract 10582). Vers une étude randomisée entre surveillance simple et IRM pour détecter les rechutes locales et vers une étude randomisée entre surveillance radiologique simple (Rx standard) et scanner thoracique pour détecter les rechutes métastatiques pulmonaires ?

2) Chimiothérapie néoadjuvante :

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'ASCO 07 (Issels et al, abstract 10009). Ces mêmes auteurs démontrent cette année la faisabilité d'une telle approche en 2^{ème} ligne de chimiothérapie (protocole ICE), que les patients aient déjà reçu ou pas une hyperthermie locorégionale lors du premier épisode tumoral (Nickenig et al, abstract 10581). A noter cependant 3 décès toxiques (sur 49 patients) pour un taux de réponses objectives de 26% (comme en première ligne). L'impact d'une telle approche sur la survie globale reste encore à être démontré. Il s'agit plus d'un traitement locorégional visant à optimiser le contrôle local comme l'est la perfusion isolée de membre. A suivre

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.

La réponse histologique semble représenter un meilleur critère de chimiosensibilité que la réponse clinique puisqu'elle n'est pas corrélée à la réponse radiologique. L'année dernière le PET-scan semblait représenter un outil radiologique prédictif de la réponse ou plutôt de la non-réponse à une chimiothérapie d'induction. Effectué précocement un mois après le début de la chimiothérapie les répondeurs « histologiques (> à 95% de nécrose) avaient une réponse métabolique supérieure aux non répondeurs (Benz et al, abstract 10528). Confirmation cette année du rôle potentiel du PET-scan par rapport à l'imagerie

conventionnelle pour détecter précocement une réponse histologique (PET effectué à un mois et juste avant la chirurgie) : une diminution d'au moins 40% de la SUV initiale est corrélée avec une bonne réponse (>90% de nécrose) histologique (Cheng et al, abstract 10583). Pas d'indication par contre du PET lors du bilan initial pour détecter des micrométastases par rapport à un scanner conventionnel (Roberge et al, abstract 10531).

3) Chimiothérapie en situation avancée:

■ Nouvelle drogues/thérapeutiques ciblées

1. Le denosumab (Amgen)

Le scoop de l'ASCO 2008 dans les tumeurs conjonctives, le rôle du denosumab sur les tumeurs à cellules géantes (TCG) osseuses localement avancées ou récidivantes (ASCO 08, Thomas et al, abstract 10500) a été confirmé en 2009 par le même auteur mais sur une série plus importante de TCGs (Thomas et al, abstract 10510). 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 nouveau de commentaires : 20 réponses histologiques complètes (disparition complète des cellules géantes) sur 20 patients opérés, 10 réponses radiologiques sur 15 patients non opérés : diminution de la destruction osseuse, reformation d'une structure osseuse normale (surtout si les cellules géantes se trouvent au contact d'une structure ostéoïde), réponse métabolique au PET...Une étude de phase II mondiale est actuellement en cours, possiblement d'enregistrement directe, avec le même schéma thérapeutique dans les TCGs récidivantes ou localement avancées nécessitant un geste chirurgical mutilant. Il s'agit de la première étude mondiale testant une drogue dans un sous-type histologique rare de tumeur conjonctive.

2. Les anti-IGFR1

Autre scoop de l'ASCO 08, le rôle des anti-IGFR1 dans les sarcomes osseux et possiblement des tissus mous (ASCO 08, Olmos et al, abstract 10501). La voie IGF1R est non seulement activée dans les GIST wild type (voire chapitre sur les GIST) 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 IGF1R qui demeure « allumée » de façon continue. Pas moins de 6 laboratoires pharmaceutiques développent des anticorps humanisés de l'IGF1R. Les études sont actuellement en cours, dont l'étude SARC011 (anti-IGF1R de Roche, 9 mg/kg/sem IV) qui est certainement la

plus avancée avec plus de 250 patients inclus à ce jour (ouverte également dans plusieurs pays européens). Des réponses spectaculaires ont été montrées dans la première communication orale de la session sarcome...mais c'est tout ! Même si certaines réponses sont impressionnantes dans certains sarcomes d'Ewing métastatiques lourdement prétraités, rhabdomyosarcome de l'enfant, synoviosarcome et même ostéosarcome, il est regrettable que des communications orales soient sélectionnées à l'oral sur des résultats préliminaires, sans aucune notion de toxicité, de survie ou tout simplement d'état des lieux de l'étude, quoique annoncé dans l'abstract de janvier (updated datas will be presented) (Patel et al, abstract 10503). On voudrait « tuer » un concept thérapeutique que l'on ne s'y prendrait pas mieux ! La communauté scientifique attend ainsi pour l'année prochaine des résultats qui approchent les 100% de réponse objective, ce qui est bien entendu loin d'être le cas, y compris dans le sarcome d'Ewing. Rendez vous pour l'année prochaine....

3. Le cediranib

Puissant antagoniste sélectif de la voie VEGF (anti-VEGF1, 2 et 3) et de KIT, le cediranib a été testé (45 mg/j) chez 7 patients atteints de sarcome alvéolaire des parties molles (ASTS), entité sous-tendue par une translocation spécifique (X-17), par une chimiorésistance initiale bien connue, par son caractère d'emblée métastatique ou tardif et par sa sensibilité déjà connue aux anti-VEGF (ASCO 08, Stacchiotti et al, abstract 10592). Bien que rapportés sur 7 patients, l'abstract a fait l'objet d'un rappel lors des séances « highlights » de l'ASCO du jour d'après : 7 réductions volumétriques tumorales dont 5 réponses RECIST objectives et 2 réponses mineures. Très bien supporté avec juste quelques effets VEGF-like de grade 1-2 (céphalées, diarrhées, mucites, hypertension, fatigue) ces résultats spectaculaires montrent que : 1) ce sont dans les tumeurs rares chimiorésistantes que les thérapeutiques ciblées excellent, 2) ce sont dans les sarcomes des tissus mous à génétique simple (translocation chromosomique spécifique) que les avancées thérapeutiques sont les plus attendues et 3) les sarcomes alvéolaires représentent une entité particulièrement sensible aux inhibiteurs de la voie VEGF. A noter que 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 par ailleurs les mêmes caractéristiques génétiques d'une forme de carcinome rénal pédiatrique.

4. La réolysine

La réolysine est un réovirus inactivé qui possède une activité anti-tumorale in vitro sur des lignées cellulaires de sarcome dépendantes de la voie Ras. Une étude de phase II a été conduite chez 43 patients présentant des sarcomes métastatiques (première chez l'homme)

multi-prétraités. L'injection se fait par voie veineuse tous les mois. Pas de toxicité majeure, quelques stabilisations prolongées mais pas de réponses objectives (Mita et al, abstract 10524).

5. L'imatinib (Glivec®, Novartis) :

Voir résumé sur les GIST

6. Le bevacizumab (avastin®, Roche)

Administré chez 27 patients évaluable atteints d'angiosarcome métastatique (de toute origine) prétraité, à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, le bevacuzimab semble avoir une activité, quoique faible, dans ce sous-type histologique dans lequel il est tentant de tester des anti-VEGF (Agulnik et al, abstract 10522). Le taux de réponse objective est de 15% avec toutefois 63% de maladie stabilisée pour des toxicités similaires rencontrées dans d'autres domaines de la Cancérologie avec l'avastin®. La PFS médiane est de 3 mois et la PFS à 6 mois est de 18% Son association avec le taxol hebdomadaire devrait être testée, compte-tenu des résultats toujours aussi remarquable de ce dernier dans les angiosarcomes, notamment dans les angiosarcomes secondaires (radiothérapie antérieure) avec 75% de contrôle tumoral (Pink et al, abstract 10578).

7. La trabectedine (Yondelis®, Pharmamar)

Cinq communications ont été rapportées cette année sur le Yondelis® qui a obtenu son AMM dans les STM métastatiques en septembre 2007 après échec d'une chimiothérapie à bases d'anthracyclines et d'ifosfamide :

- L'étude « pivotale » qui a servi à l'enregistrement du yondelis® a enfin été rapporté à l'oral cette année à l'ASCO avec une réactualisation des résultats (Demetri et al, abstract 10509 mais présenté par le Dr Chawla). Rappelons que cette étude comparait en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement deux modalités d'administration du Yondelis® dans les léiomyosarcomes et liposarcomes : administration hebdomadaire (0.58 mg/m² 3w/4 versus 1.5 mg/m² toutes les 3 semaines en perfusion de 24 heures). Deux cent soixante dix patients ont participé à cette étude (260 traités). Les résultats actualisés et finalisés confirment en tout point ceux des années précédentes :

- 1) La médiane de survie sans progression est de 2.5 mois pour le bras hebdomadaire versus 4.2 mois pour le schéma AMM (p=0.0028)
- 2) Les survies globales médianes sont respectivement de 11.8 mois et de 13.9 mois (p=0.19) et les survies à un an de 50 et 60% (p=0.09).
- 3) Rappelons qu'en mai 2005, un comité indépendant a recommandé d'arrêter les randomisations et de switcher tous les patients du schéma

hebdomadaire vers l'autre schéma thérapeutique : en censurant les patients ayant bénéficié du cross-over, environ 1/3 des patients) la différence entre les taux de survie à un an est à la limite de la significativité, 49% pour le bras hebdomadaire, 61% pour le bras perfusion continue toutes les 3 semaines (p=0.06). Le p est à 0.09 pour la survie globale.

- 4) La survie sans récurrence à 6 mois et la survie globale des patients inclus dans cette étude sont significativement supérieures à celles observées dans les études coordonnées par l'EORTC et testant des drogues considérées comme actives en 2 ou 3^{ème} ligne de chimiothérapie (ifosfamide, dacarbazine)
- 5) Le bénéfice du schéma continu s'observe dans tous les paramètres analysés : nombre de cycles médian, TTP, PFS, OS, sous-types histologiques...

- Le yondelis® a été administré chez 387 patients en France entre 2005 et 2008 dans le cadre d'une étude compassionnelle : 87 centres (plus de 4 patients dans 17 centres), 50% de léiomyosarcomes et liposarcomes, la grande majorité en 2 ou 3^{ème} ligne de traitement (après échec aux anthracyclines/ifosfamide) : les résultats se comparent à ceux obtenus dans les phases II et III précédentes aussi bien en termes d'efficacité qu'en termes de tolérance: un bénéfice clinique chez environ 50% des patients, un taux de réponse objective de 8%, une médiane de survie de 10 mois, allongée significativement dans les liposarcomes myxoides et les sarcomes rétro-péritonéaux (le plus souvent léiomyosarcomes et liposarcomes)

- Une étude dans les léiomyosarcomes utérins (56 patients) lourdement prétraités (médiane de 3 chimiothérapies antérieures) démontre également une efficacité intéressante de la trabectedine : 21% de réponse objective, 50% de contrôle tumoral, 36% des patients recevant plus de 5 cycles, PFS à 6 mois de 41% (Grosso et al, abstract 10530). Confirmation donc de l'efficacité de la trabectedine dans les léiomyosarcomes et de la plus grande sensibilité des léiomyosarcomes utérins

- Rappelons que l'un des scoops des années précédentes provenait de l'efficacité remarquable du Yondelis® dans les liposarcomes myxoides avancés (Grosso et al, Lancet Oncology 2007). Les LPS myxoides sont caractérisés par une translocation spécifique t(12q13-16p11) (FUS/TLS-CHOP) dans 95% des cas ou t(12-22) (EWS-CHOP) dans 5% des cas. Cette translocation pourrait expliquer en partie l'efficacité de la trabectedine dans ce sous-type histologique. Il était devenu logique de la tester en situation néo-adjuvante chez des patients porteurs de liposarcomes myxoides parfaitement opérables : 27 patients

ont reçu entre 3 et 6 cycles de Yondelis® (médiane de 5 cycles) à la dose de 1.5 mg/m² en perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines (Gronchi et al, abstract 10525). Le taux de réponse objective (RECIST) est de 26%, le taux de réponse complète histologique (critère principal de l'étude) de 18% sans corrélation avec la réponse clinique ou radiologique. Sur les 16 patients actuellement opérés, des modifications histologiques (nécrose, cellularité, substance myxoïde, vascularisation...) ont été observées chez 10 patients. Les résultats définitifs de cette étude pionnière dans le genre (chimiothérapie première dans un sous-type histologique bien défini chez des patients opérables) seront vraisemblablement présentés à l'ESMO à Berlin en septembre 2009.

-Enfin, et toujours dans les liposarcomes myxoïdes, une communication intéressante sur la réintroduction du yondelis® en situation métastatique chez des patients initialement répondeurs (2 RC, 3 RP, 3 SD) et ayant arrêté le traitement en situation de non évolutivité (Sanfilippo et al, abstract 10575) : après une durée médiane de 14 mois après le dernier cycle de trabectédine, la réintroduction de ce dernier permet de nouveau d'obtenir un contrôle tumoral dans tous les cas avec de nouveau 50% de réponse objective. Dans un contexte de toxicité non cumulative avec le yondelis®, il s'agit d'une information importante : les liposarcomes myxoïdes gardent une sensibilité remarquable au long cours à la trabectédine. A noter que les formes d'emblée multifocales de liposarcomes myxoïdes existent (même protéine de fusion retrouvée dans plusieurs tumeurs chez un même patient (De Vreeze et al, abstract 10576)

■ Anciennes drogues

1. Les résultats de l'étude PALSAR2 du Groupe Sarcome Français était très attendue. Comparant chez les patients répondeurs après 4 cycles de MAID (en réponse objective ou patients mis en RC par l'exérèse des lésions résiduelles) entre deux cycles supplémentaires de MAID et une intensification thérapeutique par MICE après un 5^{ème} cycle de MAID, cette étude de phase III randomisée (avec comme objectif principal la survie globale) a été prématurément interrompu après la randomisation de 85 patients (sur les 100 patients prévus initialement) par une IDMC (requis surtout par le ralentissement ces derniers mois des inclusions) : les résultats de cette étude infirment les résultats de la phase II initiale prometteuse (conversion des RP en RC, survie globale): il n'existe aucune différence significative entre les deux bras thérapeutique (en PFS et survie globale) aussi bien en « intent to treat analysis » qu'en « per protocol » (seulement 50% des patients randomisés dans le bras intensification ont pu recevoir l'intégralité du traitement alloué : échec des cytaphérèses, refus des patients, progression avant l'intensification...). Il existe même une tendance défavorable pour

le bras intensifié, quoique non significative (Bui et al, abstract 10505). La survie à 3 ans des patients recevant le bras non intensifié est à 43% bien supérieur à celle attendue (15%) et correspond à celle qui était espérée dans le bras intensifié. Il n'existe donc aucun argument scientifique pour privilégier en 2009 une attitude « agressive » et toxique (plus de toxicité hématologique dans le bras intensifié)

2. 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 phase I testant une association doxorubicine palifosfamide (métabolite actif de l'ifosfamide ne nécessitant pas d'hydratation préalable et de mesnum) potentiellement intéressante (2 réponses sur 8 STM) et qui va faire l'objet d'une étude de phase II randomisée (doxorubicine +/- associée au palifosfamide) (Camacho et al, abstract 10577).
3. L'ifosfamide associée à la doxorubicine diminue même la survie des patients présentant un léiomyosarcome métastatique (de toutes origines) par rapport à l'adriamycine seule (qui doit dans tous les cas être administrée à une dose supérieure à 60 mg/m²) ou à l'association doxorubicine-dacarbazine (Penel et al, abstract 10580). L'exérèse des métastases pulmonaires, quand elle est possible et complète améliore la survie médiane de ces patients. La doxorubicine reste le traitement standard des STM métastatique en première ligne de traitement en situation avancée. Ces données confirment celles rapportées l'année dernière sur la data base de l'EORTC (2000 patients) : les patients atteints de léiomyosarcomes bénéficient moins de l'association doxorubicine/ifosfamide que de la doxorubicine seule (ASCO 08, Sleijfer et al, abstract 10509). Concernant l'impact bénéfique de l'exérèse des métastases pulmonaires après une chimiothérapie d'induction, celui-ci est d'autant plus important que l'intervalle entre le diagnostic initial et la rechute métastatique pulmonaire (donc lié au grade indirectement) est important que les métastases sont de petites tailles et qu'elles aient toutes pu être réséquées (Piperno-Neumann et al, abstract 10541).
4. L'étude randomisée américaine (SARC) comparant la **gemcitabine** à l'association **gemcitabine/Taxotère®** dans les STM métastatiques prétraités demeure toujours la seule étude démontrant une supériorité (réponse, PFS, OS) de l'association GEMTAX par rapport à la gemcitabine seule (Maki et al, JCO 2007). Le Groupe Sarcome Français a rapporté cette année les résultats définitifs 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 présentés l'année dernière sur les léiomyosarcomes non

utérins (ASCO 08, Duffaud et al, abstract 10511) ont été réactualisés et ceux sur les léiomyosarcomes utérins rapportés pour la première fois (Pautier, abstract 10527). Les résultats infirment les données américaines dans les 2 strates : 14% de réponse objective et une PFS médiane de 5.5 mois avec la gemcitabine seule, 5% de réponse et une PFS médiane de 3.4 mois avec l'association GEMTAX dans les léiomyosarcomes non utérins (survie identique) ; 19% de réponse objective et une PFS médiane de 5.5 mois pour la gemcitabine seule, 20% de réponse objective et une PFS médiane de 4.6 mois pour l'association dans les léiomyosarcomes utérins (survie à 6 mois et un an même supérieure avec la gemcitabine seule). Il n'existe aucuns arguments scientifiques pour privilégier (en tout cas en France !) la combinaison à la gemcitabine seule dans les léiomyosarcomes utérins et non utérins. Quoique rapportés deux années consécutivement à l'ASCO les résultats ne viennent que peu ébranler la conviction de nos collègues américains qui font de l'association GEMTAX le traitement de référence des STM métastatiques en 2^{ème} ligne de chimiothérapie (le Yondelis® n'est pas enregistrée dans cette indication aux US) voire même en première ligne (Seddon et al, abstract 10528). Cette association vient même faire l'objet d'une étude de phase II en situation adjuvante dans les léiomyosarcomes utérins de haut grade (étude SARC 05)

5. **La gemcitabine** semble même devenir une drogue de référence dans les STM : nos collègues espagnols (Garcia del Muro et al, abstract 10529), dans une étude de phase II randomisée incluant 113 patients (tout sarcome), démontrent la supériorité de l'association gemcitabine (1800 mg/m² J1-J15) dacarbazine (500 mg/m² J1-J15) par rapport à la dacarbazine seule (1200 mg/m² J1, q3w), non seulement en termes de réponses (12% vs 4%) et de stabilisations prolongées (37% vs 21%) mais également en termes de PFS médian (4.2 mois vs 2 mois, p=0.005) et surtout sur la médiane de survie (16.8 mois vs 8.2 mois). La toxicité de l'association est même moindre qu'avec la dacarbazine seule. Vers une étude randomisée gemcitabine-dacarbazine vs GEMTAX vs trabectedine (surtout dans les léiomyosarcomes) ?

4) Quoi de neuf dans certains sous-types histologiques ?

1. Les tumeurs fibreuses solitaires (10571 et 72)

Mal étiquetées sur le plan histo-pronostique et biologique, ces tumeurs sont considérées comme bénignes lorsqu'elles ne récidivent pas et malignes en cas de diffusion métastatique :

- L'institut des tumeurs de Milan (Palassini, abstract 10572) a analysé rétrospectivement le devenir de 65 patients présentant cette entité : 45% de localisation

péritonéale et 21% de localisation pleuro-pulmonaire, sex-ratio équilibré, âge médian de 54 ans, taille médiane au diagnostic de 11 cm, maladie localisée au diagnostic (94% des cas), rechutes locales plus fréquentes que la dissémination métastatique, survie prolongée (91% à 10 ans). Plusieurs équipes, dont le GSF se penchent sur les caractéristiques bio-moléculaires prédictives d'une évolution défavorable des tumeurs fibreuses solitaires.....bénignes lorsqu'elles restent solitaires...

- En cas d'évolution défavorable, nos collègues américains avaient rapporté l'année dernière une efficacité remarquable de l'association témozolamide (150 mg/m²/j du J1 au J7 et du J15 au J21) et avastin® (5 mg/kg IV aux J8 et J22) avec 79% de réponse tumorale selon les critères CHOI et deux stabilisations tumorales sur 14 patients (ASCO 08, Park et al, abstract 10512). Confirmation cette année du rôle non négligeable des anti-VEGF dans cette entité en plein démembrement biologique (Casali et al, abstract 10571) : 4 réponses objectives sur 5 selon les critères Choi (5 stabilisations selon les critères RECIST) avec du sunitinib (sunitinib®) administré selon le schéma continu (37.5 mg par jour). A noter que le PET scan ne semble pas être utile dans ce sous-type histologique de sarcome (non fixant initialement dans 80% des cas). A confirmer

2. les liposarcomes (Noch, 10526)

La voie Notch impliquée dans la différenciation des adipocytes semble être l'une des cibles potentielles futures à explorer dans les liposarcomes (Meng et al, abstract 10526) : 140 prélèvements issus de liposarcomes de tout sous-type (pléiomorphe, cellules rondes, myxoïde, bien différencié et dédifférencié) ont été comparés à 18 tissus graisseux sains : l'expression de Nocht-3 a été retrouvée surexprimée dans tous les liposarcomes, l'inhibition de la voie Notch (GSI : gamma secretase inhibitor) entraîne l'apoptose des lignées cellulaires des liposarcomes dédifférenciés, l'expression de Notch 3 et 4 est corrélée à un plus mauvais pronostic chez les patients porteurs de liposarcomes dédifférenciés. Nul doute que des thérapeutiques ciblées anti-Notch vont faire ou font déjà l'objet d'études cliniques. Rappelons que les liposarcomes représentent environ un tiers de nos patients en consultation, il s'agit donc d'un enjeu considérable.

3. Les fibromatoses/tumeurs desmoides

Une fois n'est pas coutume, beaucoup de communications cette année dans les tumeurs desmoides/fibromatose agressive :

- Ces tumeurs bénignes clonogéniques à malignité locale ont fait l'objet d'une communication orale dans une session scientifique basée sur les traitements personnalisés dans les tumeurs mésoenchymateuses/tumeurs rares. Une mutation sur

l'exon 3 de la bêta-caténine (40% en T41A et 36% en S45F) a été retrouvée dans 87% des cas de fibromatose agressive extra-abdominale sur une série de 101 tumeurs congelées et 23 blocs de paraffine (Domont et al, abstract 10501). Les fibromatoses wild-type (sans mutation détectée de la b-cathénine, 13% des cas) ont un meilleur pronostic que les autres avec même aucune poursuite évolutive chez les patients ayant bénéficié d'une exérèse R0 contre 45% chez les patients ayant une mutation de la b-cathénine (aucune différence en fonction de la nature des mutations) : s'agit-il de la même maladie ou ne connaissons nous pas encore d'autres mutations sur d'autres gènes de la bêta-cathénine? Quoiqu'il en soit, la recherche de ces mutations représentent une aide indiscutable au diagnostique pour les cas histologiquement difficiles. L'attitude de « wait and see » dans les fibromatoses de novo et récidivante semble par ailleurs se généraliser dans les centres de références de part et d'autre de l'Atlantique. La valeur prédictive du statut mutationnel de la beta-cathénine pourra être ainsi analysée prospectivement sur ces patients non opérés.

- La chimiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des fibromatoses évolutives malgré une chirurgie initiale optimale, la radiothérapie, les AINS, ou encore l'hormonothérapie. Il n'est pas rare que des chimiothérapies soient proposées dans ces rares cas de fibromatoses difficilement contrôlables ou menaçant le pronostic fonctionnel d'un membre. Dix patients ont reçu une forme pégylée de la doxorubicine, le caelyx administré à la dose de 50 mg/m² (puis 40 mg/m² compte-tenu de la toxicité palmo plantaire des mucites) toutes les 4 semaines chez des patients évolutifs (Contantinidou et al, abstract 10519). Le nombre médian de cycle administré a été de 6 (durée de la réponse variant de 4 à 28 mois), un bénéfice clinique a été observé chez tous les patients avec 40% de réponse objective et 60% de maladie stabilisée. Confirmation du rôle potentiel des anthracyclines sur une série de 70 patients traités au Memorial Sloan kettering Cancer Center de New York même si les facteurs prédictifs de sensibilité à un traitement systémique demeurent inconnus dans les fibromatoses (Camargo et al, abstract 10585).