

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

**19<sup>e</sup> colloque 2019**

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :  
comment les intégrer ?**

---

## **Tumeurs conjonctives malignes et d'agressivité locale**

**Florence Duffaud**

Oncologie Médicale, Hôpital Timone, Marseille, France

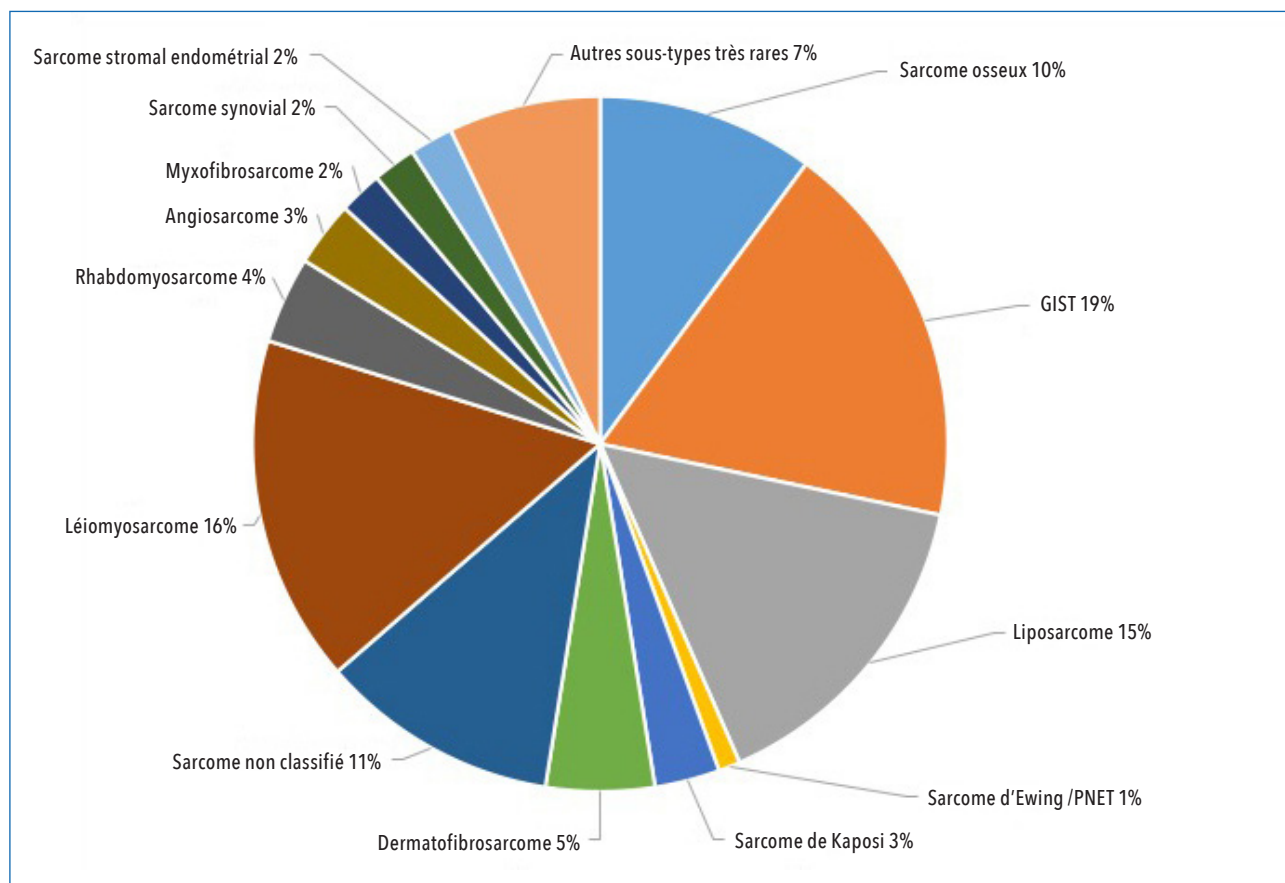
---

## Abstract

*Les progrès en matière de biologie moléculaire ont permis de caractériser quelques sous-types moléculaires spécifiques des tumeurs conjonctives malignes et de développer des agents thérapeutiques ciblés corrigeant les anomalies. Par exemple, l'identification de mutations activatrices de KIT et de PDGFRA, responsables de la transformation tumorale dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs), a amené le développement de plusieurs molécules ciblées (imatinib, sunitinib, régorafénib, avrapritinib, riprétinib). L'imatinib est aussi utilisé dans le traitement des dermatofibrosarcomes protubérants (encore appelés tumeurs de Darier-Ferrand), caractérisés par une translocation du gène PDGF, ou dans les synovites villonodulaires pigmentées, une tumeur des tissus mous agressive localement, liée à une anomalie du gène codant pour le M-CSF. En 20 ans, la caractérisation moléculaire a permis de réaliser des progrès spectaculaires en matière d'efficacité des traitements pour certains sarcomes des tissus mous (tumeurs conjonctives malignes) et pour certaines tumeurs conjonctives d'agressivité locale. La recherche de transfert constitue un outil essentiel pour le développement des futurs traitements et pour l'identification des mécanismes de réponse et de résistance mis en place par ces tumeurs.*

Les tumeurs conjonctives sont des tumeurs mésenchymateuses qui correspondent, sur le plan de la malignité, à des sarcomes des tissus mous qui sont des pathologies très rares (1 % des cancers de l'adulte). Ces tumeurs constituent un groupe très hétérogène de maladies, avec au moins 50 sous-types histologiques différents<sup>[1]</sup> (**Figure 1**). Certains sarcomes présentent une anomalie moléculaire spécifique : ainsi, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) sont caractérisées par des mutations des kinases ; des translocations aboutissant à des gènes de fusion sont observées dans les dermatofibrosarcomes protubérants (DFSP) ; des amplifications d'oncogène MDM2 ou CDK4 sont caractéristiques des liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés. Des inactivations de gènes sont également observées, comme INI1 dans les sarcomes épithélioïdes.<sup>[2]</sup>

**Figure 1.** Les tumeurs conjonctives constituent un groupe très hétérogène de maladies, avec de nombreux sous-types histologiques. D'après la référence [1], Ducimetière et al. *PLoS One* 2011;6:e20294, avec permission.



## LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GISTS)

La forme la plus fréquente de sarcome des tissus mous (18 % des sarcomes) est représentée par les GISTs. Ces tumeurs présentent des anomalies moléculaires touchant les récepteurs à activité tyrosine kinase comme KIT et le *platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$*  (PDGFRA). Plus de 90 % des GISTs sont caractérisées par une mutation oncogénique causale de *KIT* (80 %) ou de *PDGFRA* (10 %).<sup>[3-6]</sup> Les mutations les plus fréquentes de *KIT* sont des mutations de l'exon 11 (juxta-membranaire) et de l'exon 9 ; les mutations les plus fréquentes de *PDGFRA* concernent les exons 12 et 18.<sup>[7]</sup> Outre des mutations de *KIT* ou de *PDGFRA*, ont été recherchées des mutations, inhibitions ou des déficiences de la succinate déshydrogénase (*SDH* ;  $\approx$ 10 %), des mutations de la neurofibromatose de type I (*NFI*) ou de *BRAF*, ou encore des fusions de *NTRK* (< 2 %).

L'imatinib est un inhibiteur puissant de *KIT*, *PDGFRA* et du récepteur du CSF, qui a été approuvé en 2002 pour le traitement des GISTs métastatiques. Cette thérapie ciblée est très efficace car, utilisée en première ligne, elle a permis de multiplier par dix la survie globale (médiane de 52 mois) de patients porteurs de GISTs métastatiques dont la médiane de survie globale était auparavant d'à peine 6 mois.<sup>[8]</sup> Les patients porteurs d'une mutation de

l'exon 11 de KIT étaient les plus sensibles à l'imatinib (médiane de survie globale de 66 mois), alors que les patients porteurs d'une mutation de l'exon 9 ou les types « sauvages » avaient une survie globale un peu moins longue (médiane de 38 et 40 mois).<sup>[9]</sup> Bien que le progrès thérapeutique soit spectaculaire, ces patients présentaient régulièrement des phénomènes de résistance à l'imatinib, des mutations secondaires apparaissant au niveau des exons 17 et 18 de KIT. D'autres thérapies ciblées avec des spectres d'activité beaucoup plus larges ont donc été développées : le sunitinib et le régorafénib. L'efficacité du sunitinib a été démontrée *versus* placebo chez des patients porteurs de GISTs résistant à l'imatinib, voire intolérants.<sup>[10]</sup> Le sunitinib a significativement amélioré la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) de ces patients (médiane de PFS de 27 semaines avec sunitinib contre 6 semaines dans le groupe placebo). Par la suite, l'efficacité du régorafénib a également été mise en évidence *versus* placebo chez des patients porteurs de GISTs résistant à l'imatinib et au sunitinib.<sup>[11]</sup> Le régorafénib a significativement amélioré la PFS des patients (médiane de 4,8 mois) par rapport aux patients recevant le placebo (médiane < 1 mois).

Toutefois, des résistances à ces thérapies sont apparues, car les patients présentaient d'autres mutations de résistance sur l'exon 17 de *KIT* ou sur l'exon 18 de *PDGFRA*. D'autres thérapies ciblées, encore plus puissantes et très sélectives à la fois sur *KIT* et sur *PDGFRA* sont en cours de développement, comme par exemple le BLU 185 ou avapritinib<sup>[12]</sup> qui va agir sur ces mutations de résistance « tertiaires ». Les premières données d'efficacité de ce traitement s'avèrent très prometteuses<sup>[13]</sup> : chez des patients porteurs d'une tumeur intestinale avec une mutation D842 V sur l'exon 18 de *PDGFRA*, donc résistants à l'imatinib et aux autres thérapies ciblées, l'avapritinib permet d'atteindre, selon les investigateurs, une médiane de PFS de près de 23 mois. Une étude de phase III évaluant l'avapritinib *versus* le régorafénib est en cours en troisième ligne de traitement chez les patients porteurs de GISTs métastatiques ayant progressé sous imatinib et sous sunitinib.

Un autre inhibiteur de tyrosine kinase, extrêmement puissant sur *KIT* et sur *PDGFRA*, est le riprétinib (DCC-2618). Une étude de phase I, menée chez des patients recevant au moins 100 mg par jour de riprétinib, a montré que les patients traités en deuxième ligne avaient une médiane de PFS de 42 semaines ; ceux traités en troisième ligne avaient une médiane de PFS de 40 semaines (*versus* 20 semaines avec du régorafénib), et au-delà de la quatrième ligne, la médiane de PFS était de 24 semaines (alors qu'elle était de moins de 8 semaines avec l'imatinib repris en quatrième ligne).<sup>[14]</sup> Une étude de phase III (INVICTUS, NCT03353753) comparant les patients traités par le riprétinib en quatrième ligne de traitement au moins *versus* un groupe placebo, a montré une médiane de PFS de 6,3 mois dans le bras riprétinib (*versus* 1 mois dans le bras placebo), avec une survie globale de 15,1 mois dans le bras riprétinib (*versus* moins de 6.6 mois dans le bras placebo).<sup>[15, 16]</sup>

Ainsi, en 20 ans, des résultats spectaculaires ont été obtenus pour les patients porteurs de pathologies aussi rares que les GISTs, avec au moins trois lignes de thérapies ciblées approuvées et deux autres aux résultats très prometteurs.

## LES DERMATOFIBROSARCOMES PROTUBÉRANTS (DFSP)

Les DFSP — ou tumeurs de Darier-Ferrand — sont des sarcomes rares (5 % des sarcomes), caractérisés dans plus de 90 % des cas par une translocation chromosomique spécifique t(17,22) aboutissant à la fusion des gènes *PDGFbeta1* et *COL1A1*. Cette translocation provoque une surexpression de *PDGFbeta* qui va activer le récepteur PDGF. Le traitement habituel de ces tumeurs est une chirurgie mais les patients peuvent rechuter avec des formes souvent très agressives, localement évoluées, souvent impossibles à opérer car trop mutilantes. Quelques études sur un petit nombre de patients ont décrit l'intérêt d'une thérapie ciblée avec l'imatinib pour réduire le volume de ces tumeurs. Une analyse groupée de deux études cliniques de phase II (EORTC et SWOG) incluant un nombre limité de malades (N=24) avec une maladie localement évoluée a montré que les patients porteurs de DFSP présentant une translocation t(17,22) répondaient à l'imatinib.<sup>[17]</sup> Au total, 30 % des patients présentaient une réponse objective et la médiane de PFS était de 1,7 années. Avec deux études de phase II et aucune étude randomisée, l'imatinib a été approuvé comme traitement des patients porteurs d'un DFSP localement évolué.

## LA SYNOVITE VILLONODULAIRE PIGMENTÉE (PVNS)

La PVNS est une tumeur conjonctive des cellules des gaines tendineuses, caractérisée par une prolifération incontrôlée de la membrane synoviale, qui entraîne des augmentations de volume des articulations, des déformations et douleurs importantes, extrêmement invalidantes pour les patients. La PVNS n'est pas maligne et peut être traitée par une synovectomie chirurgicale mais le taux de récurrence est de 25 à 90 %. Or, il a été mis en évidence que les PVNS sont caractérisés par une translocation chromosomique t(1, 2), amenant à la fusion du gène *CSF1* (ligand du CSF1R) et du gène *COL16A3*. Cette translocation entraîne une surexpression de CSF1 qui stimule et recrute les cellules inflammatoires néoplasiques, entraînant ainsi une boucle paracrine. Là encore, l'imatinib, qui bloque le récepteur CSF1 est apparu comme un traitement intéressant. De fait, une étude de phase II incluant 29 patients<sup>[18]</sup> a montré des réponses partielles à l'imatinib pour 15 % des patients, avec une médiane de PFS de 20.9 mois et une stabilisation de l'état dans 74 % des cas, 72 % des patients étant en réponse symptomatique. À ce jour, cette thérapie ciblée n'est pas approuvée dans les PVNS, mais cette option thérapeutique est recommandée par l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO).<sup>[19]</sup>

Très récemment, a été étudié le pexidartinib (PLX3397), un inhibiteur sélectif du récepteur CSF1, de KIT et FLT3-ITD, qui agit à la fois sur les cellules néoplasiques qui expriment le CSF1 et sur les cellules inflammatoires. Une étude de phase I chez 20 patients a montré que 20 % d'entre eux avaient une réponse partielle et 35 % étaient stabilisés.<sup>[20]</sup> Une étude de phase III *versus* placebo a montré l'efficacité du PLX3397 en termes de réponse à 25 semaines.<sup>[21]</sup> Les résultats ont montré que 15 % de patients étaient en réponse complète, 25 % en réponse partielle et 39 % étaient stabilisés.

Les fusions des gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, qui codent respectivement pour les trois types de récepteurs aux neurotrophines TRKA, TRKB et TRKC, sont des *drivers* oncogéniques extrêmement puissants.<sup>[22,23]</sup> Ces fusions sont retrouvées dans moins de 1 % des sarcomes mais très fréquemment dans les fibrosarcomes infantiles (90 à 100 % des cas) et d'autres tumeurs solides. Des inhibiteurs des *NTRK* comme l'entrectinib et le larotrectinib ont été développés dans des tumeurs avec fusion *NTRK*. Dans une compilation de 70 patients atteints de sarcomes des tissus mous, avec réarrangement *NTRK*, issus de trois études, il a été montré que le larotrectinib était très efficace avec un taux de réponse de 87 % et des médianes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (SG) de 28 et 44 mois respectivement.<sup>[24]</sup> L'entrectinib chez les patients atteints de tumeurs avec réarrangement *NTRK* (54 patients dont 13 sarcomes) s'avère également très efficace avec des médianes de durée de réponses, de PFS et de SG de 12.9, 11.8 et 23.9 mois, respectivement.<sup>[25]</sup>

## QUELLES PERSPECTIVES ?

Des essais cliniques sont en cours pour les chondrosarcomes pour lesquels ont été identifiées des mutations *IDH1* et *IDH2*, mais les résultats sont encore peu satisfaisants. De nouvelles cibles sont envisagées, notamment parmi les nombreux gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Des associations de traitements aux mécanismes d'action différents pourraient être envisagées.

Aujourd'hui, 15% des sarcomes restent inclassés et si des *drivers* oncogéniques importants ont été identifiés, ils restent encore limités à un petit nombre de sarcomes. Par exemple, aucune thérapie ciblée n'existe pour les sarcomes d'Ewing. Pour autant, il y a tout lieu d'être optimiste car, en deux décennies, des progrès spectaculaires ont été obtenus avec l'émergence des thérapies ciblées. La majorité des sarcomes présentent des altérations génomiques extrêmement complexes et la recherche de transfert constitue un outil essentiel pour le développement des futurs traitements et l'identification des mécanismes de réponse et de résistance mis en place par ces tumeurs. À l'évidence, les progrès thérapeutiques de demain reposeront sur une étroite collaboration entre cliniciens et chercheurs fondamentaux.

## RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. PLoS One 2011;6:e20294.
- [2] Kohashi K, Oda Y. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors. Cancer Sci 2017;108:547-52.
- [3] Barnett CM, Heinrich MC. Management of tyrosine kinase inhibitor-resistant gastrointestinal stromal tumors. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2012:663-8.
- [4] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231:51-8.
- [5] Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:818-24.
- [6] Plumb AA, Kochhar R, Leahy M, Taylor MB. Patterns of recurrence of gastrointestinal stromal tumour (GIST) following complete resection: implications for follow-up. Clin Radiol 2013;68:770-5.
- [7] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. Nat Rev Cancer 2011;11:865-78.
- [8] Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, Demetri GD, Borden EC, Ryan CW et al. Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. JAMA Oncol 2017;3:944-52.
- [9] Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, Eriksson M, Sundby HK, Reichardt A et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:602-9.
- [10] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1329-38.
- [11] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:295-302.
- [12] Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. Sci Transl Med 2017;9.
- [13] Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, Spalato CM, Santini D, Tonini G et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. Ther Adv Med Oncol 2019;11:1758835919841946.
- [14] Smith BD, Kaufman MD, Lu WP, Gupta A, Leary CB, Wise SC et al. Riprétinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. Cancer Cell 2019;35:738-51.
- [15] Blay JY. INVICTUS: A Phase 3, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of riprétinib (DCC-2618) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior anticancer therapies (NCT03353753). Présenté au 2019 Connective Tissue Oncology Society (CTOS) Annual Meeting, Tokyo, Japon, 13-16 novembre 2019. CTOS, Abstract 3254072. 2019.
- [16] Von Mehren M, Serrano C, Bauer S, Gelderblom H, George S, Heinrich MC et al. INVICTUS: A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of riprétinib as&&. Ann.Oncol. 30[Suppl 5], Abstract LBA87. 2019.
- [17] Rutkowski P, Van GM, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. J Clin Oncol 2010;28:1772-9.
- [18] Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki RG, Kroep JR et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. Cancer 2012;118:1649-55.
- [19] Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29:iv51-iv67.

- [20] [Brahmi M, Vinceneux A, Cassier PA. Current Systemic Treatment Options for Tenosynovial Giant Cell Tumor/ Pigmented Villonodular Synovitis: Targeting the CSF1/CSF1R Axis. Curr Treat Options Oncol 2016;17:10.](#)
- [21] [Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, Desai J, Bauer S, Blay JY et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour \(ENLIVEN\): a randomised phase 3 trial. Lancet 2019;394:478-87.](#)
- [22] [Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS. Targeting TRK family proteins in cancer. Pharmacol Ther 2017;173:58-66.](#)
- [23] [Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open 2016;1:e000023.](#)
- [24] [Demetri GD, Albert M, Tan DSW. Larotrectinib Efficacy and Safety in Patients with TRK Fusion Sarcomas. Présenté au 2019 Connective Tissue Oncology Society \(CTOS\) Annual Meeting, Tokyo, Japon, 13-16 novembre 2019. CTOS . 2019.](#)
- [25] [Rolfo C, Dziadziuszko R, Doebele RC, Demetri GD, Simmons B, Huang X et al. Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusionpositive tumors: Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372- 001 C. Ann.Oncol. 30\[Suppl 5\], Abstract 476P. 2019.](#)
-