

COMMUNICATION

Les enjeux de la recherche clinique sur les tumeurs rares en Europe

MOTS-CLÉS : TUMEURS. RECHERCHE BIOMÉDICALE. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Challenges for clinical research on rare tumors in Europe

KEY-WORDS (Index medicus): NEOPLASMS. BIOMEDICAL RESEARCH. MOLECULAR BIOLOGY

Jean-Yves BLAY *

L'auteur déclare les financements de recherche suivants : LYRIC (INCa_4664), Projet EuroSARC (FP7-278742), Projet Labex DevweCan.

RÉSUMÉ

Les cancers rares sont définis généralement par une incidence inférieure à 6/100 000 nouveaux cas par an. Ils concernent environ 20 % des cancers au sein de l'union Européenne, mais près de 30 % des décès liés aux cancers. Dans cet article, nous résumons les difficultés spécifiques de la prise en charge de ce groupe de cancers, mais également les enjeux qu'ils représentent. Les difficultés portent sur l'identification précise de ces cancers et les erreurs dans la prise en charge de diagnostique et thérapeutique initiale du fait de leur rareté. Cette rareté rend également délicate la réalisation d'essais cliniques, avec un recrutement lent et le faible intérêt suscité par ces maladies auprès de l'industrie pharmaceutique jusqu'à récemment. Cependant les progrès dans la caractérisation biologique de tous les cancers induit une recomposition des classifications nosologiques, où les cancers dits fréquents s'avèrent en fait le plus souvent rassembler une myriade de maladies distinctes sur le plan moléculaire, et donc de cancers rares. Traiter le problème des cancers rares devient ainsi l'enjeu général de la cancérologie pour les années à venir. Le développement du diagnostic moléculaire, de nouvelles méthodologies statistiques pour évaluer l'apport thérapeutique des médicaments innovants, l'intégration des associations de patients dans le processus de recherche, et les exigences de qualité et d'innovation à toutes les étapes de la recherche, ont permis au cours des années récentes de propulser ces cancers rares au premier plan de la scène, ou ils

* Département de Médecine, LYRIC & EuroSARC (FP7-278742), Équipe 11 INSERM CRCL, Centre Léon Bérard — Université Claude Bernard Lyon I, European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; e-mail : jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Yves BLAY, Centre Léon Bérard, Oncologie médicale — 28 rue Laennec — 69008 Lyon

Article reçu le 4 mars 2012, accepté le 25 juin 2012

ont pu devenir pour certains, par exemple les GIST, des paradigmes de développement de nouveaux médicaments sur de petits sous-groupes de cancers fréquents, tels que les cancers bronchiques. Pour ces raisons, les enjeux de la recherche clinique sur les tumeurs rares sont en fait les enjeux de l'oncologie des décennies à venir. Ceux-ci requièrent notamment une intégration internationale des activités de recherche clinique, dans les pays européens et sans doute au-delà.

SUMMARY

Rare cancers are defined by an annual incidence below 6/100 000 new cases. According to this definition, 20 % of malignancies in the European Union are rare cancers. These cancers are associated with considerable excess mortality, as they account for close to 30 % of all cancer deaths within the E.U. This article reviews the specific management challenges pertaining to this group of neoplastic diseases, but also the research opportunities they represent for the entire field of oncology. The principal challenges are related to their low incidence: inaccurate diagnosis is frequent (up to 30 % of cases), and initial management does always not follow clinical practice guidelines because of their limited diffusion in the medical community. These patients are also under-represented in clinical trials, because of the rarity of dedicated clinical trials in both the academic and industrial settings. The situation has evolved in recent years, however, because it is increasingly recognized that rare cancers offer major opportunities for clinical development. Indeed, the underlying molecular alterations are easier to identify than those responsible for frequent cancers. Other advances include the development of novel statistical methods, the unification of academic and industrial clinical research projects, the integration of patient advocacy groups in research programs, and importantly, paradigm shifts such as the development of tyrosine kinase inhibitors for GIST and other connective tissue tumors. With the increasing fragmentation of frequent tumors into subsets of rare tumors, as exemplified by lung cancer, many frequent tumors will need to be managed with approaches similar to those developed in recent years for rare cancers. In the age of routine molecular biology, the challenges of clinical research on rare tumors are thus becoming the challenges of all clinical research in oncology. This will require extensive multinational collaboration within the European Union and beyond.

LES CANCERS RARES

Au sein de l'Union Européenne, les maladies rares sont souvent définies par leur prévalence, avec un chiffre liminaire retenu qui varie selon les rapports de 0,5 à 2/1 000 dans la population générale. Cette définition pourrait en théorie s'appliquer aux cancers rares et est de fait souvent utilisée par les autorités de santé [1]. Elle est cependant perçue comme imparfaite parmi de nombreux professionnels car elle ne prend pas en compte l'espérance de vie liée à la maladie. Une maladie fréquente mais avec une courte espérance de vie pourrait ainsi se retrouver dans les maladies rares. Pour cette raison, le consortium RARECARE a proposé une définition plus en accord avec l'histoire naturelle de certaines de ces maladies. Cette définition est basée sur une incidence inférieure à 6/100 000 par an [1, 2].

Vingt pour cent des cancers sont considérés comme des cancers rares, selon des données de Rarecare, si l'on considère donc les tumeurs avec une incidence inférieure à 6/100 000 par an [1]. Lorsqu'elles sont rassemblées, ces maladies rares constituent ainsi une proportion importante des cas incidents de cancers.

Les cancers rares ne sont ainsi pas si rares.

Or, la prise en charge de ces cancers rares pose des problèmes spécifiques, qui vont de l'errance diagnostique avant biopsie, aux erreurs thérapeutiques, en passant par les imprécisions diagnostiques à l'étape du diagnostic histologique. L'expérience du praticien et de l'équipe soignante va conditionner ce parcours. Dans l'exemple des sarcomes, environ 40 % des patients seulement sont traités selon les recommandations de pratique en phase localisée de la maladie, et les 60 % de patients traités de manière non conforme, ont une survie inférieure à celle des autres patients (DERBEL *et al*, soumis pour publication et communication orale à l'ESMO 2012). Il faut noter que la pertinence de ces observations sur la prise en charge des sous-types rares de cancers fréquents, dont la fréquence se multiplie, est inconnue.

Ces difficultés persistent au-delà de la prise en charge initiale et comprennent les difficultés d'accès à l'innovation, qu'il s'agisse de l'accès des patients aux centres experts lorsqu'ils existent, aux difficultés de développement d'essais innovants dans ces pathologies. Du fait d'une carence d'information, on observe des difficultés d'accès des patients aux centres experts développant des essais cliniques dans les cancers rares. Il existe moins d'essais cliniques dans ces cancers rares que dans les cancers plus fréquents, et également moins d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments pour ces maladies.

La recherche clinique dans les tumeurs rares constitue le sujet de cet article.

Nous avons voulu situer le problème au niveau européen, et plus généralement international, afin de souligner les aspects spécifiques de cette question, mais également les solutions qui sont actuellement apportées tant au niveau national qu'international. Ces solutions débouchent sur de nouveaux modèles de recherche. Dans cet article, nous nous référerons le plus souvent aux modèles des sarcomes, un ensemble hétérogène de tumeurs conjonctives rares ou très rares, pour lesquelles plusieurs solutions innovantes à ces différents problèmes ont été proposées au cours de ces dernières années.

LES DIFFICULTÉS DE LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES CANCERS RARES

Les premiers obstacles au développement de la recherche clinique dans les tumeurs rares résultent des errances diagnostiques et des difficultés d'accès aux sources d'information.

Le diagnostic initial et la prise en charge des patients porteurs de tumeurs rares

La perception des patients et des médecins

De manière attendue, la prise en charge des tumeurs malignes rares est fréquemment perçue comme plus complexe que celle des autres tumeurs, par les patients comme par les médecins. Une enquête illustre bien cette situation : elle a été réalisée par un groupe de réflexion rassemblant universitaires, industriels, patients, associations de patients et professionnels de santé engagés à travailler ensemble sur les problèmes des tumeurs rares. Ce groupe de réflexion intitulé le « Cercle des Tumeurs Rares » [3] a récemment réalisé une étude destinée à établir un état des lieux de la perception des patients et des praticiens sur les caractéristiques, les éventuelles difficultés de la prise en charge des tumeurs rares en France. L'enquête a été administrée entre novembre 2009 et février 2010, par téléphone, internet et questionnaire postal. Au total, quatre cent un médecins généralistes, cent un hématologues et oncologues, cent soixante-neuf patients atteints d'une tumeur rare et cent deux patients affectés d'une autre tumeur y ont participé, ces deux populations ayant été recrutées par le biais des associations de patients. Vingt associations de patients dédiées aux tumeurs rares sur trente-six ont répondu. Les données collectées, de nature déclarative, ont été étudiées. Un bref résumé de ce travail, non encore publié (manuscrit soumis pour publication), est présenté ci-dessous.

Pour 74 % des généralistes, l'expérience professionnelle porte sur moins de dix patients porteurs de tumeurs rares sur l'ensemble de leur carrière. En cas de suspicion d'une tumeur rare, ils orienteront leur patient vers un spécialiste d'organes (93 soit 62 %) plus que vers un cancérologue (36 soit 25 %). Avant que le diagnostic ne soit posé, le nombre moyen de médecins consultés par les patients est plus élevé en cas de tumeurs rares que dans les autres tumeurs (3,25 contre 2,6 ; $p < 0,05$).

Les patients porteurs de tumeurs rares sont volontiers plus jeunes que les autres patients dans cette enquête, comme d'ailleurs dans les études épidémiologiques. 80 % des patients atteints d'une tumeur rare et 50 % des patients présentant une autre tumeur avaient entre trente et soixante ans lorsqu'ils ont été informés de leur maladie ($p < 0,01$ avec respectivement 39 % et 9 % âgés de moins de trente ans et 10,1 % et 8,8 % âgés de plus de soixante ans).

Dans le parcours médical, la complexité de la maladie, sa rareté et le déficit de connaissance des généralistes sont mentionnées comme des difficultés les plus fréquentes. Seulement 7,5 % des généralistes et 34 % des spécialistes connaissent des associations de patients atteints de tumeurs rares. 65 % des généralistes et 92 % des spécialistes ont déjà fait une recherche d'informations sur ces tumeurs, le plus souvent par internet (81 % et 71 %).

La majorité des médecins généralistes (67 %) et spécialistes (76 %) se disent favorables à une formation spécifique sur les tumeurs rares. Des difficultés au moment de l'annonce du diagnostic ou de la prise en charge sont signalées par la moitié des

patients. Pour les tumeurs rares, ils s'informent aussi souvent sur Internet (68 %) qu'auprès des associations de patients (67 %). Dans les autres tumeurs, outre Internet (78 %), les médecins spécialistes du cancer (66 %) sont le canal privilégié d'information, loin devant les associations de patients (20 %).

Cette enquête montre que la rareté de la tumeur augmente donc l'errance médicale et le délai au diagnostic. Les besoins et les attentes des médecins en matière d'information sur ces pathologies sont forts et passent principalement par Internet. Pour les patients, les associations constituent la principale source d'informations à égalité avec internet. Cette situation est soulignée dans les sites internet des associations de patients, nationales comme européennes [4, 5].

Au-delà de cette situation décrite par les patients et praticiens interrogés, ainsi que par les associations de patients, quelle est la situation décrite dans les publications scientifiques ?

Errance et imprécisions diagnostiques dans les tumeurs rares

Plusieurs publications scientifiques récentes illustrent les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans la prise en charge des tumeurs rares dans notre pays.

De manière schématique, elles mettent en évidence les difficultés :

- à l'étape diagnostique ;
- dans la prise en charge thérapeutique de première intention.

Plusieurs études ont rapporté la fréquence des inexactitudes diagnostiques histologiques dans les tumeurs rares. Pour les sarcomes, l'étude réalisée par le réseau Conticanet (soutenu par la commission Européenne, projet FP6_06188) sur trois régions européennes (Rhône-Alpes, Aquitaine, et Vénétie) permet de quantifier le problème. Ces études ont été réalisées sur des séries exhaustives de tumeurs, colligées à travers des réseaux régionaux auxquels ont été associés tous les anatomopathologistes des trois régions. La totalité des tumeurs diagnostiquées et des tumeurs suspectées de pouvoir correspondre à un sarcome ont été relues par un panel d'experts anatomopathologistes nationaux et internationaux de manière centralisée. La méthodologie, inhabituelle, mérite d'être soulignée : notons qu'elle constitue le seul moyen fiable pour disposer de données exhaustives pour des tumeurs qui sont susceptibles de toucher tous les organes.

La première information, d'importance, est que l'incidence de ces tumeurs a été largement sous-estimée [6, 7]. Tandis que les manuels et les revues généralistes rapportaient une incidence de 2/100000 par an, les résultats rapportés sont très cohérents entre les trois régions. Ils établissent une incidence de 6/100 000 par an soit trois fois plus que ce qui est souvent rapporté par les informations d'autres sources [8]. La relecture centralisée, la collection des données d'habitation, et le suivi des

patients (après obtention de leur consentement), permettent de vérifier la validité de ces données uniques [6, 7].

De manière importante, la relecture centralisée a permis de corriger les inexactitudes diagnostiques dans une proportion importante de cas [9]. Lorsque la relecture est demandée par le premier anatomopathologiste, qui est donc alors incertain du diagnostic, 50 % environ des cas relus voient leur diagnostic redressé, avec des discordances qui vont de la bénignité à la malignité, du diagnostic de carcinome à celui de sarcome, du diagnostic erroné de sous-types histologiques, à celui du grade. Ces demandes faites par le praticien anatomopathologiste de première ligne concernent environ 30 % des patients. Bien entendu, ces paramètres influencent de manière majeure la prise en charge thérapeutique ultérieure [10, 11].

Cependant le point majeur soulevé par ces études porte sur la discordance lorsque la relecture (prévue de manière systématique dans ce programme de recherche), n'était pas demandé *spontanément* par le praticien anatomopathologiste. Même dans cette situation qui représente 60-70 % des patients, environ 30 % des diagnostics histologiques ont été modifiés à la relecture [9].

Cette discordance permet de soupçonner qu'un tiers au moins des diagnostics de tumeur rare pourraient être inexacts. Ces données sont cohérentes avec des études rétrospectives ne portant pas sur des populations exhaustives [12]. L'impact sur la thérapeutique est majeur bien sûr. Mais l'impact sur le développement de la recherche clinique ne l'est pas moins.

Sans relecture, environ 30 % des patients porteurs de tumeurs rares inclus dans les essais cliniques pourraient ainsi l'être de manière induue. La relecture centralisée du diagnostic, mise en place dans les essais cliniques portant sur les tumeurs rares dans de nombreux groupes dont l'Organisation Européenne de Recherche et de Traitement du Cancer (EORTC) est donc un outil indispensable à l'obtention de données de qualité.

Cet aspect diagnostic ayant pu être résolu, le développement de la recherche clinique et de transfert dans les tumeurs rares se heurte ensuite aux difficultés de définition des standards thérapeutiques, du fait là encore de la rareté de ces maladies, et du nombre réduit d'études cliniques qui leur ont été consacrées dans le passé.

Quels standards de traitement dans les tumeurs rares

En théorie, les mêmes règles devraient être appliquées pour la définition des traitements standards dans les tumeurs rares et dans les tumeurs fréquentes. Ce n'est bien sûr pas le cas en pratique. Pour les tumeurs rares, les standards thérapeutiques ont souvent été établis sur la base de résultats d'études sans bras contrôle ou avec un essai comparatif randomisé incluant un faible nombre de patients.

On peut citer pour illustrer cet état de fait la comparaison entre les méta-analyses effectuées pour démontrer l'utilité de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein qui ont porté sur des dizaines de milliers de patients [13], et les essais de

chimiothérapie adjuvante dans une tumeur rare, l'ostéosarcome, qui ont rassemblé au total quelque dizaines de patients [14, 15]. Les essais qui ont permis d'établir la validité du traitement conservateur du cancer du sein ont porté sur plusieurs milliers de patients [16], tandis que l'essai unique qui a comparé amputation et chirurgie conservatrice du membre dans les sarcomes des parties molles a inclus moins de cinquante patients [17]. Les standards thérapeutiques sont donc établis sur des critères plus fragiles dans les tumeurs rares. Ils rendent plus délicate la génération d'hypothèses statistiques pour les études suivantes. Il n'est pas rare qu'aucun standard thérapeutique soit disponible en l'absence d'étude clinique effectuée antérieurement [18].

Dans ces conditions, les « standards » thérapeutiques sont exposés au patient en tenant compte d'une part d'incertitude importante. La définition du traitement standard contre lequel comparer le nouveau traitement dans un essai clinique se heurte à ce même niveau d'incertitude, et doit souvent bénéficier plus que dans les tumeurs fréquentes d'accords d'experts dont les bases scientifiques restent fragiles [18]. Dans ce contexte, l'introduction de distributions de probabilité selon des modèles Bayésien a été proposée par des statisticiens travaillant sur les tumeurs rares afin de décrire les résultats des différentes options [19].

Au niveau des autorités de santé, lorsque des considérations de coût-efficacité sont en jeu pour décider du remboursement, les tumeurs rares sont potentiellement pénalisées par l'absence d'option thérapeutique standard. Un exemple que l'on peut donner est celui du mifamurtide pour le traitement curatif des ostéosarcomes (cent patients par an en France). Enregistré par l'Agence des Médicaments Européen, et remboursé au Royaume-Uni ou en Italie, il n'est pas disponible ni remboursé en France. De même, depuis quelque mois, le trabectedine n'est plus remboursé dans les sarcomes des tissus mous avancés en France, alors qu'il l'est au Royaume-Uni avec un avis favorable du NICE. Les tumeurs rares devraient pourtant pouvoir bénéficier de grilles de lecture adaptées à ces problèmes méthodologiques, afin d'éviter une discrimination en défaveur des patients porteurs de ces tumeurs. L'impact du bénéfice, sur la survie par exemple, peut être considéré de la même manière que pour les tumeurs fréquentes, mais la taille des essais possibles rend la mise en évidence de différences modestes délicate ou impossible. La distribution de la probabilité sera plus large. L'incertitude plus importante, et donc le risque de décision négative sera majoré.

Les patients porteurs de tumeurs rares sont ainsi défavorisés pour l'accès à l'innovation thérapeutique.

La méthodologie des essais cliniques dans le contexte des tumeurs rares

Traditionnellement, les essais cliniques sont réalisés en plusieurs phases. Les essais de phase I ou l'on établit la dose optimale du médicament et ses effets secondaires. Les essais de phase II lors desquels est établie l'activité anti-tumorale du médicament, c'est-à-dire ce que fait le médicament à la tumeur. Les essais de phase III ou

l'efficacité anti-tumorale du traitement est comparée à un traitement standard ou à l'absence de traitement : on y compare « l'efficacité » du traitement nouveau et du traitement standard dans deux groupes de patients, sur le critère de jugement choisi, le plus souvent la survie globale, la survie sans progression, parfois la qualité de vie.

C'est particulièrement cette dernière étape qui peut être limitée par le faible contingent de patients porteurs de tumeurs rares et candidats potentiels. Pour les cancers fréquents, parce que la magnitude du bénéfice escompté du nouveau traitement est le plus souvent modeste, un grand nombre de patients (souvent plusieurs centaines, parfois plusieurs milliers) doit être inclus afin de démontrer la supériorité d'une nouvelle stratégie par rapport au standard antérieur. Ces essais mettant en évidence de petits niveaux de différence sont bien sûr plus difficiles à conduire dans les tumeurs rares.

Pour les conduire, il est alors nécessaire de rassembler un grand nombre d'investigateurs expérimentés sur de nombreux pays. Un réseau solide, international, rassemblant les centres expérimentés et rassemblant un recrutement important doit donc être mis en place. Peu de réseaux de cette nature ont pu être développés par le passé dans un cadre international : l'EORTC est un des rares réseaux qui a développé cette expertise dans le monde, depuis cinquante ans. Il a pu ainsi définir plusieurs standards thérapeutiques dans les tumeurs rares telles que les maladies de Hodgkin, les sarcomes, les mélanomes, les tumeurs cérébrales [20]. La mise en place de ces essais, dits « académiques » ou universitaires, était favorisé jusqu'au début des années 2000 par la concentration de l'expertise sur un nombre limité de centres, et par un coût réduit de ces études cliniques « universitaires ».

Ces études, parfois réalisées en partenariat avec des industriels ont permis d'établir par exemple l'utilité du traitement par imatinib dans les GIST et les dermatofibrosarcomes protubérants [21, 22]. Il est donc possible de contourner les difficultés liées à la rareté de ces tumeurs en construisant des réseaux internationaux s'appuyant sur des centres experts avec un large recrutement. D'autres exemples, sur des réseaux nationaux, par exemple Français, confirme l'efficacité de cette approche lorsque le cancer n'est pas excessivement rare (dans le cas des GIST entre 1 et 1,4 nouveaux cas / 100 000 par an) [23].

Pour des tumeurs beaucoup plus rares, des réseaux internationaux restent cependant indispensables. C'est le cas par exemple pour les essais sur les ostéosarcomes ou les sarcomes d'Ewing, dont l'incidence est voisine de $2/10^6$ par an [25, 26].

Le caractère international de la recherche, au niveau européen par exemple, alourdit cependant de manière considérable le coût et donc la faisabilité de l'étude, du fait notamment de l'hétérogénéité et de la multiplicité des procédures administratives entre les différents pays [26]. Ceci a particulièrement bien été étudié au sein de l'EORTC. Les limitations du développement des études cliniques dans les tumeurs rares ne sont donc pas totalement levées par l'organisation en réseau et en inter-groupe.

L'évolution des contraintes administratives et la directive européenne

La faisabilité de la recherche universitaire sur les tumeurs rares évolue également avec l'augmentation du coût des études qu'imposent les différentes directives sur la recherche clinique mises en place au niveau de l'Union Européenne et sur le plan national. Leur application pratique est d'ailleurs adaptée dans différents États membres. Une analyse de l'impact de la directive européenne sur la réalisation pratique des études cliniques en oncologie dans les pays européens a été rapportée dans le rapport ICREL [26]. Cette étude a interrogé une large variété de parties prenantes, des industriels du médicament, des groupes universitaires, des comités d'éthiques, et des autorités de santé dans le but de recueillir les données d'activité avant et après la mise en place de la directive européenne. Le rapport indique un impact modeste sur le nombre d'études, notamment de promotion industrielle, mais un impact possible sur le nombre d'études universitaires pour de nombreux groupes de recherche interrogés. L'application de la directive européenne sur les essais cliniques semble cependant avoir permis d'améliorer l'homogénéité des procédures entre les pays, ainsi que la qualité de certains essais. Mais tous les acteurs soulignent l'augmentation du coût des essais qui résulte de la mise en place de la directive.

Il n'existe pas dans ce rapport, d'analyse spécifique consacrée aux tumeurs rares. Il est légitime de penser que les mêmes constatations vont y être faites, avec la difficulté supplémentaire du financement des études universitaires sur ces pathologies, incluant leurs besoins spécifiques de relecture histologique et d'expertise internationale.

Attractivité du développement clinique dans les tumeurs rares pour l'industrie pharmaceutique

Un point important qui reste à souligner est celui du rôle de l'industrie pharmaceutique dans la recherche clinique sur les tumeurs rares. Traditionnellement, il était considéré que les cancers rares étaient peu investis par l'industrie pharmaceutique, qui se concentrait davantage sur les tumeurs fréquentes, bénéficiant d'un recrutement plus rapide et possiblement d'une meilleure rentabilité. Cette vision est en fait en train d'évoluer depuis plusieurs années pour de multiples raisons :

- les indications de niches permettent parfois un enregistrement rapide de médicaments auprès des Agences du fait de l'absence de traitements démontrés efficaces ;
- dans de nombreuses tumeurs rares, ou il est possible de cibler l'anomalie moléculaire pilote, le taux de réponse et la survie sans progression des patients traités est volontiers prolongée permettant d'obtenir une preuve de concept d'efficacité sans nécessairement d'essais randomisés [22-24] ;
- l'encouragement des autorités de santé à développer des médicaments dans les indications de maladies rares [27].

Ainsi, on constate une évolution importante de la perception des partenaires industriels qui sont désormais intéressés par travailler sur des « niches ». Les tumeurs rares, plus homogènes sur le plan moléculaire sont perçues comme des opportunités pour effectuer des études de preuve du concept pouvant amener à des enregistrements plus précoces, auprès des autorités comme l'EMA.

En fait, l'analyse des études réalisées au cours des dix dernières années montre que les écueils de la recherche clinique dans les tumeurs rares peuvent être franchis dans certaines conditions, tout particulièrement lorsque l'on dispose d'une bonne compréhension de la biologie de la maladie.

L'APPORT MAJEUR DE LA BIOLOGIE À LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES TUMEURS RARES

La mise à disposition d'outils permettant la caractérisation génomique des tumeurs a eu un impact notable sur le développement de la recherche clinique dans les tumeurs rares. Là encore l'exemple des sarcomes est à ce titre particulièrement illustratif.

Au-delà des diversités de la classification histologique, les sarcomes et les tumeurs conjonctives sont actuellement subdivisés en entités moléculaires et histologiques bien distinctes. Il est à noter, toutefois, que cette classification évolue rapidement. Six sous-types de tumeurs conjonctives peuvent ainsi être distinguées, en fonction des anomalies moléculaires rencontrées : 1) les sarcomes avec translocations spécifiques aboutissant à la constitution de gènes de fusion codant des modulateurs de transcription ou des protéines qui agissent comme des facteurs de croissance (EWS/Flil dans le sarcome d'Ewing, PDGF-COL1A1 dans le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand — DFSP) ; 2) les sarcomes porteurs de mutations touchant les récepteurs à tyrosine kinases (KIT dans les GIST) ; 3) les sarcomes présentant une délétion de gènes suppresseurs de tumeur (TSC1/2 dans les PEComes, NF1 impliqué dans la neurofibromatose de type 1) ; 4) les sarcomes porteurs d'altérations génétiques simples (amplification de *mdm2/cdk4* dans les liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés) ; 5) les sarcomes avec altérations génétiques plus grossières (comme dans le cas du leiomyosarcome, les sarcomes indifférenciés pléomorphes) ; 6) on peut en outre distinguer les tumeurs conjonctives avec des altérations des voies de l'adhésion cellulaire (délétion du gène APC ou mutation de la β -caténine dans les fibromatoses agressives).

L'identification des altérations moléculaires associées aux différents sous-types de la maladie, en particulier les mutations précoces acquises au cours de la progression tumorale et qui caractérisent les différentes entités nosologiques — translocations, mutation de tyrosine kinases [28, 29] — ont permis le développement de traitements ciblant spécifiquement les anomalies responsables de la transformation maligne. Les nouvelles stratégies thérapeutiques développées pour le traitement de ces tumeurs suivent toutes ce même principe de ciblage spécifique des différents sous-types

moléculaires et histologiques. Sans surprise, la mise en évidence d'une anomalie moléculaire activatrice — ou récurrente — dans un sous-type histologique donné s'est montrée bien plus efficace pour l'élaboration d'un traitement que la simple expression d'un marqueur spécifique.

Nous présentons dans cette section quelques options thérapeutiques actuellement disponibles pour le traitement ciblé de sarcomes associé à des anomalies moléculaires accessibles à un ciblage thérapeutique avec les outils de 2012. Ces modèles montrent que le développement des thérapies moléculaires ciblées doit impérativement être fondé sur la compréhension de la biologie de la maladie.

Guider le développement des thérapies ciblées disponibles

Les tumeurs stromales gastro-intestinales, le sarcome le plus fréquent, a constitué le modèle emblématique pour le développement des thérapies ciblées dans une tumeur solide [11]. L'imatinib, le traitement de référence en phase métastatique, a démontré récemment sa capacité à améliorer la survie en situation adjuvante chez les patients à haut risque de rechute (60). Cependant, dix ans après, ce modèle continue à nous instruire sur le traitement des tumeurs rares, et les modèles optimaux de développement de la recherche clinique dans ces pathologies. Il est désormais admis qu'il existe une dizaine de sous types moléculaires de GIST (porteurs de mutations de l'exon 9 ou 11 de KIT, de PDGFRA et ses différentes variantes, de NF1, BRAF, SDHB), qui doivent être considérés de manière très différente, tant pour le traitement en phase localisée qu'en phase métastatique. Cette fragmentation en de multiples entités ultra-rares d'une maladie, dont l'identification nosologique date de 1998, préfigure la cancérologie des années à venir, ou les tumeurs rares et fréquentes sont destinées à être traitées de manière différente, posant de manière encore plus aigüe la question de la méthodologie à employer dans ce contexte.

Le dermatofibrosarcome protubérant de Darier-Ferrand (DFSP) est un sarcome cutané à évolution lente et essentiellement locale [31]. Il constitue le septième sous type histologique de sarcomes dans l'étude épidémiologique réalisée en Rhône-Alpes [5, 6]. L'altération moléculaire caractéristique des DFSP est une translocation juxtaposant le gène du COL1A1 avec le gène PDGFA, produisant ainsi une protéine de fusion dans les cellules tumorales et qui agit comme facteur de croissance autocrine [30]. Plusieurs études rétrospectives ou prospectives basées sur l'activité inhibitrice de l'imatinib sur le PDGFRA ont été conduites [32]. Elles ont démontré une activité antitumorale significative de l'imatinib dans cette tumeur, aussi bien dans les formes localisées ou localement avancées que dans les formes métastatiques, conduisant ainsi à un enregistrement précoce du médicament dans cette indication orpheline, avant même la réalisation d'un essai clinique prospectif. Après deux essais de phase II conduits par l'EORTC (62027) et un groupe américain, et fusionnés pour leur publication [23] l'efficacité de l'imatinib est maintenant reconnue dans cette indication : le taux de réponse est de 37 % avec une survie sans progression à deux ans de 50 % environ et 75 % de patients survivant à long terme [22]. Il est à

noter qu'aucun autre agent n'avait jusque-là été testé prospectivement ni n'avait démontré d'efficacité dans cette tumeur rare.

Les tumeurs rares comme terrain de développement préférentiel des thérapies ciblées

Dans le DFSP, et dans un nombre croissant de tumeurs rares, des traitements ciblés démontrés actifs pour d'autres pathologies ont été utilisés avec succès chez des patients porteurs de tumeurs avec anomalies moléculaires « sensibles ». Cette approche est pragmatique.

Plus récemment, de nouvelles thérapeutiques ciblées ont été développées spécifiquement contre l'anomalie moléculaire ou la voie de signalisation activée. Ces exemples montrent un saut conceptuel dans le développement des médicaments. Il s'agit ici de développer spécifiquement des médicaments dans des tumeurs rares, sur la base de la présence de l'anomalie moléculaire.

Des gènes de fusion codant pour des facteurs de transcription impliqués dans la régulation du gène IGFBP3 ont été identifiés dans les sarcomes d'Ewing. L'expression de IGFBP3 est inhibée par la protéine de fusion. Le gène est impliqué dans la régulation du système IGF1/IGF1R. Les *insulin-like growth factors* (IGF) et leurs récepteurs (IGFR) sont des facteurs de croissance qui jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus métaboliques et la prolifération cellulaire. Par son interaction avec IGF1, IGFBP3 inhibe la prolifération des cellules et favorise l'apoptose dans les lignées de sarcome d'Ewing [33]. Sur la base de ces données biologiques, des essais de phase I et II utilisant un anticorps IGF1R ont été initiés. Les résultats préliminaires montrent que le traitement permet d'obtenir un contrôle tumoral chez 40 à 50 % des patients réfractaires [34]. Bien que cette tumeur soit très rare (trois à cinq cas par million et par an), plusieurs essais cliniques ont été développés avec cette classe thérapeutique dans cette indication, qui n'avait jusqu'alors bénéficié d'aucun essai clinique de promotion industrielle. Malheureusement, seule une fraction des patients semble répondre à ces traitements, parfois de manière prolongée. Une recherche active sur les bio-marqueurs potentiels est en cours.

Dans la même optique, l'amplification constante du gène *MDM2* et celle plus occasionnelle de *CDK4* dans les liposarcomes bien différenciés et dédifférenciés suggère un intérêt thérapeutique potentiel des inhibiteurs de la protéine dans cette indication [35, 36]. Il s'agit là d'un « sous-groupe de sous-groupe », représentant 70 % des liposarcomes, qui constituent eux-mêmes 15 % de tous les sarcomes [5, 6]. Plusieurs études de phase I/II utilisant des inhibiteurs de *MDM2* ont été initiées et pour la première permettent de démontrer la validité du concept thérapeutique [37]. Une réponse biologique, comprenant une induction d'apoptose et le blocage de la prolifération cellulaire est observée chez les patients exposés à ces inhibiteurs. Cette classe de médicament est actuellement en développement uniquement dans des tumeurs présentant ces anomalies moléculaires. Toutes ces tumeurs sont des tumeurs rares selon les critères ci-dessus.

Les échecs et les approches empiriques

Cette approche, basée sur une analyse des mécanismes biologiques de la maladie peut être tenue en échec lorsque l'anomalie moléculaire, ou la protéine identifiée, ne possède pas de rôle spécifique dans la transformation néoplasique. Un exemple est fourni par les inhibiteurs de HER1 dans les synoviosarcomes ou sarcomes des gaines des nerfs (neurosarcomes, ou MPNST) [38-40].

L'analyse du profil d'expression génique et l'analyse par microarrays ont montré que plusieurs sous-types histologiques de sarcomes, en particulier les sarcomes synoviaux et les tumeurs des gaines nerveuses périphériques, expriment fortement EGFR [38]. Deux études de phase II ont été conduites dans les STM avancés avec des inhibiteurs de tyrosine kinase : gefitinib dans les sarcomes synoviaux et erlotinib dans les tumeurs des gaines nerveuses périphériques. Aucun des deux traitements n'a montré d'efficacité dans ces indications [39, 40]. Cet échec démontre l'importance de la compréhension des mécanismes biologiques mis en jeu dans la transformation tumorale. L'expression de la cible ne suffit pas ; celle-ci doit être activée et surtout jouer un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie.

Ces observations ne doivent cependant pas faire renoncer aux approches empiriques qui peuvent être parfois riches d'enseignement. De fait, dans la plupart des sous-types de sarcomes aucune altération moléculaire responsable, et surtout « traitable », n'a encore été identifiée de façon certaine.

Les tumeurs desmoides sont des tumeurs invasives développées à partir des fibroblastes et des myofibroblastes. Elles sont associées à un taux de récurrence locale ou locorégionale significatif, mais le risque de métastase est très faible [41-45]. La caractérisation biologique de ces tumeurs n'a été effectuée que très récemment, et les traitements ont donc été le plus souvent basés sur des données empiriques avec des niveaux de preuve limités [43]. Les tumeurs desmoides présentent des altérations moléculaires caractéristiques de la voie APC- β caténine. La β -caténine apparaît mutée dans plus de 85 % des fibromatoses desmoides, tandis qu'un sous-groupe de tumeurs desmoides intra abdominales présente une mutation du gène APC chez les patients porteurs du syndrome de Gardner [44]. Initialement considérées comme des sarcomes de bas grade, la plupart de ces tumeurs peuvent avoir une évolution très lente ou même présenter des régressions spontanées. Par conséquent les traitements proposés dans la littérature sont très disparates [45, 46]. Cependant, un certain nombre de tumeurs finissent par progresser et entraîner la mort des patients, en particulier les tumeurs abdominales (jusqu'à 30 %) et, quoique moins fréquemment, celles qui apparaissent au niveau des membres (10 %). Plusieurs traitements systémiques ont démontré une activité thérapeutique dans cette indication : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les traitements hormonaux, les cytotoxiques utilisés à doses faibles ou standard [45, 46]. L'imatinib a démontré une activité thérapeutique significative, et les résultats de deux essais cliniques ont montré des taux de réponse de 15 % et des taux de survie sans progression de 40 et

65 % [47, 48]. Les mécanismes biologiques régulant l'activité antitumorale de l'imatinib dans les tumeurs desmoides sont à l'étude.

Ces différents exemples, portant sur des tumeurs conjonctives rares ou très rares montrent la puissance de l'approche rationnelle pour le développement clinique des médicaments, à l'opposé des approches empiriques qui ont prévalu jusqu'au début des années 2000.

Dans ces modèles, il apparaît que les tumeurs rares, parce qu'elles sont homogènes sur le plan moléculaires et disposent d'anomalies moléculaires accessibles à un médicament modulateur constituent désormais des modèles de choix pour le développement de médicament

L'ÉVOLUTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LES TUMEURS RARES

La recherche clinique sur les tumeurs rares tire donc partie du travail de caractérisation moléculaire réalisé au préalable dont nous avons montré qu'il peut guider efficacement le développement des médicaments innovants dans ces pathologies. Le nombre réduit de patients impose cependant des adaptations méthodologiques dans plusieurs domaines.

Nouvelles méthodologies statistiques

Les méthodologies Bayésiennes permettent d'explorer une question en tenant compte de l'information acquise au préalable. Encore confidentielles en oncologie, elles trouvent dans le domaine des tumeurs rares des applications utiles. Plusieurs essais récents de phase II ou de phase II randomisés, basé sur des méthodologies Bayésiennes ont été rapportés et ont permis de conclure sur l'activité et l'utilité de traitements [10].

Les essais de phase 0, utilisant des microdoses, et surtout les essais de phase II avec recherche de preuve de concept biologiques telles que rapportées ci-dessus [37] permettent de démontrer l'activité biologique d'un nouvel agent sur une cible donnée et de fonder un rationnel biologique de plus grande ampleur. Ces essais se développent actuellement et trouvent un champ d'application naturel dans les tumeurs rares ou la caractérisation d'une cible majeure a pu être obtenue.

Les essais de phase I orienté sur des sous-types de tumeurs sélectionnées sur leurs caractéristiques moléculaires permettraient également d'obtenir une preuve du concept rapide amenant plus rapidement aux études pivots susceptibles de montrer l'activité du composé sur une population sélectionnée.

Enfin les tumeurs rares constituent aussi des modèles ou le développement de marqueurs de substitution, biologiques ou cliniques, corrélés à la survie et à la

qualité de vie par exemple, permettrait de réaliser plus rapidement les programmes de recherche sur des groupes limités de patients.

Les banques de tumeurs

L'importance de la caractérisation biologique des tumeurs, avant le début du traitement ou durant l'exposition au traitement implique la mise en place de banques de tumeurs annotées, collectées avec de hauts standards de qualité. Les écueils sont là encore liés à la rareté de ces maladies conduisant potentiellement à des transferts d'échantillons internationaux. La complexification des règles légales pour le stockage et de mise à disposition des échantillons, leur diversité entre les États, rend ces outils parfois peu utilisables pour les tumeurs rares. Plusieurs réseaux d'excellence, dont Conticanet et Eurobonet, ont cependant pu mettre en place des banques de tumeurs virtuelles, partagées entre les institutions, et qui servent efficacement des projets communs, décidés individuellement par les investigateurs de chaque institution. Les bases www.conticabase.org, et www.conticagist.org sont construites de cette manière.

Réseaux d'excellence nationaux et Européens.

Avec la fragmentation des entités nosologiques en sous-groupes plus rares, les collaborations multinationales deviennent la règle pour le développement d'essais cliniques ambitieux. Ces projets multinationaux s'appuient sur des réseaux nationaux solides, organisés autour de centres de référence. Mais ils doivent également pouvoir bénéficier de structures transversales, telles que l'EORTC capables de fournir le soutien logistique pour l'ouverture des études dans différents pays, hétérogènes sur le plan de la législation et de l'application de la directive européenne.

La réalisation d'études intergroupes avec d'autres réseaux sur d'autres continents est actuellement très difficile pour un groupe universitaire. Il sera important de pouvoir adapter les législations pour permettre la réalisation de tels essais purement cognitifs, en plus des essais industriels qui commencent à se mettre en place pour les tumeurs rares.

Les associations de patients

Le rôle des associations de patients dans ce processus est important et doit encore être renforcé. Au cours de ces dernières années, ces associations se sont affirmées comme des partenaires essentiels pour la communication patients-praticiens, pour la diffusion de l'information, et souvent également pour le soutien financier d'études cliniques ou de projets. Le rôle de ses associations pour guider le patient vers les centres de référence et les essais cliniques est également à souligner.

L'implication des sociétés savantes

Enfin, il est important de noter l'implication croissante des sociétés savantes sur le thème des tumeurs rares, qu'il s'agisse de groupes coopératifs (EORTC) ou de sociétés savantes professionnelles (ESMO). L'implication des autorités européennes, à travers la directive sur les médicaments orphelins, ou la création de comité tels que l'European Committee for Experts on Rare Diseases (EUCERD) (<http://www.eucerd.eu>) est également à souligner, et témoignent de la prise de conscience de l'importance stratégique du problème.

LES ENJEUX DE LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES TUMEURS RARES : UN MODÈLE POUR LES TUMEURS FRÉQUENTES

La recherche clinique sur les tumeurs rares, qui rassemblent collectivement près de 20 % de tous les cancers, a longtemps été pénalisée par les difficultés méthodologiques liées à la dispersion des patients et des expertises. Les progrès de la biologie et l'arrivée des thérapeutiques ciblées a permis de transformer cette situation. Les tumeurs rares sont désormais souvent des enjeux stratégiques pour le développement de nouveaux médicaments avec plusieurs exemples de traitement innovants majeurs mis à disposition dans ces modèles. Les difficultés méthodologiques demeurent, mais les moyens pour les franchir sont désormais mieux visibles.

Les tumeurs rares sont désormais un enjeu clé à l'ère de la génomique. Alors que les tumeurs fréquentes (cancer bronchiques, du sein, de la prostate, colorectales, etc.) sont démembrées en sous-entités représentant chacune quelques pourcent du total des patients, on voit que les questions qui se posent à ces sous-groupes sont en fait celles des tumeurs rares.

Les enjeux de la recherche clinique sur les tumeurs rares sont en fait les enjeux de la recherche en oncologie des prochaines décennies.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GATTA G., CAPOCACCIA R., TRAMA A., MARTÍNEZ-GARCÍA C. — RARECARE Working Group. The burden of rare cancers in Europe. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, 686, 285-303.
- [2] Disponible sur <<http://www.esmo.org/policy/european-action-against-rare-cancers.html>> (consulté le 5 mars 2012).
- [3] Disponible sur <http://www.rarecancerseurope.org/IMG/pdf/08_Blay.pdf> (consulté le 5 mars 2012).
- [4] Disponible sur <<http://infosarcomes.org/>> (consulté le 5 mars 2012).
- [5] Disponible sur <<http://www.sarcoma-patients.eu/>> (consulté le 5 mars 2012).

- [6] DUCIMETIÈRE F., LURKIN A., RANCHÈRE-VINCE D., DECOUVELAERE A.V., PÉOC'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(8), e20294.
- [7] MASTRANGELO G., FADDA E., CEGOLON L., MONTESCO M.C., RAY-COQUARD I., BUJA A. — A European project on incidence, treatment, and outcome of sarcoma. *BMC Public Health*, 2010 Apr 12, 10, 188.
- [8] CLARK M.A., FISHER C., JUDSON I., THOMAS J.M. — Soft-tissue sarcomas in adults. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 701-11.
- [9] RAY-COQUARD I., MONTESCO M.C., COINDRE J.M., DEI TOS A.P., LURKIN A., RANCHÈRE-VINCE D., *et al.* — For the Conticanet group. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann. Oncol.*, 2012 Feb 13.
- [10] P.G. CASALI, J.Y. BLAY — Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 21(suppl 5), 196-201.
- [11] P.G. CASALI, J.Y. BLAY — Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 21(suppl 5), 98-101.
- [12] GUSTAFSON P., DREINHÖFER K.E., RYDHOLM A. — Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop. Scand.*, 1994 Feb, 65(1), 47-50.
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), PETO R., DAVIES C., GODWIN J., GRAY R., PAN H.C., CLARKE M., *et al.* — Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012 Feb 4, 379(9814), 432-44.
- [14] LINK M.P., GOORIN A.M., MISER A.W., GREEN A.A., PRATT C.B., BELASCO J.B., *et al.* — The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N. Engl. J. Med.*, 1986 Jun 19, 314(25), 1600-6.
- [15] EILBER F., GIULIANO A., ECKARDT J., PATTERSON K., MOSELEY S., GOODNIGHT J. — Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J. Clin. Oncol.*, 1987 Jan, 5(1), 21-6.
- [16] ABRAMS J., CHEN T., GIUSTI R. — Special communication from the National Cancer Institute. Survival after breast-sparing surgery versus mastectomy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994 Nov 16, 86(22), 1672-3.
- [17] ROSENBERG S.A., TEPPER J., GLATSTEIN E., COSTA J., BAKER A., BRENNAN M., *et al.* — The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.*, 1982, 196(3), 305-15.
- [18] ESMO Clinical Recommendations. *Ann. Oncol.*, 2010, 21(suppl 5), 1-2821.
- [19] THALL P.F., WATHEN J.K. — Practical Bayesian adaptive randomisation in clinical Trials. *Eur. J. Cancer*, 2007 Mar, 43(5), 859-66.
- [20] Disponible sur <www.eortc.be> (consulté le 5 mars 2012).
- [21] J. VERWEI, P. CASALI, J. ZALCBERG, A. LECESNE, P. REICHARDT, J.Y. BLAY, *et al.* — Improved progression free survival in gastro-intestinal stromal tumors with high dose Imatinib. Results of a randomized phase III study of the EORTC, ISG and AGITG. *Lancet*, 2004 ; 364, 1127-34.
- [22] RUTROWSKI P., VAN GLABBEKE M., RANKIN C.J., RUKA W., RUBIN B.P., DEBIEC-RYCHTER M., *et al.* — European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue/Bone Sarcoma Group ; Southwest Oncology Group. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, 2010 Apr 1, 28(10), 1772-9.

- [23] LE CESNE A., RAY-COQUARD I., BUI B.N., ADENIS A., RIOS M., BERTUCCI F., *et al.* — For the French Sarcoma Group. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2010, 10, 942-9.
- [24] MARINA N., BIELACK S., WHELAN J., SMELAND S., KRAILO M., SYDES M.R., *et al.* — International collaboration is feasible in trials for rare conditions: the EURAMOS experience. *Cancer Treat. Res.*, 2009, 152, 339-53.
- [25] LADENSTEIN R., PÖTSCHGER U., LE DELEY M.C., WHELAN J., PAULUSSEN M., OBERLIN O., *et al.* — Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J. Clin. Oncol.*, 2010 Jul 10, 28(20), 3284-91.
- [26] Disponible sur <<http://www.eortc.be/services/doc/EUCTD/Default.htm>> (consulté le 3 mars 2012).
- [27] Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponible sur <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:EN:PDF>> (consulté le 3 mars 2012).
- [28] HELMAN L.J., MELTZER P. — Mechanisms of sarcoma development. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3, 685-94.
- [29] MITELMAN F., JOHANSSON B., MERTENS F. — The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat. Rev. Cancer*, 2007 Apr, 7(4), 233-45.
- [30] JOENSUU H., ERIKSSON M., SUNDBY HALL K., HARTMANN J.T., PINK D., SCHÜTTE J., *et al.* — One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*, 2012 Mar 28, 307(12), 1265-72.
- [31] SIMON M.P., PEDEUTOUR F., SIRVENT N., GROSGEORGE J., MINOLETTI F., COINDRE J.M., *et al.* — Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat. Genet.*, 1997 Jan, 15(1), 95-8.
- [32] MAKI R.G., AWAN R.A., DIXON R.H., JHANWAR S., ANTONESCU C.R. — Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 623-6.
- [33] PRIEUR A., TIRODE F., COHEN P., DELATTRE O. — EWS/FLI-1 silencing and gene profiling of Ewing cells reveal downstream oncogenic pathways and a crucial role for repression of insulin-like growth factor binding protein 3. *Mol. Cell. Biol.*, 2004 Aug, 24(16), 7275-83.
- [34] D. OLMOS, S. OKUNO, S.M. SCHUETZE, M.L. PACAGNELLA, D. YIN, A. GUALBERTO, *et al.* — Safety, pharmacokinetics and preliminary activity of the anti-IGF-IR antibody CP-751,871 in sarcoma patients. *Proc. ASCO*, 2008, 10501.
- [35] SIRVENT N., COINDRE J.M., MAIRE G., HOSTEIN I., KESLAIR F., GUILLOU L., *et al.* — Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence *in situ* hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007 Oct, 31(10), 1476-89.
- [36] VASSILEV L.T., VU B.T., GRAVES B., CARVAJAL D., PODLASKI F., FILIPOVIC Z., *et al.* — In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*, 2004, 303, 844-8.
- [37] I. RAY-COQUARD, J.Y. BLAY, A. ITALIANO, A. LE CESNE, N. PENEL, J. ZHI, *et al.* — Neoadjuvant MDM2 antagonist RG7112 for well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas (WD/DD LPS): A pharmacodynamic (PD) biomarker study. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29.
- [38] NIELSEN T.O., WEST R.B., LINN S.C., *et al.* — Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet*, 2002, 359, 1301-7.

- [39] RAY-COQUARD I., LE CESNE A., WHELAN J.S., SCHOFFSKI P., BUI B.N., VERWEIJ J., *et al* — A phase II study of gefitinib for patients with advanced HER-1 expressing synovial sarcoma refractory to doxorubicin-containing regimens. *Oncologist.*, 2008 Apr, 13(4), 467-73.
- [40] ALBRITTON K.H., RANKIN C., COFFIN C.M., RATNER N., BUDD G.T., SCHUETZE S.M., *et al* — Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *ASCO Meeting Abstracts*, 2006, 9518.
- [41] MERCHANT N.B., LEWIS J.J., WOODRUFF J.M., LEUNG D.H., BRENNAN M.F. — Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer*, 1999, 86(10), 2045-52.
- [42] BONVALOT S., ELDWENY H., HADDAD V., RIMAREIX F., MISSENERD G., OBERLIN O., *et al* — Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2007 Aug 18 [Epub ahead of print].
- [43] JANINIS J., PATRIKI M., VINI L., ARAVANTINS G., WHELAN J.S. — The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann. Oncol.*, 2003 Feb, 14(2), 181-90.
- [44] JILONG Y., JIAN W., XIAOYAN Z., XIAOQIU L., XIONGZENG Z. — Analysis of APC/beta-catenin genes mutations and Wnt signalling pathway in desmoid-type fibromatosis. *Pathology*, 2007 Jun, 39(3), 319-25.
- [45] SALAS S., DUFRESNE A., BUI B., BLAY J.Y., TERRIER P., RANCHERE-VINCE D., *et al* — Prognostic Factors Influencing Progression-Free Survival Determined From a Series of Sporadic Desmoid Tumors: A Wait-and-See Policy According to Tumor Presentation. *J. Clin. Oncol.*, 2011 Sep 10, 29(26), 3553-8. Epub 2011 Aug 15.
- [46] HEINRICH M.C., MCARTHUR G.A., DEMETRI G.D., *et al* — Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24(7), 1195-1203.
- [47] PENEL N., LE CESNE A., BUI B.N., PEROL D., BRAIN E.G., RAY-COQUARD I., *et al* — Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 2, 452-7.

DISCUSSION

M. Jacques ROUËSSÉ

Quelle est la proportion de tumeurs considérées comme rares prises en charge correctement en France ? Et quelle proportion de tumeurs fréquentes à l'intérieur desquelles il existe des tumeurs rares, du fait de leurs particularités moléculaires, sera prise en charge correctement ?

20 % des cancers sont considérés comme des cancers rares, selon des données de Rarecare, si l'on considère donc les tumeurs avec une incidence inférieure à 6/100 000 par an. Dans l'exemple des sarcomes, environ 40 % sont traités selon les recommandations de pratique en première ligne métastatique. La plupart des cancers dits fréquents rassemblent en fait des sous-types moléculaires très hétérogènes. C'est le cas des quatre plus fréquents (sein, prostate, poumon, colorectaux), ou de moins fréquents (glioblastome, ovaire, pancréas). La proportion des patients traités de manière adéquate est mal connue, mais à ce stade (en 2013), elle est essentiellement dépendante de la réalisation des tests de diagnostic moléculaires, et bien sûr de leur fiabilité, qui n'ont pas été analysés.

M. Gilles BOUVENOT

Les industriels du médicament semblent de plus en plus intéressés par le développement de thérapies ciblées qui conjuguent de vrais progrès thérapeutiques avec une rentabilité acceptable. Partagez-vous ce point de vue ?

On constate depuis trois ans environ, une évolution importante de la perception des partenaires industriels qui sont désormais intéressés par travailler sur des « niches ». Les tumeurs rares, plus homogènes sur le plan moléculaire sont perçues comme des opportunités pour effectuer des preuves du concept pouvant amener à des enregistrements plus précoces, auprès des autorités comme l'EMA.