

Traitements ciblés des sarcomes et des tumeurs conjonctives rares

Targeted treatment of rare connective tissue tumors and sarcomas

P. Cassier^{1,a}, D. Pissaloux^{1,a}, L. Alberti¹, I. Ray-Coquard¹, J.-Y. Blay^{1,2}

¹Centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

²Faculté de médecine Lyon-I, université de Lyon, place d'Arsonval, Lyon, France

<blay@lyon.fnclcc.fr>

Article reçu et accepté le 8 février 2010

Tirés à part : J.-Y. Blay

Résumé. Les progrès récents de la biologie des sarcomes des tissus mous et des tumeurs conjonctives localement agressives ont permis de classer différentes entités moléculaires et histologiques de la maladie. Six sous-groupes de sarcomes ont été identifiés présentant des anomalies moléculaires spécifiques, parmi lesquels figurent des tumeurs rares, dont les traitements ciblés font l'objet de cet article : 1) les sarcomes à translocations spécifiques aboutissant à la constitution de gènes de fusion (*DFSP*, *PVNS*) ; 2) les sarcomes avec mutations touchant les récepteurs à tyrosines-kinases (*KIT* dans les *GIST*) ; 3) les tumeurs avec délétion de gènes suppresseurs de tumeur (*TSC* dans les *PEComas*, *NF1* impliqué dans la neurofibromatose de type 1) ; 4) les sarcomes porteurs d'une amplification de *MDM2/CDK4* dans les liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés ; 5) les sarcomes à génétique complexe présentent des altérations génétiques plus grossières (du léiomyosarcome, ostéosarcomes). À ces cinq groupes, on peut rajouter les tumeurs desmoïdes, porteuses d'altérations des voies de l'adhésion cellulaire (délétion du gène *APC* ou mutation de la β -caténine dans les fibromatoses agressives), et les tumeurs à cellules géantes osseuses, dans lesquelles le couple *RANK/RANKL* opère une interaction complexe entre le stroma cellulaire et les cellules géantes. L'identification de ces voies de signalisation anormales a permis le développement d'agents thérapeutiques ciblés efficaces contre certains sous-types histologiques rares de sarcomes et de tumeurs conjonctives à malignité locale, notamment dermatofibrosarcome protuberans (*DFSP*), synovites villonodulaires pigmentées (*SVNP*), *TCG*, *PEComas*, sarcomes du stroma endométrial, sarcomes d'Ewing, etc. L'imatinib est utilisé dans le traitement des *DFSP*, caractérisés par une translocation du gène *PDGF*, ou dans les *SVNP*, une tumeur des tissus mous également localement agressive et liée à une anomalie du gène codant pour le *M-CSF*. Plusieurs essais cliniques de phases I et II ont permis de mettre en évidence des réponses à l'anticorps anti-IGF1R dans

Abstract. The recent progress of the biology of the locally aggressive sarcomas of soft tissues and related connective tissue tumors enabled to reclassify molecular and histological entities of the disease. Six subgroups of sarcomas are identified with specific molecular alterations, the targeted treatments of which are the object of this article: 1) sarcomas with specific translocations with fusion oncogenes (*DFSP*, *PVNS*); 2) sarcomas with tyrosine kinase mutations (*KIT* in *GIST*); 3) tumors with deletion of tumor suppressor genes (*TSC* in the *PEComas*, *NF1* involved in type 1 neurofibromatosis); 4) sarcomas with *MDM2/CDK4* amplification in the 12q13-15 amplicon, i.e. well differentiated or dedifferentiated liposarcomas; 5) sarcomas with complex genetics present more unrefined genetic changes (leiomyosarcomas, osteosarcomas). On top these 5 groups, desmoid tumors characterized by alterations of the Wnt, beta catenin, APC, and giant cell tumors of the bone, in which *RANK/RANKL* operates a complex interaction between the cellular stroma and giant tumor cells. The identification of these abnormal ways of road marking to licence the development of effective targeted therapeutic agents against certain rare histological connective subcategories of sarcomas and tumors with local aggressiveness, in particular *DFSP*, *PVNS*, *GCST*, *PEComas*, endometrial stromal sarcomas, Ewing sarcomas, etc. Imatinib is used in the treatment of *DFSP*, characterized by a translocation of the gene *PDGF*, or in pigmented villonodular synovitis (*PVNS*), a tumor of soft part also locally aggressive, caused by an abnormality of the gene coding for the *M-CSF*. Several clinical trials of phase I and II trials demonstrated the antitumor activity of anti-IGF1R antibodies in Ewing, whose fusion gene downregulates *IGFBP3*. Inhibitors of *MDM2* are in the course of clinical evaluation in liposarcomas. Inhibitors of *mTOR* (sirolimus, temsirolimus) demonstrated an antitumoral activity in the *PEComas*. The molecular characterization of

les tumeurs du premier sous-type, les sarcomes d'Ewing, dans lesquelles le produit du gène de fusion régule la protéine IGFBP3. Des inhibiteurs de MDM2 sont en cours d'évaluation clinique dans les liposarcomes. Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, temsirolimus) ont démontré une activité antitumorale dans les PEComes. La caractérisation moléculaire des sarcomes a permis de développer des thérapies ciblées visant à corriger les anomalies responsables. La recherche de transfert constitue un outil essentiel pour le développement de nouveaux traitements et l'identification des mécanismes de réponse et de résistance mis en place par ces tumeurs. ▲

Mots clés : sarcome, facteur de croissance tyrosine-kinase, PDGF, MCSF, RANKL, mTOR, KIT

sarcomas allowed to develop therapeutic targeted to correct the responsible abnormalities. Translational research is and will be an essential tool for the development of new treatments and the identification of the mechanisms of answer and resistance set up by these tumors. ▲

Key words: sarcoma, tyrosine-kinase growth factor, PDGF, MCSF, RANKL, mTOR, KIT

Introduction

Les sarcomes rassemblent un groupe de tumeurs rares et hétérogènes qui représentent environ 1 à 2 % de l'ensemble des tumeurs malignes [1]. De très nombreuses altérations génomiques ont été observées, et les sarcomes 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 ont ainsi été identifiés, en fonction des anomalies moléculaires rencontrées :

- 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 — dermatofibrosarcome protubérans [DFSP]) ;
- mutations touchant les récepteurs à tyrosines-kinases (KIT dans les GIST) ;
- délétion de gènes suppresseurs de tumeur (TSC1/2 dans les PEComes, NF1 impliqué dans la neurofibromatose de type 1) ;
- altérations génétiques simples (amplification de MDM2/CDK4 dans les liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés) ;
- altérations génétiques plus grossières (comme dans le cas du leiomyosarcome) ;
- altération 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, mutations de tyrosines-kinases [2], 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 cet article, les options thérapeutiques actuellement disponibles pour le traitement ciblé de certains sarcomes rares, associés à des anomalies moléculaires accessibles à un ciblage thérapeutique avec les outils de 2010.

Thérapies moléculaires ciblées : approches fondées sur la compréhension de la biologie

DFSP

Le DFSP de Darier-Ferrand est un sarcome cutané à évolution lente et essentiellement locale [3, 4]. Il constitue le septième sous-type histologique de sarcomes dans l'étude épidémiologique réalisée en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979621>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979621>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)