

Traitements systémiques des sarcomes des tissus mous (STM)

Axel LE CESNE

Résumé

Après des décennies de tâtonnements empiriques dans les traitements systémiques des STM, une meilleure compréhension de l'oncogénèse des de ces tumeurs rares (plus de 150 entités) ouvertes par les résultats des études cytogénétiques et biomoléculaires de ces dernières années a radicalement transformé nos concepts thérapeutiques en 2025.

L'impact des traitements péri-opératoires dans les STM localisés a considérablement évolué dans les années 2000 où l'amélioration de la survie a été grandement améliorée par une meilleure approche chirurgicale et le développement des réseaux de référence en France. Les chimiothérapies péri-opératoires (induction en pré-opératoire, adjuvante en post-opératoire) sont de moins en moins utilisées en 2025. L'ère des chimiothérapies à base d'antracyclines/alkylants dans des STM non sélectionnées est révolue au détriment d'études développées dans certains sous-types de sarcome (sarcome utérin par exemple ou thérapeutiques ciblées dans certaines rares entités) ou basées sur des facteurs pronostiques biologiques défavorables (nomogrammes, signature moléculaire). Le concept des cellules tumorales/ADN circulant (biopsies liquides) va potentiellement permettre de mieux cibler des patients qui nécessiteront des traitements systémiques complémentaires (études en cours).

Les chimiothérapies pré-opératoires dont le rôle était de faciliter l'acte opératoire par la diminution du volume tumoral sont de plus en plus remplacées par la radiothérapie seule ou associée à de l'immunothérapie (études en cours) ou à des agents anti-tumoraux spécifiques ayant une activité synergique avec la radiothérapie.

Cependant, malgré un traitement local optimal (de moins en moins de rechutes locales), près de 40 % des patients atteints de STM de haut grade vont développer une rechute métastatique dans les années qui suivent les traitements loco-régionaux. Les années 2000 ont clairement marqué un tournant dans la conception des essais thérapeutiques dans les STM localement avancés/métastatiques. L'ère des traitements des chimiothérapies non ciblées dans tous les STM est également révolue. L'avènement des thérapeutiques ciblées (initié par l'imatinib dans les GIST à l'aube des années 2000), un meilleur démantèlement biologique de chaque sous-type de STM, le développement du concept de la médecine personnalisée (séquençage à haut débit de chaque tumeur pour un patient donné, études en cours), et le mode d'action des nouveaux agents antitumoraux (facteurs anti-angiogéniques, immunothérapie, thérapeutiques ciblées) dans certains sous-types de STM ont sonné le glas des essais thérapeutiques portant sur des effectifs réduits de patients et basés sur les critères de réponse devenus obsolètes. Comme en situation péri-opératoire, des études se portent désormais sur certains sous-types de STM spécifiques, prospectives pour certaines (académiques ou industrielles) mais également rétrospectives grâce à la mise en commun de registres nationaux/internationaux qui colligent par exemple des entités de STM ultra-rares (incidence inférieure à un cas par millions d'habitants, 56 sous-types différents de STM) et qui permettent d'utiliser des agents antitumoraux parfois même non encore approuvés par les autorités de santé. Au moins 7 sous-types de tumeurs mésoenchymateuses ont fait l'objet d'une révolution thérapeutique grâce à la biologie moléculaire et à la découverte d'une anomalie génétique vraisemblablement causale de ces entités : l'imatinib dans les GIST bien sûr mais également le dénsumab dans les tumeurs à cellules géantes, les inhibiteurs de la voie ALK dans les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, les inhibiteurs de la voie mTOR dans les pécomes, les facteurs antiangiogéniques dans les sarcomes alvéolaires des parties molles, l'imatinib dans les dermatofibrosarcomes protuberans, les inhibiteurs de la voie CSF1R dans les tumeurs à cellules géantes des gaines et des tendons, les inhibiteurs NTRK dans les exceptionnels STM qui présentent ces altérations géniques (dont le fibrosarcome infantile) et à moindre degré les inhibiteurs de la gamma-sécrétase dans les tumeurs desmoides. Compte-tenu de la rareté de ces sous-types histologiques, la réalisation d'essais cliniques randomisés est souvent limitée et les études rétrospectives/registres permettent parfois l'enregistrement de ces agents anti-tumoraux dans ces rares indications.

Si l'immunothérapie, en particulier les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires, ont profondément changé l'histoire naturelle de nombreuses tumeurs malignes, les premiers essais cliniques dans les STMs ont abouti à des résultats modestes sauf dans certains sous-types (sarcomes alvéolaires, chordomes, angiosarcomes, tumeurs rhabdoïdes ou sarcomes SMARCA4 déficients). Enfin les thérapies cellulaires reposant sur des lymphocytes T génétiquement modifiés exprimant un récepteur commencent à trouver leur place dans les liposarcomes myxoïdes à cellules rondes ou dans les synovialosarcomes.