

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1567

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Thibaud VALENTIN

le 25 septembre 2014

**Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques :
étude rétrospective d'une cohorte de patients traités
dans les centres du Groupe Sarcome Français
et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO)**

Directrice de thèse : Dr Christine CHEVREAU

JURY

Monsieur le Professeur Henri ROCHE	Président
Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean Michel LAFFOSSE	Assesseur
Madame le Docteur Christine CHEVREAU	Assesseur
Madame le Docteur Martine DELANNES	Suppléant
Madame le Docteur Sophie LE GUELLEC	Membre invité
Monsieur le Docteur Axel LE CESNE	Membre invité



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1567

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Thibaud VALENTIN

le 25 septembre 2014

**Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques :
étude rétrospective d'une cohorte de patients traités
dans les centres du Groupe Sarcome Français
et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO)**

Directrice de thèse : Dr Christine CHEVREAU

JURY

Monsieur le Professeur Henri ROCHE	Président
Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean Michel LAFFOSSE	Assesseur
Madame le Docteur Christine CHEVREAU	Assesseur
Madame le Docteur Martine DELANNES	Suppléant
Madame le Docteur Sophie LE GUELLEC	Membre invité
Monsieur le Docteur Axel LE CESNE	Membre invité



Au Professeur Henri ROCHE

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Votre implication dans la formation des internes, en parallèle de vos compétences dans la prise en charge des patients, font de vous un modèle à suivre pour tout jeune oncologue médical. Merci de m'avoir proposé le poste de CCA afin de poursuivre ma formation a vos cotés pour deux ans.

Au Professeur Jean-Pierre DELORD

Merci de siéger dans mon jury. Tu as toujours été présent pour me guider tout au long de mon internat, et je t'en suis reconnaissant. Ton implication dans la recherche clinique est un exemple que j'aimerais suivre pour mon futur professionnel. Je continuerai avec plaisir d'apprendre à tes côtés pendant les deux années à venir.

Au Professeur Jean-Michel LAFFOSSE

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury, et d'apporter votre regard sur mon travail. Parce qu'au final, sans chirurgien, on ne guérirait aucun sarcome. J'espère avoir le plaisir de travailler avec vous dans le futur.

Au Docteur Christine CHEVREAU

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de m'avoir confié les rênes de ce travail (et de la rigueur avec laquelle vous avez corrigé ce texte) ! Avoir travaillé à vos côtés et observé la façon dont vous vous occupez de vos patients a participé à ma volonté de vouloir prendre en charge des patients atteints de sarcome depuis le début de mon internat. Je suis ravi de pouvoir continuer à travailler avec vous.

(Et à partir de maintenant, fini le « Mme Chevreau », je vous appelle Christine !)

Au Docteur Martine DELANNES

Merci de m'avoir appris à vos cotés, entre autres, les subtilités de la prise en charge radiothérapique des sarcomes, et d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Travailler à vos cotés pendant quelques mois a été très intéressant, et j'espère poursuivre en ce sens (les radiochimio concomitantes !)

Au Docteur Sophie LE GUELLEC

Merci de siéger dans ce jury. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi. Par contre, tu n'as pas le droit de critiquer ma thèse (ou juste un tout petit peu ...), puisque tu participes toi même au projet en grande partie !

Au Docteur Axel LE CESNE

Tu es la « Guest-star » de ce jury ! Je te remercie de venir de Paris spécialement pour ma thèse. Ces 6 mois passés à l'IGR à m'imprégner de ton expérience ont été vraiment passionnants. J'espère que les liens noués serviront à créer de belles choses dans l'avenir.

A Laurie, ma chérie

Sans toi, je n'en serais pas là. Le destin nous a réunis, et depuis notre rencontre, tout roule pour nous ! Ta présence à mes côtés est un moteur au quotidien. Par ton amour, ta bonne humeur, ton courage, tu nous as permis de vivre ce parcours, pourtant pas toujours le plus facile, comme une formalité. Tu nous as donné deux magnifiques princesses, qui m'ont révélé qu'en plus d'une femme formidable, tu es la meilleure des mères.

Comme tu le sais, il ne peut rien nous arriver. La (longue) page de nos études se termine, et il ne nous reste plus qu'à écrire la prochaine en gardant le cap qu'on s'est fixé.

Je t'aime

A mes deux princesses, Adèle et Soline

Vous êtes arrivées pendant mon internat, et rempli ma vie d'une manière que rien ne pourra remplacer. Je vous vois grandir chaque jour un peu plus, et j'attends avec impatience le jour de la coalition féminine dans la famille (que je commence à entrevoir). Soyez sûres que chacun de vos sourires et de vos rires restera toujours gravé en moi.

A mes parents

Vous avez toujours été là pour moi tout au long de ma vie. Même à 30 ans, lorsque je vous ai annoncé que je revenais à la maison pour 6 mois ! Vous avez tout fait pour me faciliter les choses et me soutenir dans la voie que j'avais choisie. Maintenant, vous avez même émigré à côté de chez nous, et je suis ravi de vous avoir à nos côtés ! Merci pour tout, je vous aime !

A ma sœur, Claire, et mes frères, Etienne, Olivier et Antoine.

Le temps passe, encore hier tous à la maison, et maintenant chacun de son côté ! Vivement qu'on se retrouve tous à nouveau autour de la prochaine génération de neveux et nièces existants (Swann, Anaë, Iris), et à venir (le petit d'Etienne et Virginie, le(s) futur(es) d'Olivier et Antoine)

A mes grands parents

Papou et Mamoune, qui m'ont cocooné lors de mes débuts de carabin parisien. Je n'oublierai jamais ce que tout ce que vous m'avez apporté, et j'espère que, la haut, vous gardez un œil sur moi.

Michel (qui doit aussi jeter un œil de la haut) et Mamine, qui ont aussi contribué à rendre tout cela possible.

A ma belle famille, qui m'a accueilli avec le plus de naturel et de gentillesse possible. Merci de m'avoir donné votre fille !

Aux 3 cons, mes amis de toujours : Stro la chèvre, Yann Morzuch et Pem el Daron !
Que serait la vie sans les conneries qui vont avec. Depuis toujours, l'émulation hautement intellectuelle qui motive nos week-ends de cons sont des moments incontournables et attendus. Grace à notre groupe, Chyo, si je ne fais pas carrière dans l'oncologie, mon avenir dans la musique est tout tracé... Restez comme vous êtes.

A Yann Bergé. Je commençais mon internat quand tu finissais le tien, et c'est aussi grâce à toi que j'ai choisi cette voie ! Tu resteras mon premier mentor d'oncologie !

A Cécile et Rémy. On s'est finalement rencontrés tard dans l'internat, chez Rosine, et notre amitié s'est poursuivie, grâce à nos marmots du même âge. Allez, maintenant, on va être co-chefs et sauver le monde ensemble pendant 1 an !

A Audrey E. et Fred. Vous aussi avez fourni une belle puce au millésime 2011 des bébés du milieu des oncologues, qui a contribué à former notre amitié !

Au autres (ex) internes d'OM confirmés, Anne Staub, Mony et Anne Pascale. Ca a été un plaisir de bosser (mais pas que) avec vous pendant ces années ! Une pensée spéciale à AP qui prépare sa thèse pour les semaines à venir.

Aux internes et cheftaines de RTE : Les deux stars du Varian 4 : Picaud et Johnny, Anne D, Sabrina, Caro, Anouchka (qui a également fourni sa contribution au millésime 2011 des bébés d'oncologue !), Oualad et François C.) et aux « chainons manquants » d'Onco-hémato (Sarah et Nouritza). Bon, on vous aime quand même, bien que vous avez choisi le côté obscur de la force oncologique... Et puis aux plus jeunes, parfois encore blastiques, que je connais moins (Anne D, Romain D, Elvire, Charlotte), qui sauront choisir la bonne voie !

A mes ex co-(ex)internes d'anapath, Maxou, Emilie, Audrey D ! Quand est ce qu'on se fait un petit placenta tous ensemble comme au bon vieux temps (réponse piège : quand il sera fixé, donc JAMAIS)

A Léa et Geoff, internes radiologues de choc qui m'ont montré les subtilités de ces choses bizarres que sont les échos, TDM... Et aussi l'illustration vivante qu'on peut faire faire sa thèse aux autres (sans rancune Geoff !).

Aux nombreux internes que j'ai côtoyé lors de mes nombreux stages , notamment Ben Hebraud, Joffrey Pozzo (nos discussions sur les chabraks...), JB Beauval (avec qui on a formé le meilleur duo de radiothérapie jamais vu depuis la mise en service de l'Elekta) !

A tous les médecins qui ont accompagné mon internat. Aux OM Loic, Florence, Laurence, Carlos, Nathalie, Jean Louis, qui m'ont appris les différents aspects de l'oncologie au quotidien. A Julien Mazières, Rosine Guimbaud et leurs équipes (Elsa P, Marion et Pascale). Aux anapath de l'ICR et de Purpan avec qui j'ai eu la chance de travailler ! Aux radiologues de l'IUCT (Richard, Gisèle, Bérénice, Valentina) qui, même s'ils ne voulaient pas trop de moi au début, ont su m'accueillir comme un vrai radiologue ! Aux éminents chirurgiens sarcomatologues de l'IUT, Gwen et Dimitri ! A Olivier Mir, pour nos géniales discussions passées et à venir, et Julien Domont de l'IGR !

A Fabienne, qui m'a fait découvrir la recherche et avec qui j'ai passé une super année de M2 sur tous les plans. J'ai un super projet ALK, tu verras !

A Thomas (qui a sévi sur ma thèse), et Monia (qui aurait du !) vous êtes les champions de la statistique, merci de votre aide pour tous les travaux. Qu'est ce qu'on ferait sans vous...

Aux équipes paramédicales de l'ICR, de tous les services dans lesquels je suis passé, pour leur bonne humeur et compétences !

Aux spartiates : Hussein le spartiate originel, Gauthier, Mat, Romain P, Mathias aux mains d'argent, et les autres. On a encore plein de titres a conquérir ensemble.

Force et Honneur.

Et à tous ceux que j'oublie

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
MPNST : ÉTAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES	5
A. Anatomopathologie	5
1. Définition	5
2. Aspects morphologiques	5
3. Sous types histologiques	6
4. Immunohistochimie	6
B. Contextes de survenue	6
1. Les MPNST sur NF1	6
a. NF1 : généralités	6
<i>Epidémiologie</i>	6
<i>Bases génétiques</i>	7
<i>Diagnostic</i>	7
<i>Morbi-mortalité</i>	8
b. MPNST sur NF1	8
<i>Incidence / Epidémiologie</i>	8
<i>Le neurofibrome, facteur de risque de MPNST</i>	8
<i>Place de l'imagerie</i>	9
c. Pathogénie des MPNST sur NF1, une évolution par paliers ?	10
2. Les MPNST en territoire irradié	12
3. Les MPNST sporadiques	13
a. Généralités.....	13
b. Problématique du diagnostic anatomopathologique	13
c. Pathogénie	14
4. Les MPNST sur NF1 et sporadique : des identités génétiques différentes ?	14
C. Survie et facteurs pronostiques des MPNST	15

D. Traitement des MPNST	16
1. Maladies localisées	16
a. Chirurgie.....	16
b. Traitements adjuvants et neoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie	16
2. Maladies métastatiques ou non résécables	17
a. Chimiothérapie conventionnelle.....	17
b. Thérapies ciblées.....	18
c. Cibles thérapeutiques potentielles	19
PATIENTS ET METHODES	20
ANALYSE STATISTIQUE	21
RESULTATS	22
A. Caractéristiques des patients au diagnostic.....	22
B. Caractéristiques tumorales	23
1. Localisation	23
2. Topographie	23
3. Taille tumorale – stade au diagnostic	24
4. Grade tumoral	24
5. MPNST en territoire irradié	24
C. Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique	25
1. Patients porteurs d'une MPNST opérée	25
a. Bilan pré-thérapeutique	26
b. Traitement néoadjuvant.....	26
c. Exérèse chirurgicale	26
d. Traitement adjuvant	27
2. Patients porteurs d'une MPNST métastatique ou non opérable	29
a. Traitement systémique : 1 ^{ère} ligne	29
b. Traitement systémique : 2 ^{ème} ligne.....	29
D. Évolution / Réponse aux traitements.....	29
1. Patients porteurs d'une MPNST opérée	29

a. Caractéristiques des rechutes.....	30
b. Survie sans maladie.....	30
c. Facteurs pronostiques pour la survie sans maladie	30
<i>Analyse univariée</i>	30
<i>Analyse multivariée</i>	30
d. Survie globale.....	33
e. Facteurs pronostiques pour la survie globale	33
<i>Analyse univariée</i>	33
<i>Analyse multivariée</i>	33
2. Patients porteurs d'une MPNST métastatique ou non opérable.....	34
a. Traitement systémique : 1 ^{ère} ligne	34
b. Traitement systémique : 2 ^{ème} ligne.....	35
DISCUSSION.....	36
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	43

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) sont un sous type anatomopathologique rare de Sarcome des Tissus Mous (STM), lesquels correspondent à environ 2% des cancers, soit une incidence évaluée entre 4 et 5 cas / 100 000 [1]. A l'opposé des séries les plus anciennes surévaluant vraisemblablement leur incidence [2-4], les données récentes estiment les MPNST entre 1,5 à 2% des STM (données provenant du réseau de relecture pathologique français, le RRePS, ainsi que du programme Surveillance, Epidemiology, and End Results américain).

Les modalités de prise en charge thérapeutique des MPNST ne présentent pas de spécificité et sont communes aux standards de recommandations définis pour l'ensemble des STM [5], avec comme étapes « pivots » : une biopsie diagnostique avant tout geste thérapeutique et une prise en charge chirurgicale consistant en une exérèse complète, avec des berges microscopiquement saines (dite exérèse R0).

Il existe trois contextes cliniques associés à la survenue de MPNST : les MPNST survenant chez des patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), celles survenant en territoire irradié (sarcome radio-induits), et les formes sporadiques de MPNST (MPNST sporadiques). Chacun de ces contextes présente des caractéristiques différentes : épidémiologiques ; diagnostiques ; pathogéniques et cliniques.

Ce constat pose la question de savoir si ces trois types de MPNST représentent une seule entité ou des maladies particulières ?

Cette problématique nous a conduit à proposer, au sein du Groupe Sarcome Français et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO), un travail sur ce sous type de STM, afin d'essayer de répondre à cette question. Ce travail comporte trois étapes : une clinique : analyse rétrospective de la série du groupe ; une anatomopathologique : centralisation du matériel tumoral disponible pour relecture (complément immunohistochimique et moléculaire) et confirmation du diagnostic de MPNST ; et une biologique : un premier projet consistera en la comparaison des profils d'expression génomiques de MPNST sur NF1 et sporadiques par CGH (Comparative Genomic Hybridization) array, et en la création de Tissue Micro Array (TMA).

Notre travail de thèse représente la première étape de ce projet. Il consiste en la description et l'analyse de la cohorte des patients traités pour une MPNST dans les centres du GSF-GETO, et en la présentation des données actuelles de la littérature sur cette pathologie.

MPNST : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

A. Anatomopathologie

1. Définition

Les MPNST représentent l'ensemble des néoplasies développées aux dépens des cellules situées dans les gaines des nerf périphériques (principalement les cellules de Schwann) [6], à l'exclusion des cellules conjonctives et vasculaires présentes à ce niveau. Les MPNST regroupent les pathologies anciennement nommées neurinome malin, schwannome malin, neurosarcome, neurofibrosarcome.

Selon la dernière classification OMS des tumeurs des tissus mous parue en 2013, le diagnostic de MPNST peut schématiquement être porté dans 4 circonstances :

- le sarcome se développe chez un patient présentant une maladie de Recklinghausen (NF1)
- le sarcome se développe à partir d'un nerf périphérique
- le sarcome se développe à partir d'une tumeur bénigne des gaines des nerfs (le plus souvent un neurofibrome)

En dehors de ces trois situations, le diagnostic est fondé sur le fait que le sarcome doit présenter des caractéristiques histologiques, phénotypiques et ultrastructurales montrant une différenciation schwannienne.

2. Aspects morphologiques

L'aspect morphologique des MPNST est variable. Typiquement, il s'agit d'une prolifération fasciculée (dite « en arrête de poisson ») constituée de cellules fusiformes. Les aspects architecturaux classiques (mais non pathognomoniques) comprennent une densité cellulaire variable sous la forme d'une alternance de faisceaux densément cellulaires et hypocellulaires, une organisation cellulaire également variable : nodulaire, en boucles ou avec des enroulements rappelant une différenciation tactile élémentaire, une disposition palissadique des noyaux, classique mais souvent focale et retrouvée dans moins de 10 % des cas. La prolifération cellulaire est concentrique autour des vaisseaux, avec une extension péri et intra-neurale. D'un point de vue cytologique, les cellules fusiformes ont des contours irréguliers, un noyau asymétrique courbé, ondulé ou en virgule, et présentent un cytoplasme peu coloré, à limites mal visibles. Le nombre de mitoses est en général élevé, >4/10 HPF.

3. Sous types histologiques

Dans environ 15% des cas, il existe des éléments hétérotopiques, majoritairement dans le contexte NF1. Il peut s'agir de fibres musculaires striées (on parle alors de tumeur de Triton, principalement décrite chez les patients NF1, au comportement agressif [7], d'ilots cartilagineux ou osseux, ou d'éléments glandulaires (MPNST glandulaire). Enfin, 5% des MPNST sont épithélioïdes, classiquement de localisation sous cutanée [8], non associées à la NF1. En dehors de la tumeur de Triton, de mauvais pronostic, la présence d'une composante hétérotopique dans les MPNST n'a pas été étudiée en tant que facteur pronostic.

4. Immunohistochimie

En immunohistochimie, la PS100 (protéine S100) est positive pour environ 50 à 60% des MPNST conventionnelles. Cette positivité est en règle focale, intéressant un petit nombre de cellules (excepté pour les MPNST épithélioïdes, qui présentent une expression diffuse de la PS100, pouvant poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un mélanome). Par ailleurs, les éléments hétérotopiques présentent des marquages spécifiques : la tumeur de Triton maligne exprime la desmine et la myogénine ; les éléments épithéliaux dans une MPNST glandulaire expriment les pankératines et l'EMA (Epithelial Membrane Antigen).

B. Contextes de survenue

Il existe trois contextes cliniques différents associés à la survenue des MPNST : les MPNST survenant chez des patients atteints de NF1, les MPNST survenant dans un territoire précédemment irradié (« sarcome radio-induit »), et les maladies sporadiques (sans facteur de risque connu). A la lecture des séries rétrospectives, les MPNST sur NF1 représentent entre 23 et 43% des cas [2, 9-13], les MPNST sporadiques 57 à 77% des cas, et les MPNST en territoire irradié 10 à 15% des cas [11-13].

1. Les MPNST sur NF1

a. NF1 : généralités

Epidémiologie

La neurofibromatose de type 1 est la plus fréquente des maladies autosomiques à transmission dominante, avec une incidence de 1/ 2500 à 1/5000 naissances [14].

Bases génétiques

Les patients porteurs d'une NF1 présentent une anomalie du gène suppresseur de tumeur *NF1*, situé en 17q11.2. Ce gène code pour la neurofibromine, une protéine de 2818 AA, ayant un rôle suppresseur de tumeur par son activité RAS (Rat Associated Sarcoma) GTPase-activating protein (GAP) [15]. En catalysant le passage de la forme de RAS liée au GTP (active), vers la forme RAS liée au GDP (inactive), la neurofibromine réduit l'activité oncogénique de la protéine oncogénique RAS [16], elle même capable d'activer la prolifération et la survie cellulaire.

Dans environ la moitié des cas, il s'agit d'une mutation somatique, *de novo* [14, 17], et non germinale (transmise par les parents). La nature des anomalies génétiques est variable, mais dans la majorité des cas une mutation génétique ponctuelle [18], et dans 5 à 10% des cas une microdélétion englobant le gène *NF1* et les régions génomiques environnantes [19].

Diagnostic

La pénétrance de la NF1 est totale chez les patients mutés, mais l'expression clinique de cette maladie est très variable, y compris au sein d'une même famille. Le diagnostic de NF1 est clinique, et repose sur la présence d'au moins deux critères NIH sur sept (National Institute of Health, définis en 1988) :

- \geq six taches « café au lait » cutanées de taille supérieure à 5mm (individus pré pubères) ou 15mm (individus pubères)
- \geq deux neurofibromes de n'importe quel type ou \geq un neurofibrome plexiforme
- lentigines axillaires ou inguinales
- gliome optique
- \geq deux nodules de Lisch (hamartome situé sur l'iris)
- \geq une lésion osseuse caractéristique (dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs, avec ou sans pseudarthrose)
- \geq un parent au premier degré atteint de NF1 selon les critères précédents

Ce diagnostic est parfois difficile dans les formes frustres (d'autant plus chez les patients porteurs de mutations sporadiques), qui doivent alors faire rechercher une anomalie du gène *NF1*.

Morbi-mortalité

La NF1 est une maladie générale, touchant de nombreux organes. Elle peut être responsable de nombreux types de complications, d'aggravation progressive au cours de la vie [20]. Les plus fréquentes sont les complications neurologiques (déclin cognitif multifactoriel), cardiovasculaires (causées par l'hypertension artérielle, les sténoses des artères rénales), orthopédiques (déformation osseuse). Les patients porteurs de NF1 ont une espérance de vie plus courte que la population générale (15 à 20 ans plus courte [21], bien que difficile à quantifier). Les principales causes de mortalité chez ces patients sont liées aux complications cardiovasculaires, ainsi qu'à la survenue de néoplasies (en particulier de gliomes des voies optiques [22] et de leucémies aiguës myéloïdes [23]). De plus, ces patients présentent également un risque augmenté de développer une MPNST.

b. MPNST sur NF1

Incidence / Epidémiologie

L'incidence annuelle de survenue d'une MPNST chez un patient porteur d'une NF1 est estimée autour de 1,6 à 1,8/1000 patients [24, 25], ce qui représente un risque cumulatif de 6 à 13 % au cours de la vie d'un patient. Cette incidence est environ 1000 fois supérieure à celle (estimée) dans la population globale [2]. Chez ces patients, l'âge au diagnostic est plus précoce que dans la population générale. Ces tumeurs se développent préférentiellement dans les 2ème et 3ème décade (médiane entre 26 et 39 ans) [2, 10, 12, 26, 27].

Le neurofibrome, facteur de risque de MPNST

On peut observer trois types de neurofibromes chez ces patients, responsables de complications différentes.

Les neurofibromes cutanés ou sous cutanés sont parfois présents en grand nombre. Ils surviennent rarement avant l'âge de 7 ans, leur nombre augmentent pendant la puberté [20]. Les conséquences de ces tumeurs bénignes sont essentiellement esthétiques (notamment lorsque présentes en très grand nombre), mécaniques (douleurs, démangeaisons), mais leur transformation maligne est rare [28].

En revanche, les patients porteurs de neurofibromes cutanés ont un risque trois fois plus élevé d'être porteurs de neurofibromes plexiformes, à partir desquels se développent les MPNST dans 90% des cas. Ces neurofibromes sont profonds, développés le long des nerfs et plexus de gros calibre, souvent congénitaux. La présence de neurofibromes plexiformes chez un individu multiplie environ par 20 le risque de développer une MPNST [28], puisqu'un

neurofibrome plexiforme présente un risque de transformation en MPNST d'environ 10 % [29]. Ce risque élevé de transformation pose le problème des modalités et du rythme de surveillance de ces neurofibromes.

La transformation maligne doit être évoquée systématiquement devant l'augmentation de taille d'un neurofibrome plexiforme ou l'apparition de symptômes (douleur ou phénomènes compressifs, et ce en fonction de la localisation tumorale), tout en sachant que ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une transformation maligne. Pour le diagnostic de transformation, l'apport de l'imagerie est parfois marginal et seule la biopsie va permettre le diagnostic de certitude.

Les patients porteurs d'une NF1 avec microdélétion du gène présentent un phénotype différent (une dysmorphie faciale, des retards mentaux, plus fréquemment porteurs de plus de neurofibromes), et présentent un risque de survenue de MPNST environ 2 à 3 fois plus élevé que ceux porteurs d'une mutation du gène [30].

Place de l'imagerie

- Place de l'IRM

Devant une suspicion clinique de MPNST, comme dans le cas d'un sarcome, la réalisation d'une IRM est systématique, et ce avant toute biopsie ou tout acte thérapeutique.

Elle apporte des informations :

- Anatomiques, en repérant les limites de la tumeur, sa localisation sur le trajet d'un nerf, avec la visualisation du nerf afférent et efférent.

- Sur la nature, en faveur de la bénignité (neurofibrome ou schwannome), avec la présence de signes comme le « split fat sign » (lésion entourée d'une collerette grasseuse), ou le signe de la cible (périphérie tumorale d'aspect myxoïde en hypersignal T2 et centre de la lésion, tissu fibro-collagénique, en hyposignal T2).

- Sur la nature, en faveur de la malignité : la taille supérieure à 5cm, la présence d'œdème péri-tumoral, de prise de contraste périphérique tumoral, la présence de nécrose intratumorale, et l'invasion de structures adjacentes. Dans les études rétrospectives, ces signes ont tous des sensibilités de l'ordre de 60%, et des spécificités entre 80 et 90% pour la distinction neurofibrome / MPNST [31, 32].

Toutefois, aucun signe radiologique n'est parfaitement sensible ou spécifique pour le diagnostic de la transformation en MPNST.

- Place du PET-TDM au 18 FDG

Une littérature plus récente (à partir de 2000) témoigne de l'apport de l'imagerie fonctionnelle par le PET-TDM au 18-FDG pour le diagnostic différentiel entre un neurofibrome et une MPNST. Dans la première large évaluation publiée (116 lésions [33]), la sensibilité du PET-TDM au 18 FDG était de 89% et sa spécificité de 95% pour la détection des lésions malignes développées sur NF1. Plusieurs études ont depuis validé ces données, mais le principal problème posé par cette technique est la non reproductibilité de l'unité de mesure (la captation de glucose marqué, ou SUV max), qui est variable d'une machine à l'autre, et rend donc impossible la définition d'un seuil de SUV qui orienterait vers la malignité. Récemment, une étude rétrospective française [34] a rapporté des résultats intéressants en utilisant, sur 145 lésions, un paramètre semi quantitatif, le rapport T/L (SUV max tumorale/ SUV moyenne du foie), paramètre reproductible, et objectivé une valeur prédictive négative de malignité de 98,8% pour un rapport <1,5.

En pratique, le PET-TDM au 18-FDG, en complément de l'IRM, semble apporter des arguments supplémentaires permettant d'évoquer le diagnostic de transformation maligne d'un neurofibrome préexistant, mais il n'existe pas actuellement de recommandations sur son utilisation dans la surveillance systématique des patients atteints de NF1. L'apport du Pet-TDM dans le diagnostic des MPNST sur NF1 reste à évaluer prospectivement.

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude de malignité ne peut être porté que par une biopsie de la lésion suspecte. La majorité des biopsies sont réalisées à l'aiguille par voie radiologique. Cette technique, moins invasive que la biopsie chirurgicale, a largement montré son efficacité dans le diagnostic des STM [35, 36], mais nécessite une lecture par un pathologiste entraîné.

c. Pathogénie des MPNST sur NF1, une évolution par paliers ?

Les mécanismes de carcinogénèse des MPNST, bien qu'encore imparfaitement connus ont été particulièrement étudiés dans le contexte de NF1 [16, 37]. Il semble actuellement établi que la transformation maligne est le fait de la succession d'anomalies génétiques, entraînant le passage du neurofibrome à un neurofibrome atypique (lésion précancéreuse), puis à une MPNST [38].

La perte de NF1 : le premier événement génétique

Suite à l'identification de la neurofibromine (protéine codée par le gène *NF1*) et de ses fonctions, des modèles murins présentant une inactivation conditionnelle embryonnaire de *NF1* dans les cellules de Schwann ont été établis, permettant de montrer que l'inactivation de *NF1* est un événement nécessaire et suffisant à la formation de neurofibromes bénins [39]. En accord avec ces données et avec la théorie « multi-hit » de Knudson [40] (selon laquelle les néoplasies seraient causées par l'accumulation d'évènements mutationnels successifs), on retrouve dans 15 à 25% des neurofibromes, 70% des neurofibromes plexiformes et >90 % des MPNST humains une perte d'hétérozygotie de *NF1* [41, 42], le second allèle étant donc inactivé de façon somatique [19, 42], entraînant une extinction de l'expression de la neurofibromine. Cela entraîne une suractivation de l'oncogène RAS et des voies cellulaires sous-jacentes, telles que la voie des Mitogen Associated Proteins (MAP) kinases et la voie PI3K / AKT / mTOR [43], responsable d'une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire. En accord avec ces hypothèses, on retrouve une hyperactivation de RAS dans les neurofibromes et les MPNST [44-46].

...mais la transformation maligne nécessite des évènements supplémentaires

Les types et la chronologie des évènements génétiques aboutissant à la transformation maligne sont à ce jour imparfaitement connus. On pense qu'un des éléments génétiques le plus précoce est la perte de *CDKN2A*. Une délétion homozygote de ce gène est retrouvée dans 33 à 50% des MPNST [47, 48] contre moins de 10% pour les neurofibromes atypiques (porteurs à 90% de délétions hétérozygotes). Aucune anomalie de ce gène n'a été retrouvée dans les neurofibromes plexiformes [38]. Cela suggère que la perte de *CDKN2A* est vraisemblablement un élément déclencheur de la transformation maligne. Ce gène code pour deux protéines : p14 ARF, dont le rôle physiologique est d'inhiber la protéine MDM2 (activant ainsi l'apoptose induite par p53), et p16 INK4, un inhibiteur des cyclines CDK4 et CDK6, impliquées dans la progression du cycle cellulaire. Ainsi, l'inactivation de *CDKN2A* induit à la fois une augmentation de la prolifération cellulaire et un mécanisme d'échappement à l'apoptose.

On retrouve également, parmi les anomalies les plus documentées, des mutations hétérozygotes de *p53* [49, 50], présentes dans 11 à 24% des MPNST (non retrouvées dans les neurofibromes), entraînant potentiellement une résistance à l'apoptose des cellules en voie de transformation maligne ; et la perte de *PTEN* (protéine inhibitrice de la voie mTOR, hyperactivée dans les MPNST), fréquemment retrouvée dans les MPNST [51, 52]. Sur des

modèles murins transgéniques, l'haploinsuffisance de PTEN combinée à l'activation de K-RAS dans les cellules schwanniennes induit la formation de neurofibromes, puis secondairement de MPNST [53]. Dans une étude portant sur 26 MPNST [54], les auteurs ont retrouvé une monosomie de *PTEN* dans 50% des cas de MPNST développés sur NF1, et l'absence d'anomalie dans les cas sporadiques. La perte de PTEN, conjuguée à l'hyperactivation constitutive de RAS, pourrait expliquer l'activation importante de mTOR (mesurée par le niveau de phosphorylation de mTOR) retrouvée dans les MPNST [43].

En plus de ces altérations géniques, il existe dans les MPNST une signalisation intracellulaire anormale induite par l'expression de certains récepteurs membranaires. Ainsi, l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, responsable de l'activation de nombreuses voies cellulaires) est exprimé par les cellules des neurofibromes et des MPNST, alors qu'il n'est jamais exprimé dans les cellules schwanniennes normales [55]. De plus, le locus génique de *EGFR* est amplifié dans certaines MPNST [41]. *In vitro*, la signalisation induite par l'EGFR favorise la prolifération et l'invasion des cellules de MPNST [56]. L'axe de signalisation formé par les facteurs de croissance de la famille de la neureguline 1, via leur action sur les récepteurs de la famille HER (Human Epidermal growth factor Receptor, comprenant l'EGFR ou HER1, mais aussi HER2-3-4) semble être un moteur important de la stimulation schwannienne et de la transformation maligne, comme cela a été montré *in vitro* sur les lignées cellulaires et dans des modèles murins [57]. L'expression de nombreux autres récepteurs membranaires a été évaluée de manière plus ou moins documentée dans les MPNST, avec des expressions variables : amplification de *KIT* dans environ 10% des tumeurs [58], expression, amplification, voire mutations activatrices de *PDGFR* (Platelet-derived Growth Factor Receptor) α ou β [58, 59], amplifications concomitantes de *MET* et de son ligand (*HGF*) [60], de *IGF1R* (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor) [61].

La recherche des processus pathogéniques des MPNST sur NF1 est plus avancée que pour les MPNST des autres contextes pathologiques. De nombreuses anomalies génétiques ont été retrouvées, mais certaines d'entre elles semblent préférentiellement impliquées dans le phénomène de transformation maligne (perte de CDKN2A, p53),

2. Les MPNST en territoire irradié

La radiothérapie externe (RTE) est un facteur de risque classique de survenue de STM. On estime que le risque global de survenue d'un STM en territoire irradié est d'environ 2% [62], dans un délai médian de 10 ans (des survenues précoces dès la première année ont été

rapportées [62]). Parmi l'ensemble des STM « radio-induits », les MPNST représentent entre 5 et 10% des cas selon les séries [62, 63].

Une quinzaine de « case reports » de transformation maligne de schwannomes vestibulaires (tumeurs bénignes) en MPNST, après une irradiation stéréotaxique ou une radiochirurgie [64], ont été également rapportés dans la littérature.

L'âge médian au diagnostic des MPNST radio-induits semble plus élevé que chez les autres groupes (49 ans en médiane [12]), peut être expliqué par le contexte thérapeutique antérieur et le délai de survenue.

3. Les MPNST sporadiques

a. Généralités

Les circonstances diagnostiques des MPNST sporadiques sont similaires à celles des autres STM, dépendant de la localisation tumorale (gène, douleur, tuméfaction). Le diagnostic de STM soit être évoqué de principe devant toute tuméfaction des parties molles (1 STM pour 100 tumeurs), mais d'autant plus si la lésion est de taille > 5cm et profonde (située sous l'aponévrose du muscle sous jacent), avec alors un ratio passant à 1 STM pour 7 lésions.

L'âge médian de survenue des MPNST sporadiques est plus élevé que celui des patients porteurs d'une NF1 : entre 36 et 53 ans en fonction des séries [2, 10, 12, 26, 27]), ce qui reste toutefois plus jeune que l'âge de survenue des autres STM.

b. Problématique du diagnostic anatomopathologique

En l'absence de contexte de NF1, le diagnostic anatomopathologique des MPNST sporadiques peut être très difficile. Les critères diagnostics positifs reconnus par l'OMS sont soit le développement à partir d'un nerf périphérique ou d'une tumeur bénigne préexistante, soit la mise en évidence d'une différenciation schwannienne, souvent difficile à affirmer.

Dans les faits, l'aspect morphologique des cellules est rarement typique d'une différenciation schwannienne, ce qui, associé à l'absence de critère immunohistochimiques spécifique de MPNST (la PS100 étant exprimée par les cellules de mélanome, et d'autres sous types histologique de STM, comme les synoviosarcome et les sarcome indifférenciés), rendent parfois ardu le diagnostic différentiel entre une MPNST sporadique et une de ces tumeurs. Les progrès dans le diagnostic pathologique, avec les nouveaux outils immunohistochimiques et moléculaires (le marquage par l'HMB45 pour les mélanomes, la recherche du transcrite de fusion SYT-SSX spécifique du synoviosarcome) ont permis de mieux identifier ces diagnostics différentiels, facilitant ainsi indirectement le diagnostic des

MPNST. Dans les séries les plus anciennes, l'absence de ces outils a inévitablement conduit à des confusions diagnostiques et vraisemblablement conduit à surévaluer le diagnostic de MPNST.

c. Pathogénie

La biologie des MPNST sporadiques a été très peu étudiée de façon spécifique et les données existantes doivent être considérées avec précaution du fait des difficultés de diagnostic anatomopathologique. Les mutations de *NF1* ne sont retrouvées que dans 40% des tumeurs sporadiques (9 cas / 22) dans la seule étude disponible [65]. En revanche, il a été objectivé dans 10 à 20% des cas une mutation activatrice de *RAS* qui pourrait mimer fonctionnellement les conséquences de la perte de *NF1* [52, 65]. Les mécanismes précis de la transformation restent flous, même si certains modèles murins permettent de modéliser la formation de MPNST sporadiques, en surexprimant *l'EGFR* et en délétant *PTEN* dans les cellules schwanniennes [66]. Ce modèle reste imparfait, puisque seule une partie des tumeurs humaines expriment l'EGFR, et qu'il semble que la perte de *PTEN* soit plus spécifique des tumeurs développées sur *NF1* [52]. Enfin, 3 à 7,7% des MPNST sporadiques présenteraient une mutation V600E de *BRAF* [65, 67], ouvrant potentiellement la voie à des traitements ciblés [68].

La pathogénie des MPNST sporadiques est mal connue, mais les données disponibles suggèrent des anomalies génétiques différentes des MPNST sur *NF1*, dont la principale est l'indépendance de la perte de *NF1* pour plus de la moitié des cas [65].

4. Les MPNST sur *NF1* et sporadique : des identités génétiques différentes ?

Cette question théorique n'a actuellement pas de réponse scientifique. Une seule étude a comparé l'expression génique de MPNST de 25 tumeurs associées à la *NF1*, et 17 tumeurs sporadiques [69]. Les auteurs n'ont pas été en mesure d'identifier une signature transcriptomique permettant de différencier les 2 groupes de tumeurs. En revanche, ils ont identifié un sous groupe de 9 tumeurs, (développées en contexte *NF1* pour 8 d'entre elles), caractérisées, entre autres par une absence d'expression de l'EGFR. Cela suggère donc que les tumeurs développées sur *NF1* et sporadiques ne seraient pas différentes d'un point de vue du transcriptome, mais qu'existeraient des groupes tumoraux distincts par leur profil d'expression génétique. Ces données restent à confirmer.

Cette absence de différence d'expression génique, malgré le fait que moins de la moitié des MPNST sporadiques présentent une inactivation de *NF1* [65], laisse supposer que

dans le cas des tumeurs sporadiques, la perte d'expression de la neurofibromine pourrait être le fait d'autres mécanismes, et pourquoi pas épigénétiques ? Ainsi, dans un travail récent, il a été montré *in vitro* que le micro ARN miR-10b est capable d'inactiver l'ARNm de la neurofibromine [70], inhibant ainsi son expression. Toutefois, l'épigénétique des MPNST n'a que très peu été étudiée jusqu'à présent.

Les MPNST sont des sarcomes à génétique complexe, puisque de nombreuses anomalies génétiques ont été montrées potentiellement impliquées dans la transformation maligne.

C. Survie et facteurs pronostiques des MPNST

Les données de la littérature, basées sur des séries rétrospectives, (dont les plus volumineuses comportent entre 120 et 205 patients), souvent monocentriques, s'accordent pour dire que les MPNST sont des maladies agressives à haut risque d'extension métastatique, et de pronostic péjoratif. La survie globale des patients varie de 23 à 69% à 5 ans en fonction des séries [2, 9, 10, 13, 71].

Le facteur de mauvais pronostic principal est la taille tumorale, avec un seuil néanmoins variable en fonction des études (entre 5 et 15cm). C'est le seul facteur pronostique identifié dans la quasi-totalité des études publiées. Les autres facteurs retenus de façon variable sont : le grade [13], la localisation axiale (versus membres) [10, 13, 27] et la qualité de résection chirurgicale, microscopiquement (R1) ou macroscopiquement (R2) incomplète, vs complète (R0) [9, 10, 12, 72].

L'impact pronostique du statut NF1 reste encore à ce jour débattu. Il est essentiellement retrouvé dans les séries les plus anciennes [2, 9, 71]. Une méta analyse sur données publiées, parue en 2012, a analysé l'effet pronostique du statut NF1 sur plus de 1800 patients atteints de MPNST (inclus dans 48 études rétrospectives, auxquels s'ajoutaient les données d'une nouvelle série de 179 patients, traités dans 3 institutions) [73]. Celle ci a montré qu'en analysant les publications les plus anciennes (antérieures aux années 2000), le pronostic des patients atteints de NF1 était significativement plus péjoratif. En revanche, cette différence n'existait pas en analysant les données des publications postérieures à l'année 2000, ni sur la cohorte des 179 nouveaux patients analysée séparément. Ces données sont en accord avec celles d'une étude observationnelle britannique récemment publiée [74], qui témoigne que la survie des patients NF1 atteints d'une MPNST s'est améliorée au cours des

dernières années. L'ensemble de ces résultats suggère que la prise en compte de la problématique spécifique de la surveillance des patients porteurs de neurofibromes plexiformes, la meilleure connaissance des facteurs de risque et le développement des moyens d'imagerie (IRM, PET-TDM), ont permis ces dernières années de diagnostiquer plus précocement la survenue d'une MPNST et de gommer ainsi la différence pronostique imputable à la NF1.

D. Traitement des MPNST

1) Maladies localisées

a. Chirurgie

Comme pour les autres STM, le seul traitement à visée curative des MPNST est basé sur l'exérèse chirurgicale complète, c'est à dire emportant une marge de tissu sain péri tumoral, avec des limites d'exérèse microscopiquement saines (R0) . Cette chirurgie doit être planifiée, une fois le diagnostic anatomopathologique fait, et réalisée par un chirurgien spécialiste dans la prise en charge des sarcomes. En cas de chirurgie inadaptée, microscopiquement (R1) ou macroscopiquement (R2) incomplète, le principe d'une reprise chirurgicale est à discuter, éventuellement après un traitement « néoadjuvant ». Les critères de qualité d'une chirurgie de prise en charge de sarcome sont décrits dans les recommandations de l'ESMO [5].

b. Traitements adjuvants et néoadjuvants : chimiothérapie / radiothérapie

Les indications de traitements adjuvants et néoadjuvants ne présentent aucune spécificité pour ce sous type anatomopathologique, et sont ceux des STM en général. Leur indication doit être discutée au cas par cas, en RCP.

La place de la chimiothérapie adjuvante dans les STM reste débattue, malgré une dizaine d'études randomisées et deux méta analyses ayant tenté de répondre à cette question [75]. Dans la population générale des STM, l'absence d'amélioration significative de la survie globale par la chimiothérapie ne permet pas de la proposer comme un standard. En revanche, la chimiothérapie bénéficie vraisemblablement à un sous groupe de patients, qui pourraient être identifiés par une chirurgie inadaptée, le haut grade tumoral [76], ou des signatures moléculaires [77].

La radiothérapie externe adjuvante pour les MPNST doit être appliquée selon les standards de recommandations des STM, c'est à dire, en cas d'exérèse chirurgicale complète, pour les tumeurs profondes de grade 2 / 3 et de taille supérieure à 5cm (sauf en cas d'exérèse compartimentale large), et doit être discutée au cas par cas en RCP pour les tumeurs superficielles de haut grade > 5cm, les tumeurs profondes de haut grade et < 5cm, ou profondes de bas grade >5cm. Bien qu'elle ne rattrape pas une chirurgie inadaptée, une radiothérapie adjuvante doit également être réalisée en cas d'exérèse R1 ou R2 (si une reprise chirurgicale n'est pas possible), ou en cas de chirurgie en plusieurs temps.

Le principe d'un traitement néoadjuvant est discuté (au prorata de l'âge, de la topographie lésionnelle) en présence d'une maladie non résécable d'emblée, ou d'exérèse nécessitant une chirurgie mutilante. Il repose sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines, associée ou non à une radiothérapie externe, éventuellement en traitement concomitant.

2. Maladies métastatiques ou non résécables

a. Chimiothérapie conventionnelle

Le traitement de référence des STM métastatiques est la doxorubicine, qui permet d'obtenir un taux de réponse objective entre 15 et 20% [78, 79], avec une survie globale médiane, pour les patients métastatiques, autour de 12 mois. L'adjonction d'une seconde drogue (ifosfamide, dacarbazine), ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à la doxorubicine seule, mais permet d'améliorer le taux de réponse objective (avec des réponses entre 26 et 32% [78, 79]).

Les données concernant l'efficacité de la chimiothérapie spécifiquement sur les MPNST sont peu nombreuses.

Une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracyclines et / ou d'ifosfamide [80] chez les patients porteurs de MPNST (175 patients) à ceux porteurs d'autres types de STM (2500 patients). Ce travail a colligé les données de 12 études conduites par l'EORTC (randomisées ou non). Cette étude n'a pas permis d'objectiver de différence entre les 2 groupes en terme de réponse objective (respectivement 21% et 22 %), de survie sans progression (17 et 16 semaines), ou de survie globale (48 et 51 semaines). En revanche, le traitement par l'association doxorubicine et ifosfamide a permis d'obtenir un taux de réponse plus élevé (mais non précisé dans l'article) que celui obtenu avec la doxorubicine seule, mais sans amélioration de la survie globale.

Une seule étude prospective s'est spécifiquement intéressée à l'efficacité de la chimiothérapie sur la seule population de patients porteurs de MPNST métastatiques. Il s'agit

d'une étude de phase II [81]. La chimiothérapie consistait en deux cycles d'une association par adriamycine / ifosfamide, suivis de deux cycles d'une association par étoposide / ifosfamide. Quarante huit patients (33 MPNST sur NF1 et 15 sporadiques) ont été inclus. Ce traitement a permis d'objectiver un taux de réponse de 17,2% pour les patients atteints de NF1 et de 33,3% pour les sporadiques. Outre ce fait, cette étude permet de souligner le rôle potentiel de l'étoposide dans le traitement des MPNST (drogue marginale dans les STM). Ce constat semblerait supporté par un travail qui a retrouvé, sur 52 tumeurs, une surexpression de la topoisomérase 2 (la cible de l'étoposide) chez 62% des cas [82], et des données cliniques de « case report » rapportant deux cas de réponses prolongées chez deux patients traités par l'association de carboplatine et d'étoposide [83].

Enfin, une étude rétrospective a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne entre patients NF1 et sporadiques dans des populations pédiatriques. Ce travail a colligé les données de 167 patients, exclusivement pédiatriques (âge médian 11 ans) inclus dans 8 études comparatives menées par les groupes sarcome allemands (CWS) et italiens (ICG) [84]. Les traitements de première ligne utilisés dans ces études étaient des poly-chimiothérapies variées, ne comportant pas systématiquement une anthracycline. Ce travail témoigne de la moindre chimiosensibilité des MPNST sur NF1 par rapport aux sporadiques, avec des taux de réponse objective de 17,6% versus 55% pour les sporadiques.

b. Thérapies ciblées

Les résultats décevants des chimiothérapies conventionnelles et l'identification d'anomalies moléculaires dans les MPNST, ont conduit évaluer l'apport de thérapies ciblées dans un petit nombre d'essais de phase 1 / 2.

Ainsi, le constat d'une forte expression, ou de la surexpression de l'EGFR par certaines MPNST ont conduit à évaluer l'efficacité de l'Erlotinib, inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR dans une étude de phase II [85] chez 24 patients, dont 15 avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Toutefois, les résultats sont décevants, puisqu'aucune réponse objective n'a été observée, et la survie sans progression médiane est de 2 mois.

Aucune réponse objective parmi les patients porteurs de MPNST (douze patients inclus) n'a été observée dans une étude de phase 2 évaluant le Sorafenib (un inhibiteur de nombreuses tyrosine kinases, dont le VEGFR) chez des patients porteurs de STM métastatiques prétraités [86].

Il convient de souligner l'efficacité du Pazopanib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de nombreux récepteurs transmembranaires, dont les VEGFR 1, 2 et 3, et les PDGFR α et β) validé par l'essai PALETTE [87]. Il s'agissait d'une étude de phase 3, randomisée contre placebo, ayant inclus 373 patients atteints de STM progressifs après un traitement de référence par anthracyclines. Les résultats de cette étude, avec une amélioration de la survie sans progression médiane par le pazopanib (4,6 mois) comparé au placebo (1,6 mois), a permis l'obtention d'AMM du Pazopanib dans le traitement des STM (à l'exception des liposarcomes) métastatiques en échec des anthracyclines. On notera que dans cette étude, le nombre de patients porteurs de MPNST (classés dans le groupe « autres types », non leiomyosarcome, non liposarcome et non synoviosarcome) n'est toutefois pas précisé.

Enfin, des cas de réponses spectaculaires et prolongées ont été rapportés dans la littérature sous traitement par Vémurafenib [68] chez des patients dont la tumeur était porteuse de la mutation V600E de *BRAF*.

Deux études sont actuellement en cours sur l'utilisation de thérapies ciblées dans les MPNST.

Un essai de phase 2 (NCT01661283) qui évalue l'association du bevacizumab (anticorps monoclonal ciblant le VEGF) à l'everolimus (inhibiteur de mTOR). Cette étude repose sur le constat *in vitro* que l'inactivation de NF1 dans les cellules de Schwann entraîne une surexpression du VEGFR [88], et de l'activation de mTOR, également retrouvée dans les tumeurs.

Un essai de phase 1 / 2 (NCT02008877) qui évalue l'association du ganetespib (inhibiteur de HSP90 de nouvelle génération) et du sirolimus (inhibiteur de mTOR), sur un rationnel basé sur la mise en évidence, sur des modèles murins xénogreffés avec des cellules de MPNST, d'un effet synergique des inhibiteurs de HSP90 et de mTOR [89].

c. Cibles thérapeutiques potentielles

De multiples autres protéines ont été décrites comme cibles potentielles dans les MPNST, reposant sur des rationnels précliniques, et la mise en évidence d'un effet antitumoral sur des lignées cellulaires humaines de MPNST ou des modèles de greffe chez la souris immunodéficiente. On citera parmi les plus pertinentes : la kinase Aurora, une cible de RAS, particulièrement exprimée dans les lignées de MPNST [90], l'IGF1R [61], la survivine, une protéine aux multiples fonctions intracellulaires, exprimée fortement par les MPNST [91], ou encore l'inhibition de l'axe Wnt / β caténine, qui semble être un driver important de la prolifération des MPNST *in vitro* [92]. Chacune de ces cibles reste à être validée.

PATIENS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus les patients atteints de MPNST, traités entre janvier 1990 et juin 2013 dans 11 centres du GSF-GETO. La liste des patients a été obtenue grâce à la structuration de la prise en charge des sarcomes dans plusieurs réseaux nationaux soutenus par l'INCa / DGOS, le réseau RRePS (réseau de relecture pathologique national), le réseau NETSARC (réseau clinique), ainsi que grâce à la conticabase, la base de données européenne prospective clinique et biologique (<https://conticabase.sarcomabcb.org>).

Recueil des données cliniques

Pour chaque patient, nous avons recueilli les données suivantes :

- Caractéristiques des patients : date de naissance, contexte épidémiologique (sporadique, NF1, en territoire irradié avec date et type de la pathologie irradiée)
- Symptômes au diagnostic, délai entre l'apparition du symptôme et le diagnostic
- Caractéristiques tumorales : localisation anatomique, situation (superficielle / profonde), grade FNCLCC, taille tumorale, stade au diagnostic (localisé, localement avancé, défini par l'envahissement d'une structure anatomique adjacente, ou métastatique)
- Bilan d'extension d'imagerie pré-thérapeutique.
- Traitement des maladies localisées : modalités des traitements néoadjuvants (chimio ou radiothérapie), de la chirurgie (réalisation d'une biopsie première, nombre de temps chirurgicaux avec qualité d'exérèse finale), des traitements adjuvants (chimio ou radiothérapie).
- Traitement des maladies métastatiques : recueil du détail des deux premières lignes.
- Données évolutives : rechute locale et / ou métastatique, recueil des dernières nouvelles.

ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives sont présentées pour la population globale ou par groupe : nombre de données manquantes, nombre et pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives sont présentées pour la population globale ou par groupe de la façon suivante : nombre de données manquantes, moyenne, variance, écart-type, minimum, maximum, médiane, quartiles. La comparaison entre les groupes sera réalisée par le test du χ^2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Mann Whitney pour les variables quantitatives.

Les événements pris en compte dans la survie sans maladie sont les récurrences locales ou locorégionales, les métastases à distance et les décès toutes causes confondues. Elle correspond au délai entre la date de diagnostic et la date du premier événement selon la définition, ou la date de dernières nouvelles (données censurées). La survie globale est définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès ou la date de dernières nouvelles (données censurées). Le temps jusqu'à progression est défini par le délai entre l'initiation d'un traitement et la progression tumorale. Les données de survie sont résumées par la méthode Kaplan-Meier et présentées pour la population globale, puis par groupe, avec les intervalles de confiance à 95%.

Les analyses uni-variées sont réalisées à l'aide du test du Logrank pour étudier la corrélation entre les données de survie et les différentes variables. Les variables associées à une p-value inférieure à 0.05 en analyse uni-variée seront prises en compte en analyse multivariée. Les analyses multivariées seront réalisées à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox. Les hazard ratio et les intervalles de confiance à 95 % sont présentés pour chaque variable.

RESULTATS

A. Caractéristiques des patients au diagnostic

Les données de 353 patients provenant de 11 centres du GSF-GETO ont été récupérées. Parmi ceux ci, 221 (62,6%) provenaient des trois centres coordonnateurs du réseau NETSARC, labellisés par l'INCa (l'Institut Gustave Roussy, le Centre Léon Bérard, et l'Institut Bergonié) et 289 patients (81,9%) provenaient de 5 centres (Villejuif, Lyon, Bordeaux, Toulouse, Lille). Toulouse était le quatrième centre inclueur, avec 40 patients. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Parmi les 353 patients, 209 patients étaient porteurs de maladie sporadique (59,2%), 131 patients porteurs de NF1 (37,1%,) et 13 patients (3,7 %) de maladie développée en territoire irradié. Certains patients atteints de NF1 (5) ayant également une maladie territoire irradié, ceux ci représentent en réalité 5,1% des patients inclus.

Les patients étaient âgés en médiane de 42 ans (extrêmes : 1-94) avec des patients atteints de NF1 significativement plus jeunes que les patients sporadiques (34 vs 46 ans, $p < 0,001$). Dans les deux groupes, le sex-ratio est similaire.

Le délai médian entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic n'était pas différent dans le groupe NF1 par rapport au groupe sporadique, (4,5 vs 5 mois, $p = 0,43$). Le symptôme le plus fréquent au diagnostic était la douleur pour les patients atteints de NF1 (64,4 % vs 44,4% chez les sporadiques, $p = 0,0015$), et le constat d'une tuméfaction pour le groupe sporadique (65,9% vs 50% chez les patients NF1, $p = 0,0096$).

	Population globale (N=340)	MPNST sur NF1 (N=131)	MPNST sporadique (N=209)	p	MPNST post-RTE (N=13)
Age médian (ans)	42 (1-94)	34 (2-73)	46 (1-94)	<0,001	52 (30-82)
Sexe : N (%)				0,53	
Masculin	190 (55,9)	76 (58)	114 (54,5)		5 (38,5)
Féminin	150 (44,1)	55 (42)	95 (45,5)		8 (61,5)
Symptôme au diagnostic: N (%)					
Douleur	142 (41,4)	63 (64,3)	79 (44,4)	0,0015	7 (53,8)
Tuméfaction	167 (60,3)	49 (50)	118 (65,9)	0,0096	6 (46,2)
Déficit moteur	42 (15,2)	20 (20,4)	22 (12,4)	0,075	7 (53,8)
Autre*	22 (7,9)	8 (8,2)	14 (7,8)	0,92	1 (7,7)
NC	60	31	29		0
Délai médian symptôme / diagnostic (mois)	5 (1-225)	4,5 (1-36)	5 (1-225)	0,43	7,5 (1,5-48)

Tableau 1 : caractéristiques des patients au diagnostic

* Les symptômes inclus dans « autres » étaient : Altération de l'état général, épistaxis, phlébites à répétition, fracture, constipation, exophtalmie, attitude scoliotique, dysphonie.

B. Caractéristiques tumorales

Les caractéristiques tumorales au diagnostic des patients des trois groupes sont présentées dans le tableau 2

1. Localisation

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les localisations tumorales dans les deux groupes. La localisation prépondérante était les membres, (168 patients soit 49,7% des cas). Cent vingt six patients (37,3%) avaient une MPNST localisée au niveau du tronc (dont 41, soit 11,7% au niveau du rétropéritoine) et 39 patients (11,5%) au niveau de la tête et du cou.

2. Topographie

La situation tumorale (superficielle ou profonde, par rapport à l'aponévrose sous jacente) différait significativement ($p=0,0428$) entre les patients atteints de NF1 (114 tumeurs profondes, soit 88,4% des cas) et les patients sporadiques (158 tumeurs profondes, soit 79,8% des cas).

3. Taille tumorale – stade au diagnostic

Les tumeurs développées chez les patients atteints de NF1 étaient significativement plus volumineuses au diagnostic, avec une taille médiane de 10cm (extrêmes : 1-35), contre 7 (extrêmes : 1-24) pour les sporadiques, $p < 0,001$.

7% des patients NF1 et 5,3% des sporadiques avaient une maladie métastatique au diagnostic. Dans le groupe NF1, il y avait significativement plus ($p = 0,0151$) de maladies localement avancées (60 patients, soit 46,9%) que pour les sporadiques (69 patients soit 32,5%), définie par les rapports avec les structures adjacentes (vasculaires, osseuses...). La majorité (59, soit 46,1% des patients NF1 et 130, soit 62,2% des sporadiques) avait une maladie localisée au diagnostic.

4. Grade tumoral

Le grade tumoral utilisé dans ce recueil est celui de la FNCLCC. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes, avec une majorité de tumeurs de grade 3 (166, soit 59,7% des patients), 83 tumeurs (29,9%) de grades 2 et 29 tumeurs (10,4%) de tumeurs de grade 1.

5. MPNST en territoire irradié

Du fait du faible nombre de patients atteints d'une MPNST en territoire irradié, nous avons choisi de ne pas les inclure dans les analyses statistiques. Les caractéristiques de ces patients et de leur tumeur sont décrites dans les tableaux 1 et 2.

Pour cette catégorie de patients, l'âge médian au diagnostic était de 52 ans. Le délai médian entre l'irradiation et la survenue de la MPNST était de 10 ans (extrêmes : 2-19). Les pathologies irradiées étaient principalement des carcinomes (col utérin, mammaire, ORL, prostate) chez 7 patients, des lymphomes de Hodgkin chez 5 patients, mais également un neurofibrome bénin chez 1 patient. Ces antécédents expliquent de ce fait les localisations différentes des autres sous groupes, avec 7 tumeurs (53,8%) développées au niveau du tronc, 4 (30,8%) au niveau de la tête et du cou, et 2 (15,4%) sur un membre. Les tumeurs avaient une taille médiane au diagnostic de 4,75cm (extrêmes : 1-10), 10 (90,9%) étaient profondes. Cinq tumeurs (45,5%) étaient de grade 2 et 5 (45,5%) de grade 3.

	Population globale (N=340)	MPNST sur NF1 (N=131)	MPNST sporadique (N=209)	p	MPNST post-RTE (N=13)
Localisation tumorale : N (%)					
Membre	168 (49,7)	58 (44,3)	110 (53,1)	0,2448	2 (15,4)
Tronc	126 (37,3)	56 (42,7)	70 (33,8)		7 (53,8)
Tête et cou	39 (11,5)	14 (10,7)	25 (12,1)		4 (30,8)
Autre*	5 (1,5)	3 (2,3)	2 (1)		0
NC	2	0	2		0
Taille médiane (cm)	8 (1-35)	10 (1-35)	7 (1-24)	<0,001	4,75 (1-10)
Situation : N (%)					
Superficielle	55 (16,8)	15 (11,6)	40 (20,2)	0,0428	1 (9,1)
Profonde	272 (83,2)	114 (88,4)	158 (79,8)		10 (90,9)
NC	13	2	11		2
Grade FNCLCC : N (%)					
1	29 (10,4)	12 (10,4)	17 (10,4)	0,0752	1 (9,1)
2	83 (29,9)	26 (22,6)	57 (35)		5 (45,5)
3	166 (59,7)	77 (67)	89 (54,6)		5 (45,5)
NC	62	16	46		2
Stade au diagnostic N (%)					
Métastatique	20 (5,9)	9 (7)	11 (5,3)	0,0151	1 (7,7)
Localement avancé	128 (38)	60 (46,9)	69 (32,5)		4 (30,8)
Localisé	189 (56,1)	59 (46,1)	130 (62,2)		8 (61,5)
NC	3	3	0		0

Tableau 2 : caractéristiques tumorales des patients inclus dans cette série

* Les localisations tumorales « autres » étaient des localisations multifocales

C. Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique

1. Patients porteurs d'une MPNST opérée

Cette population représente 294 patients (106 patients atteints de NF1 et 188 patients sporadiques), avec soit une maladie localisée, soit localement avancée mais résécable (102 patients, soit 79,7% des 128 patients porteurs d'une maladie localement avancée).

Le traitement des patients ayant une MPNST opérée est détaillé dans le tableau 3

a. Bilan pré-thérapeutique

Imagerie

Trente six patients, (15,7%) des patients ont été pris en charge sans bilan d'imagerie préalable. Pour les patients qui ont bénéficié d'un bilan d'imagerie, un TDM a été réalisé pour 111 (53,4 %) d'entre eux, une IRM pour 134 (62 %) (non statistiquement différent entre les deux groupes).

Dix sept patients atteints de NF1 (21%) ont bénéficié d'un TEP-TDM pré-thérapeutique, contre 6 (4,1%) patients sporadiques ($p < 0,0001$), confirmant ainsi les données de la littérature que nous avons soulignées précédemment concernant l'aide que celui ci peut apporter dans la surveillance des patients NF1.

Biopsie

Seuls 111 patients (40,1%) ont bénéficié d'une biopsie (chirurgicale ou radiologique) pré-chirurgicale, sans différence entre les groupes NF1 et sporadique.

b. Traitement néoadjuvant

Un traitement néoadjuvant a été réalisé chez 60 patients (20,5%), sans différence entre les deux groupes.

Dans tous les cas, le traitement néoadjuvant a fait appel à un traitement systémique par chimiothérapie (comportant des anthracyclines), pour un nombre de cycles médian de 4 (extrêmes : 1-7).

Onze patients (18,3%) ont également reçu une radiothérapie néoadjuvante (séquentielle à la chimiothérapie pour 8 patients et concomitante pour 3 patients). La dose médiane reçue pour cette irradiation a été de 45 Gy (range : 10 - 64).

L'évaluation de la réponse (critères RECIST) au traitement néoadjuvant a permis d'objectiver une réponse complète pour un patient (1,9%), partielle pour 13 patients (24,1%). La maladie était stable pour 30 patients (55,6%) et progressive pour 3 patients (5,6%).

c. Exérèse chirurgicale

Cent quatre vingt onze patients (66,1%) des patients ont bénéficié d'une chirurgie en un temps, alors qu'une (ou plusieurs) reprise a été nécessaire chez 103 patients (33,9%) en raison de marges chirurgicales inadaptées (R1 ou R2) Ces données ne diffèrent pas entre les deux groupes.

Dans le cas de tumeurs localisées sur les membres, le traitement chirurgical a été conservateur pour 135 patients (90%), et radical (amputation ou désarticulation) pour 15 patients (10%).

La qualité de la résection différait significativement ($p=0,0208$) entre les deux groupes, avec 18 (18,4%) exérèses R2 chez les patients NF1, contre 12 (7,4%) pour les patients sporadiques. Quarante cinq patients (45,9%) ont eu une exérèse R0 dans le groupe NF1 (marge médiane 2mm, extrêmes 1 - 30, manquante dans 26, soit 57,8% des cas) et 92 (56,4%) dans le groupe sporadique (marge médiane de 3mm, extrêmes 1 - 20, manquante dans 52, soit 56,5% des cas). Trente cinq (35,7%) exérèses ont été R1 dans le groupe NF1 et 59 (36,2%) dans le groupe sporadique. La qualité d'exérèse était manquante pour 8 patients NF1 (7,5%) et 25 sporadiques (13,2%).

d. Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant a été réalisé pour 173 (59,2%) des patients opérés (pas de différence entre les deux groupes).

Pour 157 patients (90,8%), ce traitement adjuvant comportait une radiothérapie. La dose médiane reçue était de 50 Gy (range : 10 - 66).

Soixante deux patients (35,8%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante (comportant une anthracycline), pour une durée médiane de 5 cycles (range : 3 - 6).

Treize patients ont reçu une radiochimiothérapie concomitante adjuvante.

	Population globale N=294	MPNST sur NF1 (N=106)	MPNST sporadique (N=188)	p
Imagerie pré-thérapeutique : N (%)				
Aucune	36 (15,7)	10 (12,2)	26 (17,6)	0,28
TDM	111 (53,4)	39 (52,7)	72 (53,7)	0,89
IRM	134 (62)	50 (65,8)	84 (60)	0,40
Pet-TDM	23 (10,2)	17 (21)	6 (4,1)	<0,0001
Biopsie pré-thérapeutique : N (%)	111 (40,1)	36 (34,6)	75 (43,4)	0,15
NC	17	2	15	
Traitement néoadjuvant : N (%)	60 (20,5)	18 (17)	42 (22,5)	0,26
Dont chimiothérapie	60 (100)	18 (100)	42 (100)	0,26
Dont radiothérapie	11 (18,3)	4 (22,2)	7 (16,7)	1
Réponse au traitement néoadjuvant : N (%)				
Complete	1 (1,9)	1 (5,6)	0	
Partielle	13 (24,1)	5 (27,8)	8 (22,2)	
Stabilité	30 (55,6)	8 (44,4)	22 (61,1)	0,54
Progression	3 (5,6)	1 (5,6)	2 (5,6)	
NE	7 (13)	3 (16,6)	4 (11,1)	
NC	6	0	6	
Exérèse chirurgicale en 1 temps : N(%)	191 (66,1)	74 (70,5)	117 (63,6)	0,23
Qualité d'exérèse finale:				
R0	137 (52,5)	45 (45,9)	92 (56,4)	
R1	94 (36)	35 (35,7)	59 (36,2)	0,0208
R2	30 (11,5)	18 (18,4)	12 (7,4)	
NC	33	8	25	
Si R0, marge médiane (mm)	3 (1-30)	2 (1-30)	3 (1-20)	0,6
NC	78	26	52	
Traitement adjuvant : N (%)	173 (59,2)	60 (56,6)	113 (60,8)	0,49
Dont chimiothérapie	62 (35,8)	25 (41,7)	37 (32,7)	0,46
Dont radiothérapie	157 (90,8)	54 (90)	103 (91,2)	0,47
NC	2	0	2	

Tableau 3 : Modalités de traitement des patients NF1 et sporadiques ayant une MPNST opérée

2. Patients porteurs d'une MPNST métastatique ou non opérable

Cent quarante deux patients ont bénéficié d'au moins une ligne de traitement chimiothérapique, soit d'emblée chez 43 patients (19 patients avec une maladie métastatique au diagnostic et 24 patients avec une maladie localement avancée, non résécable), soit lors d'une évolutivité secondaire après traitement local chez 99 patients.

Les localisations métastatiques étaient principalement pulmonaires (90 patients, soit 72,6% des cas), de respectivement 12,9% (16 patients) et 12,1% (15 patients) de métastases osseuses et ganglionnaires. Plus rarement les métastases étaient hépatiques (7,3%, 9 patients) et sous cutanées / cutanées (7,3%, 9 patients).

a. Traitement systémique : 1^{ère} ligne

Comme attendu, la majorité des traitements de chimiothérapie de première ligne métastatique (102 patients soit 71,8%) comportait une anthracycline, soit en monothérapie chez 38 patients (37,3%), soit en bithérapie avec l'ifosfamide chez 64 patients (62,7%). Les traitements de première ligne n'étaient pas différents dans le groupe NF1 et le groupe sporadique.

b. Traitement systémique : 2^{ème} ligne

Quatre vingt seize patients (67,6%) ont reçu une seconde ligne.

Les deux traitements les plus fréquemment utilisés étaient l'ifosfamide chez 21 patients (21,9%), ainsi que l'étoposide chez 20 patients (20,8%, seul dans 7, soit 35% des cas ou en combinaison avec des sels de platine pour 13 patients, soit 65% des cas). La trabectedine, la gembitabine ou une anthracycline ont été administrées chacune à 9 patients (9,4%). Plus rarement, l'endoxan oral (6 patients, 6,3%), la vinorelbine (5 patients, 5,2%), la dacarbazine ou le docetaxel (4 patients, soit 4,2% chacun) le temozolomide ou le sorafenib (2 patients, soit 2,1% chacun) ont été utilisés.

D. Évolution / Réponse aux traitements

1. Patients porteurs d'une MPNST opérée

Le suivi médian des patients est de 87,6 mois [IC95 : 66,7 ; 97,3].

a. Caractéristiques des rechutes

Cent soixante cinq patients opérés (56,1%) ont présenté une récurrence tumorale au cours de la période de suivi. Il s'agissait d'une rechute locale chez 60 patients (20,4%), métastatique pour 56 patients (19%) des cas, locale et métastatique pour 49 patients (16,7%).

b. Survie sans maladie

La médiane de survie sans maladie des patient opérés était de 26,3 mois (IC95 : [21.5 ; 36.9]). Les patients NF1 avaient une survie sans maladie plus courte (21.5 mois [IC95 : 14.2; 31.8] contre 32.2 mois [IC95 : 23.2; 54.9] pour les sporadiques) mais cette tendance n'est pas significative ($p=0,107$) (Figure 1A).

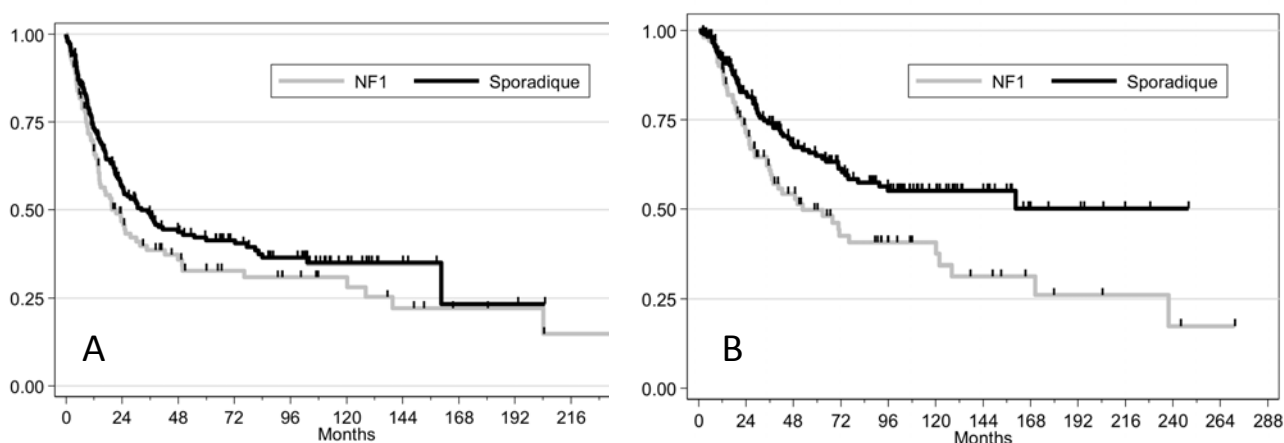


Figure 1 : Survie sans maladie (A) et survie globale (B) des patients NF1 et sporadiques opérés (Courbe de Kaplan-Meier)

c. Facteurs pronostiques pour la survie sans maladie

Analyse univariée

Les facteurs pronostiques péjoratifs identifiés pour la survie sans maladie (tableau 6) sont la localisation tumorale (tronc et tête et cou vs membres), la situation tumorale profonde (vs superficielle), le grade tumoral (grade 3 vs grade 1 / 2), le stade localement avancé (vs

localisé), la qualité d'exérèse chirurgicale (R1/ R2 vs R0), l'absence de traitement adjuvant et de radiothérapie adjuvante.

Analyse multivariée

En analyse multivariée, les facteurs péjoratifs restant significatifs sont la situation profonde (HR = 2,45 [IC95 : 1,37 ; 4,38] ; p=0,002), les tumeurs de grade 3 (HR = 2,69 [IC 95 : 1,30 ; 5,55] ; p=0,007), la qualité d'exérèse R1 (HR=1,54 [IC95 : 1,01; 2,34] ; p=0,044) et R2 (HR=6,94 [IC95 : 3,63 ; 13,26] ; p<0,001), ainsi que le stade localement avancé (HR=1,60 [IC95 : 1,04 ; 2,47] ; p=0,034).

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Médianes de SSM* mois (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Situation tumorale				
Superficielle	128.2 [49.6; NA]	0,0019	1	0,002
Profonde	23.9 [19.4; 30.6]		2.45 [1.37; 4.38]	
Grade FNCLCC				
1	80.9 [42.3; NA]	0,0049	1	0,69
2	47.9 [23.9; NA]		1.17 [0.53; 2.58]	
3	20.9 [14.3; 29.6]		2.69 [1.30; 5.55]	
Stade au diagnostic				
Localisé	49.9 [30.6;120.2]	<0,0001	1	0,034
Localement avancé	14.0 [9.9; 20.9]		1.60 [1.04; 2.47]	
Exérèse chirurgicale				
R0	47.8 [30.1;128.2]	<0,0001	1	0,044
R1	24.4 [19.0; 49.9]		1.54 [1.01; 2.34]	
R2	24.4 [19.0; 49.9]		6.94 [3.63;13.26]	
Localisation				
Membre	37.0 [23.4; 82.3]	0,0423	1	0,702
Tronc	20.7 [12.1; 30.1]		0.91 [0.57; 1.46]	
Tête et cou	17.1 [14.2; 49.9]		1.05 [0.56; 1.97]	
Traitement adjuvant				
Non	17.0 [11.6; 23.9]	<0,0001	1	0,25
Oui	47.9 [26.3; 82.3]		0.63 [0.28; 1.39]	
RTE* adjuvante				
Non	15.7 [11.6; 23.4]	<0,0001	1	0,22
Oui	49.9 [29.6;103.3]		0.60 [0.27; 1.36]	
Chimio adjuvante				
Non	24.4 [20.3; 35.1]	0,0709	-	
Oui	47.8 [16.9; NA]			
Traitement néoadjuvant				
Non	24.7 [18.8; 37.0]	0,20	-	
Oui	34.6 [20.9; 84.0]			
Groupe				
NF1	21.5 [14.2; 31.8]	0,11	-	
Sporadique	32.2 [23.2; 54.9]			
Sexe				
Masculin	27.6 [19.6; 47.8]	0,57	-	
Féminin	25.5 [19.5; 37.0]			
Taille tumorale				
≤10cm	37.0 [23.2; 60.0]	0,49	-	
>10cm	25.0 [14.4; 49.9]			

Tableau 4 : Facteurs pronostiques pour la survie sans maladie des patients NF1 et sporadiques opérés, en analyse uni et multivariée

* SSM= survie sans maladie / RTE= radiothérapie / NA = Non Atteint

d. Survie globale

La médiane de survie globale des patients opérés est estimée à 95,8 mois [IC95 : 70.7 ; 237.9], avec un taux de survie à 5 ans de 59.35% [IC95 : 52.73; 65.36]. (Figure 1B)

e. Facteurs pronostiques pour la survie globale

Analyse univariée

Les facteurs pronostiques péjoratifs identifiés pour la survie globale (tableau 7) sont le statut NF1 (vs sporadique), la localisation tumorale (tronc / tête et cou vs membres), la situation tumorale profonde (vs superficielle), le grade tumoral (grade 3 vs grade 1 / 2), le stade localement avancé (vs localisé), la qualité d'exérèse chirurgicale (R2 vs R1 vs R0), et l'absence de radiothérapie adjuvante.

Analyse multivariée

En analyse multivariée restent significatifs la situation profonde (HR = 3,03 [IC95 : 1,39 ; 6,60] ; p=0,005), les tumeurs de grade 3 (HR = 3,53 [IC95 : 1,23 ; 10,08] ; p=0,019), la qualité d'exérèse R2 (HR=2,82 [IC95 : 1,38 ; 5,77] ; p=0,005), et le stade localement avancé (HR=2,16 [IC95 : 1,30 ; 3,60] ; p=0,003).

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Survie Globale à T=96 mois (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Situation tumorale				
Superficielle	79.23% [63.40; 88.79]	0,0018	1	0,005
Profonde	44.03% [36.00; 51.76]		3.03 [1.39; 6.60]	
Grade FNCLCC		0,0004	1	0,45 0,019
1	87.39% [58.12; 96.71]		1.54 [0.50; 4.77]	
2	60.75% [46.07; 72.57]		3.53 [1.23; 10.08]	
3	40.89% [31.03; 50.49]			
Stade au diagnostic		<0,0001	1	0,003
Localisé	60.85% [51.82; 68.70]		2.16 [1.30; 3.60]	
Localement avancé	28.36% [18.19; 39.38]			
Exérèse chirurgicale		<0,0001	1	0,32 0,005
R0	57.12% [46.93; 66.06]		1.29 [0.78; 2.14]	
R1	48.44% [35.43; 60.27]		2.82 [1.38; 5.77]	
R2	25.45% [8.67; 46.49]			
Groupe		0,0034	1	0,110
NF1	40.63% [29.26; 51.68]		0.69 [0.43; 1.09]	
Sporadique	55.15% [46.12; 63.29]			
Localisation tumorale		0,0022	1	0,41 0,066
Membre	57.74% [48.06; 66.25]		1.26 [0.72; 2.19]	
Tronc	39.47% [26.84; 51.83]		1.93 [0.96; 3.89]	
Tête et cou	39.89% [20.66; 58.54]			
Traitement néoadjuvant		0,36	-	
Non	49.54% [41.55; 57.03]			
Oui	50.60% [34.73; 64.49]			
Traitement adjuvant		0,083	-	
Non	45.76% [34.58; 56.24]			
Oui	52.22% [42.97; 60.66]			
Sexe		0,0918	-	
Masculin	47.68% [38.22; 56.53]			
Féminin	52.53% [41.59; 62.35]			
Taille tumorale		0,13	-	
≤10cm	51.69% [41.43; 61.01]			
>10cm	47.27% [33.63; 59.75]			

Tableau 5 : Facteurs pronostiques pour la survie globale des patients NF1 et sporadiques opérés, en analyse uni et multivariée.

2. Patients porteurs d'une MPNST métastatique ou non opérable

a. Traitement systémique : 1^{ère} ligne

Réponse objective

Le taux de réponse objective observé était de 21,1% (complète : 3,6% et partielle 17,5%), le taux de contrôle tumoral (réponse objective et stabilisation) était de 61,8%. Il n'existait pas de différence significative entre le groupe de patients atteints de NF1 et le groupe sporadique.

Temps jusqu'à progression

La durée de réponse était significativement plus courte chez les patients NF1, avec un temps jusqu'à progression médian de 4,2 mois [IC95 : 2,8 ; 5,8] contre 4,8 mois [IC95 : 2,9 ; 7,5] pour le groupe sporadiques ($p=0,0435$) (figure 2A).

Survie globale

La survie globale observée chez les patients porteurs de NF1 était significativement plus courte que chez les patients sporadiques, avec une médiane de survie globale de 10,6 mois [IC95 : 8 ; 13,4] vs 14,8 mois [IC95 : 11,6 ; 19,9] ($p=0,0156$). (figure 2B).

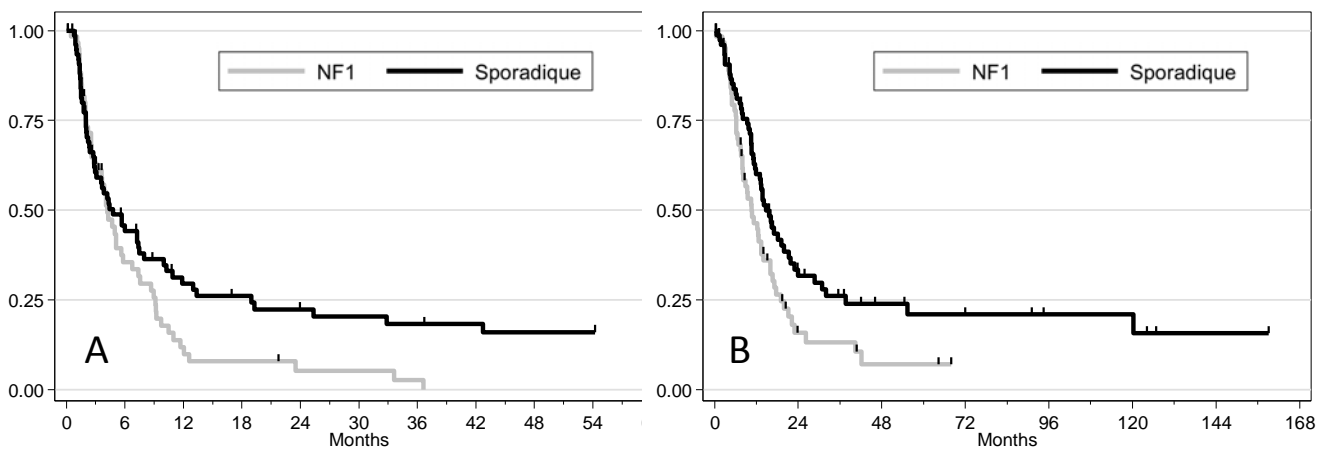


Figure 2 : Temps jusqu'à progression (A) et survie globale (B) des patients NF1 et sporadiques en première ligne de traitement pour une maladie métastatique ou non résécable (Courbe de Kaplan-Meier)

b. Traitement systémique : 2^{ème} ligne

Le taux de réponse partiel était de 4,4% (aucune réponse complète), et le taux de contrôle tumoral était de 50%. Le temps jusqu'à progression médian était de 3,25 mois [IC95 : 2,07 ; 4,1] et la survie globale médiane de 7,46 mois [IC95 : 5,95 ; 8,97], sans différence entre les patients NF1 et sporadiques.

DISCUSSION

Avec 353 patients, ce travail représente la plus importante série publiée de patients traités pour une MPNST depuis la première série « historique » comportant 120 patients, rapportée en 1986 [2].

Plusieurs études ont été publiées depuis, dont sept de plus de 100 patients [10-13, 26, 71, 73]. Les trois plus grandes séries rapportées à ce jour sont celles, monocentriques, de la Mayo Clinic [13] et de l'équipe de Milan [10], ainsi que celle regroupant les patients traités dans 3 centres européens (Norvégien, Suédois et Italien) [73], avec respectivement 175, 205 et 179 patients.

L'âge médian des patients inclus dans notre série est dans la moyenne de ceux décrits dans ces séries, tant pour les patients atteints de NF1 (âge médian 34 ans contre 26 à 39 ans) que pour les patients sporadiques (46 ans, contre 36 à 53 ans) [10-12, 26, 71, 73].

Il est difficile d'avoir une idée précise de la proportion de patients NF1 ou sporadiques. Dans notre série, ce pourcentage est respectivement de 37,1% (131 patients) NF1, et 59,2% (209 patients) sporadiques (il n'a pas évolué significativement dans le temps). Les chiffres sont variables dans la littérature : entre 22,4 et 52 % de patients NF1 dans les séries comportant plus de 100 patients, (et 33, 40 et 34,6% dans les trois séries les plus récentes [12, 13, 73]. La majorité des études ont comporté une relecture systématique des cas (dont les modalités ne sont pas précisées, décrites « en accord avec les critères diagnostiques », ou « par un pathologiste spécialiste ») [2, 9-13]. La relecture pathologique est actuellement en cours pour tous les cas de notre série dont le matériel est disponible.

La difficulté à préciser ces données épidémiologiques tient manifestement à deux faits : la problématique déjà soulignée de la difficulté à porter le diagnostic anatomopathologique de MPNST en dehors du contexte NF1, et la très vraisemblable sous estimation du diagnostic de NF1 dans les formes frustres. Ce dernier point devrait conduire à rechercher systématiquement une NF1 lorsqu'un diagnostic de MPNST *a priori* sporadique est posé.

L'analyse des caractéristiques tumorales de notre série ne nous permet pas de dégager d'informations originales.

Les données concernant les localisations tumorales sont dans la moyenne de celles retrouvées dans la littérature [2, 9-13, 73] : la localisation préférentielle est située au niveau des membres (49,7% dans notre série contre 26,9 à 57% dans la littérature), suivie des

localisations du tronc (37,3% contre 34 à 55%), puis de la tête et du cou (11,5 % contre 4 à 20%). En accord avec les séries publiées, nous n'avons retrouvé aucune différence entre les patients NF1 et sporadiques [2, 10, 12, 73].

Le facteur le plus consensuel est la corrélation entre taille et statut clinique. Les patients NF1 présentent au diagnostic un diamètre tumoral significativement plus élevé que les patients sporadiques (10 cm versus 7cm dans notre série) en accord avec les séries publiées [2, 10-13, 73]. Les explications sur ces différences ont déjà été explicitées plus haut. Nous rappelons toutefois que cette différence n'est pas corrélée dans notre travail à un retard au diagnostic dans la population.

Concernant le grade tumoral, l'utilisation du système de grading de la FNCLCC ne permet de comparer directement nos résultats qu'à une seule série majeure sur ce point. Comme attendu, nous retrouvons une majorité de tumeurs de haut grade (59,7 % de grade 3), contre 70% dans l'étude milanaise [10], la seule à avoir utilisé le grade FNCLCC. Dans les autres séries [2, 9, 11, 13, 73], l'utilisation du grade du NCI (système américain dit du National Cancer Institute), séparant les tumeurs en 4 grades, a montré entre 56 et 82% de MPNST de haut grade (3 et 4). La différence de grade entre les tumeurs sur NF1 et sporadiques est variable dans la littérature, puisque la série la plus ancienne [2] décrivait des tumeurs NF1 de plus haut grade, alors que deux autres séries, plus récentes [10, 73], comme la notre, n'ont pas retrouvé de différence.

Nous avons noté dans notre série un pourcentage non négligeable de tumeurs superficielles, respectivement 11,6 % pour les patients NF1 et 20,2% dans les cas sporadiques. Concernant cet item, les informations dans la littérature sont limitées à deux séries aux résultats contrastés. Il y avait 14% (25 / 175 patients) de tumeurs superficielles dans la série de la Mayo Clinic [13], et 60% (122 / 205 patients) dont 50 % (23 patients /46 pour les patients NF1) dans la série milanaise [10]. Ce pourcentage élevé, non commenté par les auteurs, est étonnant, en particulier pour les patients NF1, chez qui la majorité des MPNST sont développés à partir de neurofibromes plexiformes profonds.

La topographie des métastases est décrite de façon variable dans la littérature. Dans notre série, nous retrouvons de façon habituelle 72% (90 patients) de localisations pulmonaires (53,7 à 78,3% dans la littérature [9-11], 12,9% (16 patients) de localisations osseuse (vs 13,8% [10]) et 7,3% (9 patients) de localisations hépatique (vs 4% [10]). Nous rapportons à l'inverse un taux élevé de localisations ganglionnaires : 12,1% (15 patients) contre 3,5% dans la littérature [10] et 7,3% (9 patients) de localisations cutanés et sous cutanés, non décrites dans la littérature. Respectivement 12 sur 15 patients et 8 sur 9 patients

de ces patients étant porteurs de MPNST sporadiques, la relecture anatomopathologie précisera s'il s'agit réellement de MPNST ou d'autres néoplasies, comme les mélanomes, donnant fréquemment des localisations sous cutanées et ganglionnaires.

Une seule série publiée a détaillé spécifiquement les caractéristiques de 14 patients atteints de MPNST en territoire irradié [12]. L'âge médian de ces patients dans notre cohorte (52 ans) est comparable à celui décrit dans cette série (49 ans), ainsi que la taille médiane des tumeurs au diagnostic (4,75cm contre 5,5cm). En revanche, les localisations tumorales diffèrent avec dans notre série 53,8% des MPNST localisées au niveau du tronc, 30,8% de la tête et du cou et 15,4% sur les membres, contre respectivement 78%, 7% et 14% dans la série publiée. Le pronostic des MPNST en territoire irradié est décrit de façon discordante dans la littérature. Deux études [9, 62] ont décrit une plus mauvaise survie spécifique pour les MPNST en territoire irradié en comparaison aux autres MPNST, alors que deux autres études [11, 12] n'ont pas mis en évidence cette différence. La faible puissance statistique imposée par le faible nombre de patients (entre 8 et 14 dans ces études) pourrait expliquer cette discordance.

Concernant les modalités de prise en charge pré-thérapeutique, il est intéressant de noter que si une biopsie à visée diagnostique n'a été réalisée que chez 40,1% (111 patients) des patients sur l'ensemble de la période étudiée (1990 à 2013), cette pratique n'a pas significativement évolué avec le temps.

Les informations sur la qualité de l'exérèse chirurgicale dans notre série sont en accord avec la littérature, et corrélées au statut clinique. Les exérèses R0 et R2 ont été observées respectivement dans 45,9 % et 18,4% des cas chez les patients NF1 versus 56,4% et 4% chez les sporadiques (différence statistiquement significative). Les séries publiées rapportent des exérèses complètes (ou R0) dans à 48 à 70% des cas [2, 9-13]. Le pourcentage d'exérèses R2, lorsque précisé dans les séries, était compris entre 9% et 12% [11-13]. La différence de qualité d'exérèse entre patients NF1 et sporadiques rapportée dans notre série n'a été explicitée dans aucune des séries publiées jusqu'à présent.

Concernant les données de survie des patients opérés, les seuls éléments pertinents à comparer aux séries publiées sont les données de survie globale à 5 ans. En effet, les médianes des survie globale ne sont précisées que dans deux articles (61 mois [9] et 8 ans [12]) contre une survie globale médiane estimée à 95,8 mois [IC95 : 70.7 ; 237.9] dans notre série). De plus, à l'opposé de l'ensemble des articles publiés, nous avons choisi dans notre travail d'analyser la survie sans maladie sans différencier les rechutes locales et

métastatiques, afin d'éviter les biais statistiques liés à la présence d'évènements compétitifs [93].

Les résultats rapportés en terme de survie globale à 5 ans se sont progressivement améliorés au fil du temps. Les séries publiées dans les années 80 témoignaient de 23 à 34 % de survie globale [2, 71]. Le taux de 59,35% observé dans notre cohorte est comparable à ceux publiés dans les séries plus récentes (entre 46 et 69%) [9-13, 73]. Ces résultats sont, comme nous l'avons déjà dit, le fruit d'une optimisation de la prise en charge des sarcomes en général (en accord avec les recommandations), mais de façon plus ciblée d'une amélioration de la prise en charge des MPNST dans le contexte NF1 comme spécifiquement rapporté par certains auteurs [74].

Les analyses des facteurs pronostiques dans notre étude nous permettent de souligner plusieurs points.

Nous n'avons observé aucune différence significative sur les données de survie (globale ou sans maladie) entre les patients NF1 et sporadiques, même si l'on peut noter qu'il existe une tendance évolutive plus péjorative chez les patients NF1 avec une survie globale à 5 ans de 49,7% (vs 64,9% pour les patients sporadiques) et une survie sans maladie de 21,5 mois [IC95 : 14,2 ; 31,8] (vs 32,2 mois [IC95 : 23,2; 54,9]). Ainsi, le statut NF1 n'est pas identifié comme un facteur de mauvais pronostic dans notre étude, et ce en accord avec les résultats de la méta analyse récente évaluant spécifiquement cette problématique [73], et ceux des séries publiées dans les années 2000. Le fait que la NF1 ait été identifiée en analyse univariée, et non en multivariée, suggère que le mauvais pronostic des patients NF1 est lié non pas au statut NF1 lui-même, mais à l'impact de facteurs péjoratifs plus fréquemment présents dans ce groupe de patients : (localisations profondes, maladie localement avancées et chirurgies d'exérèse R2). Ce résultat peut être retenu de façon formelle dans notre travail, puisque le nombre d'évènements observés pour l'analyse de la survie globale (120) permet d'obtenir une puissance statistique suffisante compte tenu du modèle statistique multivarié utilisé.

De la même manière et de façon étonnante, la taille tumorale (avec un seuil de 10cm), n'est pas identifiée comme un facteur pronostique péjoratif, ni pour la survie sans maladie ni pour la survie globale, alors que cet item est retenu (à l'exception d'une série [9]) de façon consensuelle dans toutes les séries publiées [10-13, 26, 27, 73]. L'absence de définition homogène pour dichotomiser la taille tumorale, avec des seuils utilisés dans les séries entre 5 et 15 cm [9-13, 26, 27, 73], rend difficile la comparaison entre les études. En revanche, le stade localement avancé est objectivé comme un facteur de mauvais pronostic. Celui ci

intègre certes la taille, mais prend également en compte l'extension de la maladie aux structures adjacentes.

Ont également été retenus comme facteurs pronostiques, à la fois pour la survie sans maladie et la survie globale : le grade, la situation tumorale et la qualité de l'exérèse chirurgicale.

Jusqu'à présent, le grade tumoral n'avait été identifié que dans une série [13]. S'il est un des facteurs pronostiques majeurs des STM [94], il n'avait pas été identifié pour les MPNST dans la série rétrospective du GSF-GETO comportant 1240 STM (dont 72 MPNST). L'absence de valeur pronostique du grade dans cette étude et dans la majorité des séries de MPNST publiées pourrait s'expliquer, d'une part par l'utilisation fréquente du grade du NCI (qui a une moins bonne valeur pronostique que le grade FNCLCC [95]), le faible nombre de cas de MPNST dans la série du GSF-GETO [94], et également par les problèmes diagnostiques spécifiques aux MPNST, évoqués précédemment.

La situation tumorale (superficielle vs profonde), facteur pronostique classique des STM, est validée comme tel dans notre cohorte, à l'inverse des résultats des 3 seules séries où elle a été étudiée [10, 13, 26].

Enfin nous retrouvons de façon non surprenante et consensuelle avec la majorité des séries, la qualité d'exérèse chirurgicale comme facteur pronostique pour la survie globale [2, 9, 10, 12, 13, 73].

Aucune modalité de traitement adjuvant ni néoadjuvant (chimio ou radiothérapie) n'a montré d'impact pronostique (sur la survie globale ou la survie sans maladie) dans notre série. Dans la littérature, seules la série milanaise [10] a identifié l'absence de traitement par radiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante, non précisée) comme de mauvais pronostic, et la série récente des 179 patients inclus dans la méta analyse [73] a montré l'absence de chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante, non précisée) comme de mauvais pronostic.

En accord avec les recommandations de traitement des STM [5], le traitement de première ligne reçu par les patients de notre cohorte ayant une MPNST métastatique ou non résecable a fait appel à une anthracycline chez 102 patients, soit 71,8% des cas. En revanche, le traitement de référence (une monothérapie par anthracyclines, la bithérapie n'améliorant pas la survie globale dans cette situation) a été administrée chez 38 patients (37,3% des patients) seulement, alors que 62,7% ont reçu une bithérapie par anthracycline et ifosfamide

La survie globale des patients en première ligne de traitement était statistiquement significativement différente chez les patients NF1 (10,6 mois) et les sporadiques (14,8 mois). Dans la littérature, aucune des séries publiées n'a précisé la survie globale des MPNST

métastatiques, et la seule information publiée à ce sujet est donc l'étude de Kroep [80], ayant comparé de façon rétrospective l'efficacité d'une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracyclines chez les MPNST inclus dans les essais de l'EORTC, aux autres STM. La survie globale était comparable à la notre (48 semaines) et non différente de celle des autres STM.

La réponse objective à la première ligne de chimiothérapie chez nos patients était également similaire à celle décrite par Kroep (20,9% contre 21%), et donc par extrapolation comparable à la réponse habituellement observée en première ligne chez les STM (16 à 22%). En revanche, nous n'avons pas observé de différence de réponse à la chimiothérapie entre les patients NF1 et sporadiques, contrairement à ce qui a été suggéré dans l'étude SARC06 [81] (réponse objective : 33,3% pour les sporadiques vs 17,2% pour les NF1).

CONCLUSION

Cette étude est la première au sein du GSF / GETO à s'intéresser spécifiquement aux MPNST.

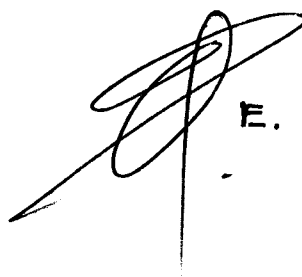
Parmi les résultats que nous avons obtenus, l'un d'eux nous semble devoir être particulièrement souligné : l'absence d'identification du statut NF1 comme facteur de mauvais pronostic (et ce, avec une puissance statistique suffisante pour l'affirmer).

Toutefois, bien que les tumeurs des patients NF1 et celles des patients porteurs de formes sporadiques présentent une majorité de caractéristiques cliniques et évolutives communes, les différences observées : âge au diagnostic, pourcentage de tumeurs superficielles et différence pronostique des patients métastatiques, suffisent encore aujourd'hui (en l'absence de relecture anatomopathologique) pour considérer que ces 2 formes de MPNST sont des maladies distinctes.

Ainsi, seuls les résultats des études anatomopathologiques (relecture centralisée, complément immunohistochimique et moléculaire pour confirmation diagnostique) et biologiques (comparaison des profils génomiques des MPNST des différents groupes par CGH array, afin d'essayer d'identifier des marqueurs moléculaires utiles pour le diagnostic des MPNST sporadiques), seront susceptibles de faire reconsidérer cette affirmation. Une nouvelle analyse statistique devra alors être effectuée à la lumière de ces résultats.

Vu par nous d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil .

Le Président du jury



E. SERRANO

Pr. H. ROCHE - ONCOLOGIE MEDICALE
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD
20 - 24, Rue du Port-Saint-Pierre
31052 TOULOUSE CEDEX 9, Zelle
Adm 31 10 5124 e / Fax 31 078 234 7
☎ 05 61 42 41 29 - ☎ 05 61 42 46 23

BIBLIOGRAPHIE

1. Ng, V.Y., et al., *Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions*. Anticancer Res, 2013. **33**(6): p. 2597-604.
2. Ducatman, B.S., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases*. Cancer, 1986. **57**(10): p. 2006-2021.
3. Vauthey, J.-N., J. Woodruff, and M. Brennan, *Extremity malignant peripheral nerve sheath tumors (neurogenic sarcomas): A 10-year experience*. Annals of Surgical Oncology, 1995. **2**(2): p. 126-131.
4. Grobmyer, S.R., et al., *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: molecular pathogenesis and current management considerations*. J Surg Oncol, 2008. **97**(4): p. 340-9.
5. ESMO / European Sarcoma Network Working Group, *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p.92-9.
6. Woodruff, J.M., *Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis*. Am J Med Genet, 1999. **89**(1): p. 23-30.
7. Stasik, C.J. and O. Tawfik, *Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor)*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(12): p. 1878-81.
8. Laskin, W.B., S.W. Weiss, and G.L. Bratthauer, *Epithelioid variant of malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant epithelioid schwannoma)*. Am J Surg Pathol, 1991. **15**(12): p. 1136-45.
9. Wong, W.W., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(2): p. 351-60.
10. Anghileri, M., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution*. Cancer, 2006. **107**(5): p. 1065-74.
11. Zou, C., et al., *Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome*. Ann Surg, 2009. **249**(6): p. 1014-22.
12. Lafemina, J., et al., *Oncologic Outcomes of Sporadic, Neurofibromatosis-Associated, and Radiation-Induced Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors*. Ann Surg Oncol, 2012.
13. Stucky, C.C., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(3): p. 878-85.
14. Huson, S.M., et al., *A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity*. J Med Genet, 1989. **26**(11): p. 704-11.
15. Theos, A., B.R. Korf, and American Physiological Society, *Pathophysiology of neurofibromatosis type 1*. Ann Intern Med, 2006. **144**(11): p. 842-9.

16. Brems, H., et al., *Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(5): p. 508-15.
17. De Luca, A., et al., *Novel and recurrent mutations in the NF1 gene in Italian patients with neurofibromatosis type 1*. *Hum Mutat*, 2004. **23**(6): p. 629.
18. Messiaen, L.M., et al., *Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects*. *Hum Mutat*, 2000. **15**(6): p. 541-55.
19. Pasmant, E., et al., *Different sized somatic NF1 locus rearrangements in neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors*. *J Neurooncol*, 2011. **102**(3): p. 341-6.
20. Ferner, R.E., *Neurofibromatosis 1*. *Eur J Hum Genet*, 2007. **15**(2): p. 131-8.
21. Rasmussen, S.A., Q. Yang, and J.M. Friedman, *Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates*. *Am J Hum Genet*, 2001. **68**(5): p. 1110-8.
22. Lewis, R.A., et al., *von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata*. *Ophthalmology*, 1984. **91**(8): p. 929-35.
23. Stiller, C.A., J.M. Chessells, and M. Fitchett, *Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study*. *Br J Cancer*, 1994. **70**(5): p. 969-72.
24. McCaughan, J.A., et al., *J Med Genet*, in *Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1*. 2007: England. p. 463-6.
25. Evans, D.G., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1*. *J Med Genet*, 2002. **39**(5): p. 311-4.
26. Porter, D.E., et al., *Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours*. *Sarcoma*, 2009. **2009**: p. 756395.
27. Longhi, A., et al., *High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature*. *J Chemother*, 2010. **22**(6): p. 413-8.
28. Tucker, T., et al., *Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1*. *Neurology*, 2005. **65**(2): p. 205-11.
29. McCaughan, J.M., et al., *A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England*. *J Med Genet*, 1999. **36**(3): p. 197-203.
30. De Raedt, T., et al., *Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1288-92.
31. Chhabra, A., et al., *The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of malignant peripheral nerve sheath tumors*. *Indian J Cancer*, 2011. **48**(3): p. 328-34.
32. Wasa, J., et al., *MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas*. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. **194**(6): p. 1568-74.
33. Ferner, R.E., et al., *[18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant*

- peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study.* Ann Oncol, 2008. **19**(2): p. 390-4.
34. Combemale, P., et al., *Utility of 18F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1.* PLoS One, 2014. **9**(2): p. e85954.
 35. Pohlig, F., et al., *Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study.* Eur J Med Res, 2012. **17**: p. 29.
 36. Heslin, M.J., et al., *Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma.* Ann Surg Oncol, 1997. **4**(5): p. 425-31.
 37. Carroll, S.L., *Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms.* Acta Neuropathol, 2012. **123**(3): p. 321-48.
 38. Beert, E., et al., *Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors.* Genes Chromosomes Cancer, 2011. **50**(12): p. 1021-32.
 39. Zheng, H., et al., *Induction of abnormal proliferation by nonmyelinating schwann cells triggers neurofibroma formation.* Cancer Cell, 2008. **13**(2): p. 117-28.
 40. Knudson, A.G., *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1971. **68**(4): p. 820-3.
 41. Perry, A., et al., *Differential NF1, p16, and EGFR patterns by interphase cytogenetics (FISH) in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and morphologically similar spindle cell neoplasms.* J Neuropathol Exp Neurol, 2002. **61**(8): p. 702-9.
 42. Upadhyaya, M., et al., *Germline and somatic NF1 gene mutation spectrum in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs).* Hum Mutat, 2008. **29**(1): p. 74-82.
 43. Johannessen, C.M., et al., *The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(24): p. 8573-8.
 44. Guha, A., et al., *Ras-GTP levels are elevated in human NF1 peripheral nerve tumors.* Oncogene, 1996. **12**(3): p. 507-13.
 45. Basu, T.N., et al., *Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients.* Nature, 1992. **356**(6371): p. 713-5.
 46. Sherman, L.S., et al., *Single cell Ras-GTP analysis reveals altered Ras activity in a subpopulation of neurofibroma Schwann cells but not fibroblasts.* J Biol Chem, 2000. **275**(39): p. 30740-5.
 47. Kourea, H.P., et al., *Deletions of the INK4A gene occur in malignant peripheral nerve sheath tumors but not in neurofibromas.* Am J Pathol, 1999. **155**(6): p. 1855-60.
 48. Endo, M., et al., *Prognostic significance of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a inactivation in malignant peripheral nerve sheath tumors.* Clin Cancer Res, 2011. **17**(11): p. 3771-82.
 49. Holtkamp, N., et al., *MMP-13 and p53 in the progression of malignant peripheral nerve sheath tumors.* Neoplasia, 2007. **9**(8): p. 671-7.
 50. Verdijk, R.M., et al., *TP53 mutation analysis of malignant peripheral nerve sheath tumors.* J Neuropathol Exp Neurol, 2010. **69**(1): p. 16-26.

51. Bradtmöller, M., et al., *Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e47595.
52. Perrone, F., et al., *PDGFRA, PDGFRB, EGFR, and downstream signaling activation in malignant peripheral nerve sheath tumor*. Neuro Oncol, 2009. **11**(6): p. 725-36.
53. Mawrin, C., *Critical role of PTEN for development and progression of nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1*. Future Oncol, 2010. **6**(4): p. 499-501.
54. Perrone, F., et al., *p15INK4b, p14ARF, and p16INK4a inactivation in sporadic and neurofibromatosis type 1-related malignant peripheral nerve sheath tumors*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(11): p. 4132-8.
55. DeClue, J.E., et al., *Epidermal growth factor receptor expression in neurofibromatosis type 1-related tumors and NF1 animal models*. J Clin Invest, 2000. **105**(9): p. 1233-41.
56. Byer, S.J., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumor invasion requires aberrantly expressed EGF receptors and is variably enhanced by multiple EGF family ligands*. J Neuropathol Exp Neurol, 2013. **72**(3): p. 219-33.
57. Stonecypher, M.S., et al., *Activation of the neuregulin-1/ErbB signaling pathway promotes the proliferation of neoplastic Schwann cells in human malignant peripheral nerve sheath tumors*. Oncogene, 2005. **24**(36): p. 5589-605.
58. Holtkamp, N., et al., *Mutation and expression of PDGFRA and KIT in malignant peripheral nerve sheath tumors, and its implications for imatinib sensitivity*. Carcinogenesis, 2006. **27**(3): p. 664-71.
59. Zietsch, J., et al., *The 4q12 amplicon in malignant peripheral nerve sheath tumors: consequences on gene expression and implications for sunitinib treatment*. PLoS One, 2010. **5**(7): p. e11858.
60. Mantripragada, K.K., et al., *High-resolution DNA copy number profiling of malignant peripheral nerve sheath tumors using targeted microarray-based comparative genomic hybridization*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(4): p. 1015-24.
61. Yang, J., et al., *Genomic and molecular characterization of malignant peripheral nerve sheath tumor identifies the IGF1R pathway as a primary target for treatment*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(24): p. 7563-73.
62. Gladdy, R.A., et al., *Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas?* J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 2064-9.
63. Riad, S., et al., *The clinical and functional outcome for patients with radiation-induced soft tissue sarcoma*. Cancer, 2012. **118**(10): p. 2682-92.
64. Puataweepong, P., et al., *Radiation-induced peripheral malignant nerve sheath tumor arising from vestibular schwannoma after linac-based stereotactic radiation therapy: a case report and review of literatures*. Case Report Med, 2012. **2012**: p. 648191.
65. Bottillo, I., et al., *Germline and somatic NF1 mutations in sporadic and NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours*. J Pathol, 2009. **217**(5): p. 693-701.
66. Keng, V.W., et al., *PTEN and NF1 Inactivation in Schwann Cells Produces a Severe Phenotype in the Peripheral Nervous System That Promotes the Development and Malignant Progression of Peripheral Nerve Sheath Tumors*. Cancer Res, 2012. **72**(13): p. 3405-13.

67. Serrano, C., et al., *BRAF V600E and KRAS G12S mutations in peripheral nerve sheath tumours*. *Histopathology*, 2013. **62**(3): p. 499-504.
68. Kaplan, H.G., *Vemurafenib treatment of BRAF V600E-mutated malignant peripheral nerve sheath tumor*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. **11**(12): p. 1466-70.
69. Watson, M.A., et al., *Gene expression profiling reveals unique molecular subtypes of Neurofibromatosis Type I-associated and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors*. *Brain Pathol*, 2004. **14**(3): p. 297-303.
70. Chai, G., et al., *MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type I*. *Cancer Sci*, 2010. **101**(9): p. 1997-2004.
71. Sordillo, P.P., et al., *Malignant schwannoma--clinical characteristics, survival, and response to therapy*. *Cancer*, 1981. **47**(10): p. 2503-9.
72. Dunn, G.P., et al., *Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type I*. *J Neurosurg*, 2013. **118**(1): p. 142-8.
73. Kolberg, M., et al., *Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type I*. *Neuro Oncol*, 2013. **15**(2): p. 135-47.
74. Ingham, S., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1: improved survival in women and in recent years*. *Eur J Cancer*, 2011. **47**(18): p. 2723-8.
75. *Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data*. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration*. *Lancet*, 1997. **350**(9092): p. 1647-54.
76. Italiano, A., et al., *Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database*. *Ann Oncol*, 2010. **21**(12): p. 2436-41.
77. Italiano, A., et al., *Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting*. *Cancer*, 2014.
78. Antman, K., et al., *An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(7): p. 1276-85.
79. Judson, I., et al., *Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 415-23.
80. Kroep, J.R., et al., *First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(1): p. 207-14.
81. Widemann, B., et al., *SARC006: Phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis type I (NF1)-associated high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors*. 2013 ASCO Annual meeting. Abstract 10522.
82. Skotheim, R.I., et al., *Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(24): p. 4586-91.

83. Steins, M.B., et al., *Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy*. *Oncol Rep*, 2002. **9**(3): p. 627-30.
84. Carli, M., et al., *Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(33): p. 8422-30.
85. Albritton, K., et al., *Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors* 2006 ASCO Annual meeting. Abstract 9518.
86. Maki, R.G., et al., *Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(19): p. 3133-40.
87. van der Graaf, W.T.A., et al., *Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2012. **379**(9829): p. 1879-86.
88. Kawachi, Y., et al., *NF1 gene silencing induces upregulation of vascular endothelial growth factor expression in both Schwann and non-Schwann cells*. *Exp Dermatol*, 2013. **22**(4): p. 262-5.
89. De Raedt, T., et al., *Exploiting cancer cell vulnerabilities to develop a combination therapy for ras-driven tumors*. *Cancer Cell*, 2011. **20**(3): p. 400-13.
90. Patel, A.V., et al., *Ras-Driven Transcriptome Analysis Identifies Aurora Kinase A as a Potential Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Therapeutic Target*. *Clin Cancer Res*, 2012.
91. Ghadimi, M.P., et al., *Survivin is a viable target for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(9): p. 2545-57.
92. Watson, A.L., et al., *Canonical Wnt/ β -catenin Signaling Drives Human Schwann Cell Transformation, Progression, and Tumor Maintenance*. *Cancer Discov*, 2013.
93. Arriagada, R., et al., *Competing risks determining event-free survival in early breast cancer*. *Br J Cancer*, 1992. **66**(5): p. 951-7.
94. Coindre, J.M., et al., *Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. *Cancer*, 2001. **91**(10): p. 1914-26.
95. Guillou, L., et al., *Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(1): p. 350-62.

Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques : analyse rétrospective d'une cohorte de patients traités dans les centres du Groupe Sarcome Français et du Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO)

RESUME EN FRANÇAIS :

Les MPNST sont des sarcomes rares développés aux dépens des gaines nerveuses périphériques. Ils peuvent survenir chez les patients porteurs de NF1, en champ irradié ou de manière sporadique. Ce travail rétrospectif consiste en l'analyse rétrospective d'une cohorte de patients traités dans les centres du GSF-GETO.

353 patients, dont 131 sur NF1 (37,1%) et 209 sporadiques (59,1%) ont été inclus. La majorité des tumeurs étaient localisées au niveau des membres, profondes, de haut grade.

Pour les patients opérés, la survie médiane était estimée à 95,8 mois, non différente entre les patients NF1 et sporadiques. Les facteurs de mauvais pronostic pour la survie globale identifiés étaient le grade, la situation profonde, le stade localement avancé et l'exérèse chirurgicale incomplète (R2). Pour les patients non résecable ou métastatiques, les patients atteints de NF1 avaient une survie globale significativement plus courte que les sporadiques.

Cette analyse clinique est la première étape d'un projet de plus large envergure sur les MPNST, comprenant la relecture anatomopathologique des cas, ainsi que des analyses moléculaires, actuellement en cours.

TITRE EN ANGLAIS : Clinical features and patterns of care of patients with Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors treated in the French Sarcoma Group Centers

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée – Oncologie médicale

MOTS-CLES : Tumeur maligne des gaines des nerf périphériques, MPNST, sarcome des tissus mous, neurofibromatose de type 1.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directrice de thèse : Christine CHEVREAU