



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Mesure des variations de masse maigre et de masse grasse chez les patients atteints de sarcomes métastatiques et recevant du regorafenib ou un placebo. Une étude ancillaire du protocole REGOSARC.

Présentée et soutenue publiquement le 4 juillet 2016 à 18 heures
Au Pôle Recherche
Par Aurélien Carnot

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David SEGUY

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas PENEL

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

BMI	Body Mass Index (indice de masse corporelle)
CSF-1	Colony Stimulating Factor 1
DICOM	Digital Imaging and COmmunications in Medicine
EBV	Epstein Barr Virus
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FFM	Fat Free mass (masse corporelle maigre)
FLT3	Fms-Like Tyrosine Kinase 3
GIST	Tumeur Stromale Gastro Intestinale
HHV8	Human Herpes Virus 8
HR	Hasard Ratio
HTA	Hyper-Tension Artérielle
IC-95%	Intervalle de confiance à 95%
IMSA	Index de masse Musculaire du Squelette Appendiculaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRePS	Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères
SEER	US Surveillance, Epidemiology and End Results
SMP	Syndrome Main-Pied
STM	Sarcomes des Tissus Mous de l'adulte
TEP FDG	Tomographie par Emission de Positons au 18 Fluoro-Désoxy-Glucose
TKI	Tyrosin Kinase Inhibitor (Inhibiteur de Tyrosine Kinases)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de Croissance Vasculaire Endothélial)
VEGFR	Récepteur au facteur de Croissance Vasculaire Endothélial
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Généralités	3
A. Epidémiologie des STM	3
B. Facteurs de risque des STM	4
1. Maladies génétiques	4
2. Rayonnements ionisants	4
3. Autres facteurs cliniques environnementaux	5
C. Histoire naturelle des STM	5
D. Présentation clinique et prise en charge diagnostique	6
E. Prise en charge des STM	7
1. Prise en charge des stades localisés	7
2. Prise en charge des stades avancés	7
II. Le regorafenib et l'étude REGOSARC	10
A. Le regorafenib	10
B. Indications du regorafenib	10
1. Cancer colorectal métastatique	10
2. Tumeur stromale gastrointestinale (GIST)	11
C. Toxicité du Regorafenib	11
1. Le syndrome main-pied.	11
2. L'hypertension artérielle.	11
3. Les diarrhées.	12
III. Les paramètres corporels en cancérologie	13
A. La sarcopénie.....	13
1. L'absorptiométrie bi-photonique.	13
2. L'impédance bioélectrique	13
3. Les techniques d'imagerie en coupe.....	14
B. Relations entre sarcopénie et toxicité des anti-angiogéniques	14
C. Composition corporelle et autres traitements anti cancéreux.....	15
D. Rationnel de l'étude.....	16
Matériels et méthodes	17
I. Méthodologie de l'étude.....	17
A. L'étude REGOSARC	17
B. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	17
II. Méthode de détermination des paramètres corporels	18
A. Sélection des coupes d'intérêts.	18
B. Logiciel d'évaluation de la composition corporelle	18
C. Détermination de la composition corporelle	21
E. Seuils utilisés	21
III. Analyse statistique.....	22
Résultats	23
I. Résultats préliminaires de l'étude REGOSARC	23
II. Description de la cohorte de patients analysés	23

A.	Données démographiques	23
B.	Résultats de l'objectif principal : évolution des paramètres corporels	25
1.	Evolution des paramètres corporels dans la cohorte	25
2.	Evolution des paramètres corporels en fonction du bras de traitement ...	25
3.	Impact du sexe dans les paramètres corporels.....	27
III.	Analyse de la survie	28
A.	Survie sans progression dans la cohorte.....	28
	29
B.	Survie globale dans la cohorte	29
C.	Recherche de facteurs prédictifs de PFS	30
D.	Recherche de paramètres associés à un décès précoce	31
IV.	Association entre toxicité et composition corporelle	33
A.	Association entre paramètres corporels et survenue d'HTA	33
B.	Association paramètres corporels et survenue de diarrhées.	35
C.	Association entre paramètres corporels et survenue d'un syndrome main-pied.....	36
D.	Association entre paramètres corporels et survenue d'une réduction de dose pour toxicité.....	36
	Discussion.....	39
I.	Points essentiels des résultats.....	39
II.	Confrontation aux données de la littérature	41
A.	Sarcomes et composition corporelle.....	41
B.	TKI et composition corporelle	43
1.	Méta-analyse des données de la littérature	43
2.	L'exemple du sorafenib et du sunitinib	43
III.	Limites de l'étude.....	45
A.	Population de l'étude	45
B.	Variabilité intra observateur.	45
C.	Données recueillies.	45
D.	Choix des seuils pour la sarcopénie	45
E.	Temps d'exposition au traitement	46
IV.	Perspectives.....	47
	Conclusion	49
	Références bibliographiques	50
	Annexes	57
	Annexe 1 : critères d'inclusion et d'exclusion de REGOSARC	57
	Annexe 2 : Association entre paramètres corporels et survenue des différentes toxicités.....	60
A.	Paramètres corporels et hypertension.....	60
B.	Paramètres corporels et diarrhées	61
C.	Paramètres corporels et SMP	63

RESUME

Contexte : L'étude REGOSARC est un essai de phase II randomisé contre placebo évaluant l'efficacité et la toxicité du regorafenib chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé (STM). Cette étude démontrait une augmentation significative de la survie sans progression (PFS) chez les patients (pts) atteints d'un STM (hors liposarcomes) : 4,0 mois (IC-95% 2,6-5,5) vs 1,0 (IC-95% 1,0-1,8); $p < 0,0001$. L'objectif de cette analyse ancillaire était de mesurer les changements de la composition corporelle chez les pts inclus dans cet essai et de déterminer si ces changements étaient des facteurs pronostiques de la survie ou associés à la toxicité.

Méthodes : Le poids (P) et la taille étaient collectés. L'indice de masse corporelle (BMI) était calculé. Les surfaces normalisées de tissu adipeux (nTAT) et de muscle squelettique (nSM) étaient relevées sur des coupes tomographiques passant par le corps vertébral de la 3^e vertèbre lombaire à l'inclusion et après un mois de traitement. La masse maigre corporelle totale (TLM) était estimée. Les facteurs pronostiques étaient identifiés en utilisant un modèle de Cox uni-varié. Les facteurs associés à la toxicité étaient identifiés avec des tests t de Student.

Résultats : Les imageries de 104 patients étaient disponibles pour cette étude. Nous avons observé une diminution statistiquement significative de l'ensemble des paramètres (P, BMI, nTAT, nSM, TLM). Ces changements étaient significativement plus marqués pour les patients traités par regorafenib pour la nSM ($p=0.04$) et pour la TLM ($p=0.04$). Les paramètres corporels à l'inclusion et leur variation après un mois de traitement n'étaient pas prédictifs de survie globale (OS) ou de PFS. Aucun de ces paramètres n'était associé à la survenue d'un décès précoce. Les variations de TLM étaient associées à la survenue d'une hypertension artérielle de grade 3 ($p=0.045$). Les variations de P ($p=0.002$), de BMI ($p=0.027$), et de TLM ($p=0.045$) étaient

associées à la survenue d'une diarrhée de grade 3. Parmi les pts traités par regorafenib, aucun paramètre n'était associé à la survenue d'un syndrome main-pied de grade 3 ou à la nécessité de réduction de la dose de regorafenib dans le premier ou dans les 6 premiers mois de traitement.

Conclusion : Le regorafenib modifie significativement la nSM et la TLM. Les paramètres corporels ne sont pas prédictifs d'OS ou de PFS. Les variations de composition corporelle étaient associées à la survenue d'hypertension et de diarrhées de grade 3.

INTRODUCTION

I. Généralités

Les sarcomes des tissus mous de l'adulte (STM) sont définis comme étant des tumeurs malignes se développant à partir de tissus conjonctifs et de soutien extra osseux (1). Ils peuvent siéger à n'importe quel endroit du corps, notamment au niveau des membres, et particulièrement au dépend des membres inférieurs.

A. Epidémiologie des STM

Les STM font partie des tumeurs rares et représentent moins de 2% des cancers de l'adulte. Leur incidence en France a été évaluée par l'étude descriptive et analytique EMS. Ce travail colligeait de manière prospective et exhaustive l'ensemble des cas de sarcomes survenant en région Rhône-Alpes. Une relecture systématique et une analyse en biologie moléculaire des prélèvements disponibles étaient réalisées (1). Ce travail retrouvait un taux d'incidence standardisé bien plus important que prévu, de 3,6 cas / 100 000 habitants. Ce résultat était corroboré par celui du projet RARECARE qui estimait l'incidence des STM à 3,3/100 000 en Europe de l'Est et à 4,7/100 000 en Europe du Nord (2). Une autre étude portant sur les patients de deux régions françaises (Aquitaine et Midi-Pyrénées) en 2006 – 2007 décrivait une incidence similaire (3). L'incidence annuelle aux Etats Unis serait de 8 700 cas et celle du Royaume-Uni de 1 500 cas (4).

Les STM représentent un groupe hétérogène de tumeurs, de plus de 50 sous-types histologiques. Les quatre sous-types principaux sont les liposarcomes (25-30%), les léiomyosarcomes (25-30%), les synoviosarcomes (10%) et les autres sarcomes (1) (2) (5).

Sur le plan du pronostic, les STM ont une survie nette à 5 ans proche de 60% (6) avec une meilleure survie chez les patients jeunes.

B. Facteurs de risque des STM

Les sarcomes des tissus mous surviennent la plupart du temps de manière sporadique. Toutefois, il existe un certain nombre de facteurs de risque avérés :

1. Maladies génétiques

Plusieurs affections génétiques sont associées à un risque accru de développement d'un sarcome et représentent 1 à 2% des causes de STM. Les trois pathologies les plus fréquentes sont :

- La neurofibromatose de type I (maladie de Von Recklinghausen). C'est une maladie génétique neuro-cutanée à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène NF1. Sa prévalence est de 1 à 5/10 000. Elle est caractérisée par la présence de taches café au lait, de nodules de Lisch, de lentigos au niveau des aisselles et de la région inguinale et de multiples neurofibromes. Le risque de survenue de rhabdomyosarcome chez les patients atteints de cette pathologie est estimé entre 1 et 6% ; celui de développer une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques entre 8 et 13% (7).
- Le syndrome de Li Fraumeni. Ce syndrome est lié à une mutation du gène suppresseur de tumeur TP53. Sa prévalence est de 1 à 9/100 000, sa transmission est autosomique dominante. Ce syndrome constitue un facteur de risque de survenue de nombreux et divers cancers ; néanmoins, 25% de ces cancers sont des sarcomes, survenant dans 95% des cas avant 50 ans (8).
- Le rétinoblastome familial, lié à une mutation du gène RB1, est également associé à un sur-risque de développer un STM, notamment un léiomyosarcome (9).

2. Rayonnements ionisants

Dans la revue de la littérature publiée par Berrington de Gonzalez et al. dans Clinical Sarcoma Research en 2012 (10), est décrite une cohorte de patients issus des registres du cancer de l'US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Cette cohorte a été constituée à partir d'une requête sur les survivants d'un cancer survenu de 1973 à 2008, entre les âges de 20 et de 79 ans, et ayant développé secondairement un sarcome avant l'âge de 85 ans. Cette analyse a retrouvé 1 342

patients porteurs d'un STM. Le risque de développer cette pathologie quinze ans après le diagnostic du 1^{er} cancer était plus élevé dans le groupe des patients ayant eu de la radiothérapie (ratio d'incidence normalisé 2,20 versus 1,21).

Ce risque de sarcome radio-induit était majoré chez les patients jeunes au moment du traitement, mais serait également dose dépendant (11).

Une étude japonaise chez les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki montrait, quant à elle, que de faibles doses d'expositions étaient associées au risque de développement d'un STM, et qu'il existait une relation linéaire entre la dose reçue et ce risque (12).

3. Autres facteurs cliniques environnementaux

Les infections virales peuvent être impliquées dans le développement de sarcomes : c'est le cas de l'Herpes Virus Humain 8 (HHV8) et du syndrome de Kaposi (13). L'Epstein Barr Virus (EBV) semble également associé aux léiomyosarcomes chez les patients transplantés ou infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (14).

Certains toxiques industriels et agricoles sont suspectés comme étant facteurs de risque de STM, notamment des herbicides tels que les acides phénoxyacétiques (15), des traitements du bois comportant des chlorophénols (16) ou l'exposition à la dioxine (17) mais seraient associés à de faibles sur-risques. En France, seule l'exposition au chlorure de vinyle peut donner lieu à une reconnaissance de maladie professionnelle, en cas de survenue d'angiosarcome hépatique (18).

Enfin, un angiosarcome peut survenir en cas de lymphœdème chronique dans le cadre du syndrome de Stewart - Treves, généralement après chirurgie mammaire. Il survient chez 0,03% des patients survivants 10 ans après mastectomie radicale (19).

C. Histoire naturelle des STM

Les STM n'ont pas les mêmes modalités de développement que les carcinomes. Leur croissance s'effectue par des poussées centrifuges, comprimant les tissus sains adjacents. L'aspect macroscopique est donc rarement infiltrant et peut donner une fausse impression de bénignité. Ce mode d'extension induit la constitution d'une bande de tissu appelée « pseudo-capsule », constituée de tissus compressés et de réactions fibro-inflammatoires. Néanmoins, l'examen microscopique en périphérie de cette pseudo-capsule retrouve des éléments tumoraux. Une simple énucléation

passant par ce plan de clivage laissera donc en place des cellules sarcomateuses avec un sur-risque de récurrence locorégionale important.

L'extension locorégionale est guidée par les différents plans anatomiques (fascias, aponévroses musculaires, cloisons intermusculaires, gaines vasculo-nerveuses, périoste). Ces structures sont rarement, et, en tout cas, tardivement, traversées par la tumeur.

L'extension à distance se fait dans la grande majorité des cas par voie hématogène, le parenchyme pulmonaire constituant le site métastatique électif.

D. Présentation clinique et prise en charge diagnostique

Les STM se manifestent généralement par l'apparition d'une masse solide, évolutive, siégeant dans les tissus mous. Toute tumeur des tissus mous n'est pas pour autant un STM : le rapport malin/bénin est de 1/100 (20). Les caractéristiques en faveur de lésions malignes sont la taille (supérieure à 5 cm), la situation profonde (sous-aponévrotique) et la rapidité de la croissance tumorale. Pour les tumeurs profondes de plus de 5 cm le rapport malin/bénin est de 1/7.

En cas de suspicion de STM, le patient doit être confié à une équipe multidisciplinaire experte. Cette recommandation existe dans les différents référentiels européens (21) et américains (22). En France, ces centres experts s'inscrivent dans le cadre du réseau clinique NETSARC et du réseau de pathologie RRePS (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères).

L'imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) constitue la pierre angulaire du bilan diagnostique des masses suspectes de sarcome des membres, du pelvis et du tronc. Les radiographies conventionnelles permettent d'éliminer une tumeur osseuse, de détecter des érosions osseuses à risque de fracture ou des calcifications. Le scanner a une performance diagnostique comparable à l'IRM dans le bilan des tumeurs rétro péritonéales. L'échographie peut, quant à elle, constituer un bilan de débrouillage avant réalisation d'une IRM ou d'un scanner. Pour le bilan d'extension à distance, un scanner thoracique doit être réalisé.

En cas de suspicion de tumeur maligne sur le bilan radiologique, et après avis multidisciplinaire, une biopsie doit être réalisée. Celle-ci peut être pratiquée par un radiologue expérimenté, après concertation avec le chirurgien qui assurera l'exérèse de la lésion le cas échéant. Cette biopsie, guidée par l'échographie ou le scanner, est réalisée au moyen d'une aiguille coaxiale de 14 ou 16 Gauges. Elle peut également

être réalisée par voie chirurgicale, notamment en cas d'échec de la voie percutanée, après concertation.

Après relecture anatomopathologique dans le cadre du réseau RRePS (en l'absence de relecture, le risque d'erreur est en effet élevé) et bilan d'extension, il est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée la prise en charge optimale à proposer au patient.

E. Prise en charge des STM

1. Prise en charge des stades localisés

La prise en charge standard de ces tumeurs repose sur une large exérèse monobloc associée à une radiothérapie dans un centre spécialisé après étude attentive de l'imagerie (4). Cette chirurgie obéit à des règles d'exérèse précises (21). Malgré un traitement initial optimal, plus de 40% des patients présenteront une évolution métastatique de leur maladie.

2. Prise en charge des stades avancés

a. Première ligne

La prise en charge classique des STM métastatiques inéligibles à une prise en charge à prétention curative repose, quant à elle, sur une chimiothérapie palliative à base de doxorubicine, éventuellement associée à de l'ifosfamide. La doxorubicine permet des taux de réponse objective d'environ 20% et des survies médianes de l'ordre de 12 à 18 mois. Dans certains sous-types histologiques, d'autres protocoles sont également utilisés, tels que les taxanes dans les angiosarcomes (23), ou l'association doxorubicine-dacarbazine dans les léiomyosarcomes.

En cas d'échec ou d'intolérance de ce traitement de première ligne, il n'existe pas de prise en charge consensuelle.

b. Deuxième ligne de chimiothérapie

Une chimiothérapie de seconde ligne peut toutefois être proposée. La trabectedine (Yondelis®), utilisable dans tout type de STM prétraité, a une autorisation de mise sur le marché valide dans cette indication. Son efficacité est plus nette encore pour les léiomyosarcomes, les liposarcomes (24), ou les liposarcomes myxoïdes (25).

D'autres alternatives comme l'utilisation de dacarbazine, d'ifosfamide, d'eribuline, ou de docetaxel-gemcitabine semblent également actives sur plusieurs sous-types histologiques.

Ces molécules n'ayant pas montré de bénéfice en survie globale contre placebo, les soins de supports exclusifs restent une option valide.

c. La place des anti-angiogéniques

L'angiogenèse est un processus important dans la croissance et la dissémination des tumeurs malignes. Elle est la cible de nombreux traitements apparus ces dernières années et ayant révolutionné la prise en charge de nombreuses situations carcinologiques.

Le Facteur de Croissance Vasculaire Endothélial (VEGF) et son récepteur (VEGFR) constituent la cible principale des traitements anti-angiogéniques. En effet, ce système induit la mitose des cellules endothéliales et des modifications de la perméabilité vasculaire, permettant vascularisation et croissance tumorale. Il agit également comme facteur anti-apoptotique des cellules endothéliales néoformées (26).

Dans le cadre de la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge des STM avancés, plusieurs études ont démontré une hyper-expression du VEGF au sein des STM, notamment les léiomyosarcomes, les carcinosarcomes et les histiocytofibromes malins (26) (27). De plus, plusieurs travaux retrouvent une association entre haut grade tumoral et intensité d'expression du VEGF(26) (28).

A la lumière de ces travaux, plusieurs études de phase II ont testé des inhibiteurs de tyrosine kinases multi-cibles inhibant notamment les VEGFR :

- Le sunitinib

Il s'agit d'un TKI inhibant les VEGFR 1, 2 et 3, les PDGFR alpha et bêta, cKIT, FLT3, RET, et CSF-1. Il a été testé en monothérapie chez des patients atteints de STM dans une étude de Georges et al. , parue en 2009. Une réponse métabolique en TEP FDG était notée chez 47% des patients, notamment dans certains sous-types histologiques (29) .

- Le sorafenib

Cette molécule est un TKI inhibant B-RAF et les VEGFR. Elle était testée en monothérapie dans la prise en charge de STM avancés dans un essai

de Maki et al. paru en 2009. Les résultats de cet essai de phase II étaient assez décevants, en dehors d'une certaine activité dans le bras des angiosarcomes avec un taux de réponse de 14% (30). Une étude du Groupe Sarcome Français, publiée en 2012 et testant le sorafenib dans une population atteinte d'angiosarcome, retrouvait une efficacité limitée avec une courte durée de contrôle de la maladie chez les patients prétraités par chimiothérapie (31). Cette molécule montrait toutefois des signes d'activité dans une autre étude de phase II incluant des STM (32) mais aussi dans des essais portant spécifiquement sur des patients atteints de chordomes (33), de tumeur fibreuse solitaire maligne (34) ou d'hémangioendothéliome épithéloïde(35).

- Le pazopanib

Il s'agit également d'un TKI inhibant les VEGFR, les PDGFR et cKit. Une étude de l'EORTC parue en 2009 le testait dans les STM non éligibles à la chimiothérapie ou prétraités. Une activité anti-tumorale intéressante était mise en évidence, sauf chez les patients présentant un STM adipocytaire (36).

Une étude de phase III randomisée, l'essai PALETTE, était alors menée sous l'égide de l'EORTC, testant le pazopanib contre placebo chez les patients présentant un STM métastatique non adipocytaire évoluant sous chimiothérapie. Les résultats de cette étude montraient une amélioration de la PFS (4,6 mois versus 1,8 mois ; HR à 0,31 IC-95% [0,24-0,40] $p < 0,0001$) sans bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale (37).

Suite à ces publications, le pazopanib a été autorisé par l'agence européenne du médicament le 03/05/2013 dans l'indication « *traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcomes des tissus mous avancés, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant.* ». Il devient donc une option thérapeutique de seconde ligne dans les STM hors liposarcomes.

II. Le regorafenib et l'étude REGOSARC

A. Le regorafenib

Devant le peu d'alternatives thérapeutiques, l'importance de l'angiogenèse dans le développement des sarcomes et l'activité du pazopanib, l'étude REGO-SARC-1214 a été mise en place. Cette étude internationale, multicentrique, de phase II randomisée contre placebo mesure la survie sans progression des patients atteints d'un STM après échec d'une première ligne à base de doxorubicine et recevant le regorafenib.

Le regorafenib (BAY 73-4506) est un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cible oral permettant l'inhibition des VEGFR 1, 2 et 3 et des kinases de signalisation des cellules tumorales (KIT, RET, PDGFR, Raf). Il permet donc une inhibition de l'angiogenèse tumorale et de la prolifération des cellules tumorales. Dans le cadre du développement de cette molécule, trois patients avaient présenté une réponse objective durant une étude de phase I. Un de ces trois patients était atteint d'un STM avancé.

B. Indications du regorafenib

Cette molécule est commercialisée par le Laboratoire BAYER sous le nom commercial STIVARGA®. Elle est conditionnée sous la forme de comprimés de 40 mg. La dose journalière recommandée est de 4 comprimés soit 160 mg en une prise par jour trois semaines sur quatre. Ce traitement a prouvé son activité et est autorisé dans deux indications (38):

1. Cancer colorectal métastatique

L'étude CORRECT, essai de phase III éprouvant le regorafenib contre placebo dans les cancers colorectaux réfractaires, a permis l'enregistrement de cette molécule comme traitement de dernière ligne dans les cancers colorectaux, après échec des traitements conventionnels. En effet, on retrouvait un bénéfice en survie globale dans le bras expérimental (6,5 versus 5,0 mois ; HR 0,77 IC-95% [0,64-0,94] p=0,0052) (39). Les résultats de cette étude étaient confirmés dans une seconde étude de phase III chez des patients asiatiques (essai CONCUR (40))

2. Tumeur stromale gastrointestinale (GIST)

L'étude GRID, essai de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance du regorafenib contre placebo dans les GIST réfractaires à l'imatinib et au sunitinib, a permis son enregistrement dans cette indication. En effet les résultats de cette étude indiquaient une nette amélioration de la PFS (4,8 mois versus 0,9 mois HR 0,27 IC-95% [0,19-0,39] $p < 0,0001$) sans toutefois de bénéfice significatif sur la survie globale (41).

C. Toxicité du Regorafenib

Dans ces deux études d'enregistrement, la tolérance de ce traitement se heurtait notamment à trois effets secondaires :

1. Le syndrome main-pied.

Cet effet secondaire concernait, pour les hauts grades (>2) 19,7% des patients de l'étude GRID et 17% de ceux de l'étude CORRECT. Une méta-analyse portant sur 1 078 patients traités par regorafenib dans le cadre d'un essai de phase II ou III, publiée en 2013 retrouvait une incidence de 60,5% de SMP de tout grade (IC-95% [48,3-71,6]) et 20,4% de SMP de haut grade (IC-95% [15,4-26,6]). Le risque relatif de survenue d'un SMP de haut grade était estimé à 41,99 (IC-95% [5,88-299,93]) pour les patients traités par regorafenib. Ce risque relatif variait en fonction du type tumoral (42).

2. L'hypertension artérielle.

La survenue d'une hypertension de grade >2 concernait 7% des patients de l'étude CORRECT et 23,5% des patients de l'essai GRID. Une méta-analyse de cinq essais de phase II ou III utilisant le regorafenib, regroupant 1 069 patients dont 750 traités par regorafenib, publiée en 2013, retrouvait une incidence de 44% d'hypertension de tout grade (IC-95% [30,8-59,0]) et 12,5% d'hypertension de haut grade (IC-95% [5,2-27,1]). Le risque relatif de développer une hypertension de haut grade chez les patients traités par regorafenib était estimé à 8,39 (IC-95% [3,1-22,71]). Ce risque relatif variait également en fonction du type tumoral : il était plus important dans les GIST et les cancers à cellules claires du rein que dans les carcinomes hépatocellulaires ou les carcinomes colorectaux (43).

3. Les diarrhées.

La fréquence de survenue de ce troisième effet secondaire (grade >2) était de 5,3% dans l'essai GRID, et de 7% dans l'essai CORRECT.

Ces effets secondaires étaient attendus et considérés comme « effets de classe » des anti-angiogéniques. Ils survenaient lors de l'utilisation d'autres molécules multi-kinases inhibitrices avec activité anti-angiogénique, tels que le sunitinib ou le sorafenib. Ils imposaient des réductions de doses (72% dans l'essai GRID et 67% dans l'étude CORRECT) (39) (41) .

III. Les paramètres corporels en cancérologie

A. La sarcopénie

La sarcopénie est définie comme une diminution de la masse musculaire. Elle peut être associée à une diminution de la force musculaire. Sa définition n'est pas univoque, mais elle constitue un des critères diagnostics de la cachexie accompagnant les cancers, avec le degré de perte de poids récente et le BMI (44).

La présence d'une sarcopénie peut être dépistée par des mesures anthropométriques classiques, telle que l'estimation de la circonférence musculaire brachiale à partir de la circonférence brachiale et du pli cutané tricipital, qui reste peu précise (45).

Afin d'obtenir des mesures fiables et plus reproductibles, plusieurs investigations paracliniques sont disponibles afin d'estimer la masse musculaire. En voici les principales :

1. L'absorptiométrie bi-photonique.

Cette technique permet d'estimer la densité minérale osseuse, la masse grasse et la masse maigre corporelle totale ou d'une partie du corps. La mesure utilisée pour conclure en l'existence d'une sarcopénie est l'index de masse musculaire du squelette appendiculaire (IMSA), calculée à partir des masses musculaires des bras et des jambes divisés par la taille au carré.

Les seuils retenus pour définir une sarcopénie sont un IMSA de moins de 7,26 kg/m² pour les hommes et de moins de 5,45 kg/m² pour les femmes (44).

Cette technique fiable, rapide, et peu irradiante peut être utilisée en pratique clinique mais reste d'accès limité (46).

2. L'impédance bioélectrique

L'impédancemétrie permet de déterminer, à partir de la résistance des tissus au passage d'un courant alternatif de faible intensité, la masse maigre après exclusion de la masse osseuse.

Les seuils retenus pour définir une sarcopénie sont une masse maigre estimée de moins de 14,6 kg/m² chez les hommes et de moins de 11,4 kg/m² chez les femmes (44).

Cette technique est reproductible, rapide, facile d'utilisation, et d'accès large. Sa limite est d'être dépendante de l'état d'hydratation (44).

3. Les techniques d'imagerie en coupe

Faciles d'accès chez les patients suivis dans le cadre de la prise en charge d'un cancer, et donc bénéficiant d'imageries d'évaluation régulières, plusieurs logiciels permettent à partir de coupes de déterminer sur les images d'un scanner ou d'une IRM la surface musculaire et la surface de tissu adipeux. Ces surfaces sont ensuite normalisées en les divisant par la taille au carré.

Des seuils pour la surface musculaire normalisée sur une coupe passant par le corps vertébral de L3 ont été définis. Cette surface musculaire, appelé également index musculaire, est linéairement corrélée à la masse musculaire corporelle totale. Des seuils similaires ont été définis pour la surface du psoas en L3 normalisée ou pour la surface des muscles lombaires en L3 normalisée.

Même si cette technique est validée, elle reste longue et difficile à mettre en œuvre, et est donc préférentiellement utilisée pour des applications en recherche clinique (44).

B. Relations entre sarcopénie et toxicité des anti-angiogéniques

Lors de l'essai de phase II de Maki et al. testant le sorafenib dans les STM (30), il était noté une association inverse entre la taille du patient et la toxicité du traitement. Depuis, d'autres arguments sont en faveur d'une implication de certains paramètres anthropomorphiques dans la toxicité des TKI anti-angiogéniques.

Si l'on prend l'exemple du sorafenib, une étude d'Antoun et al. (47), chez des patients atteints d'un cancer rénal métastatique résistant au traitement standard, inclus par les centres de Villejuif et d'Edmonton dans l'étude randomisée TARGET (48), montrait que les patients recevant cette molécule perdaient plus de poids que ceux recevant un placebo. Dans cette même étude, l'analyse de la composition corporelle à partir de scanners indiquait qu'ils perdaient de la masse musculaire, alors que les patients sous placebo n'en perdaient pas.

Mir et al. ont poussé les investigations concernant le sorafenib en étudiant les relations entre la toxicité de ce traitement et la présence d'une sarcopénie (c'est-à-dire une faible masse musculaire, estimée à partir du scanner à l'inclusion). Ce travail

portait sur des patients cirrhotiques (stade Child A) atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Il était relevé la présence de plus de toxicités nécessitant une adaptation des doses chez les patients sarcopéniques, par rapport aux patients non sarcopéniques (82% versus 31% $p=0,005$). Une sur-incidence de diarrhées de grade III était notée chez les patients sarcopéniques (45,5% versus 6,9% $p=0,01$). En revanche, il n'existait pas de sur-incidence de syndrome main-pied chez les patients sarcopéniques versus non sarcopéniques (49).

Ces relations entre sarcopénie et toxicité des TKI ont été retrouvées avec d'autres molécules : par exemple le sunitinib dans le cancer du rein (50), ou le vandetanib dans le cancer médullaire de la thyroïde (51).

C. Composition corporelle et autres traitements anti cancéreux

Dans une étude récente prospective publiée par Cousin et al. et menée dans une population de 94 patients, inclus dans 34 essais de phase I, des résultats similaires étaient rapportés, avec la mise en évidence d'une relation entre présence d'une sarcopénie et effets secondaires sévères des traitements étudiés (52).

D'une manière plus générale, ces relations ont été mises en évidence dans d'autres situations en cancérologie, et la détermination de la composition corporelle, afin de dépister une sarcopénie, a été l'objet de plusieurs travaux :

- Un essai de Baracos et al. publié en 2010, montrait que dans une cohorte de patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules, 46,8% étaient sarcopéniques, quel que soit leur BMI (53).
- Une étude de Cooper et al. parue en 2014, portait sur 89 patients inclus dans une étude de phase II, testant un traitement néo-adjuvant dans les cancers du pancréas potentiellement résécables. L'évaluation des scanners pré- et post-thérapeutique retrouvait une diminution de la masse maigre et de la masse grasse durant le traitement, sans que ces paramètres soient prédictifs de la survie globale en analyse multi-variée (54).

D. Rationnel de l'étude

Le regorafenib fait partie de la classe des inhibiteurs de tyrosines kinases multi-cibles et partage donc leurs toxicités. Cette nouvelle molécule pourrait ainsi causer une majoration de l'incidence de la sarcopénie chez les patients qui y sont exposés. Par ailleurs, il pourrait également exister une association entre sarcopénie et majoration des toxicités de cette molécule.

L'objectif de ce travail est donc de déterminer la composition corporelle et son évolution chez les patients atteints de STM traités par regorafenib dans le cadre de l'étude REGO-SARC-1412, et de la comparer à celle des patients traités par placebo. Pour ce faire, les paramètres de composition corporelle seront mesurés à partir de coupes tomodensitométriques.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'association entre la composition corporelle et les toxicités principales de cette drogue (hypertension, diarrhée et syndrome main-pied), mais également entre la composition corporelle et les survies globale et sans progression, à partir des données issues de l'étude REGO-SARC-1412.

MATERIELS ET METHODES

I. Méthodologie de l'étude

A. L'étude REGOSARC

L'étude REGOSARC est une étude internationale randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique de phase II visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du regorafenib chez les patients porteurs d'un sarcome des tissus mous histologiquement prouvé, métastatique ou non résécable, pour qui un traitement par anthracyclines s'était soldé par un échec ou une intolérance (55).

Dans le cadre de cette étude, chaque patient bénéficiait d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les mois pendant 6 mois, puis tous les trois mois jusqu'à progression ou intolérance, ainsi que d'une évaluation clinique et biologique avec monitoring des toxicités.

Une copie de l'ensemble de ces images anonymisées devait être envoyée au centre promoteur, le Centre Oscar Lambret.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Cette étude consistant en une étude ancillaire du protocole REGOSARC, les critères d'inclusions étaient réduits aux critères suivant :

- patient inclus dans l'essai REGOSARC
- progression objectivée par la revue centralisée des images selon les critères RECIST 1.1.

Les différents critères d'inclusion dans l'essai REGOSARC sont repris en annexe 1.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Données tomодensitométriques manquantes (lors du scanner à l'inclusion ou du scanner à progression)
- Tumeur intra-abdominale ou sarcomatose péritonéale gênant les mesures de la masse maigre et grasse sur des coupes axiales passant par le corps vertébral de L3.

II. Méthode de détermination des paramètres corporels

A. Sélection des coupes d'intérêts.

Ce travail ne nécessitait pas de réalisation d'imagerie complémentaire : en effet les images tomographiques étaient issues des scanners à l'inclusion, intervallaires et à progression de l'étude initiale.

Nous avons donc relu l'ensemble des imageries disponibles pour chaque patient inclus dans l'étude REGOSARC répondant aux critères d'inclusion. Nous en avons extrait les coupes d'intérêt. Ce travail était réalisé de manière prospective, l'observateur restant en aveugle du bras de traitement dans lequel le patient se trouvait.

Conformément aux méthodologies citées dans les différents essais utilisant cette méthode pour évaluer la composition corporelle, deux coupes axiales étaient sélectionnées pour chaque examen. La première était celle où l'on pouvait distinguer les deux processus transverses de la troisième vertèbre lombaire et la seconde était la coupe inférieure adjacente.

Le choix de la troisième vertèbre repose sur le fait que l'aire de tissu musculaire et de tissu adipeux dans cette région est corrélée aux masses corporelles totales de muscle et de tissu adipeux chez les patients non atteints par un cancer. Ce repère a été validé par l'équipe de Mourtzakis en 2008 chez les patients atteints d'un cancer (56) et est depuis largement utilisé.

B. Logiciel d'évaluation de la composition corporelle

Après revue de la littérature, nous avons sélectionné le logiciel commercial Slice O Matic® de l'éditeur Tomovision. Il s'agissait de la version 5.0. Ce programme informatique d'imagerie médicale, validé (57), a été éprouvé dans nombreuses

publications. Il a notamment permis d'étudier l'incidence de la sarcopénie au décours de l'évolution de cancers bronchiques non à petites cellules (53), de carcinomes pancréatiques (58), gastriques (59), ou de cancers du rein métastatiques (47). Ce logiciel a également été utilisé dans des situations non carcinologiques, tels que le bilan pré-transplantation pulmonaire (60) ou l'évaluation des relations entre sarcopénie et dépendance en traumatologie (61).

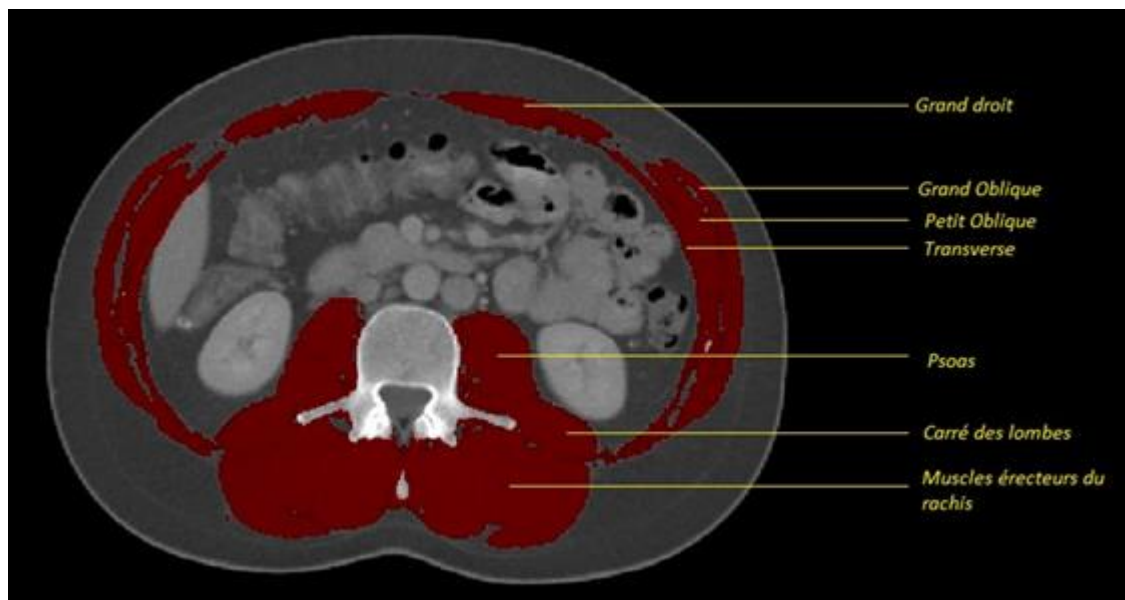
Le principe de ce logiciel médical de recherche est de pouvoir sélectionner les zones d'intérêt (muscle, tissus adipeux) directement sur les images DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine). La surface occupée par chaque structure d'intérêt sélectionnée est mesurée en cm² sur la coupe.

Lors de l'acquisition, l'appareil de tomodensitométrie a mesuré ou extrapolé la densité corporelle moyenne en unité Hounsfield pour chaque pixel constituant l'image de chaque coupe. Cette mesure a ensuite été convertie en niveaux de gris afin de pouvoir visualiser les images. Une sélection du fenêtrage (osseux, parenchymateux, médiastinal) permet au médecin interprétant l'imagerie de faire varier la fenêtre de contraste afin de visualiser au mieux les anomalies qu'il recherche. Une image DICOM est donc une matrice de pixels en unité Hounsfield.

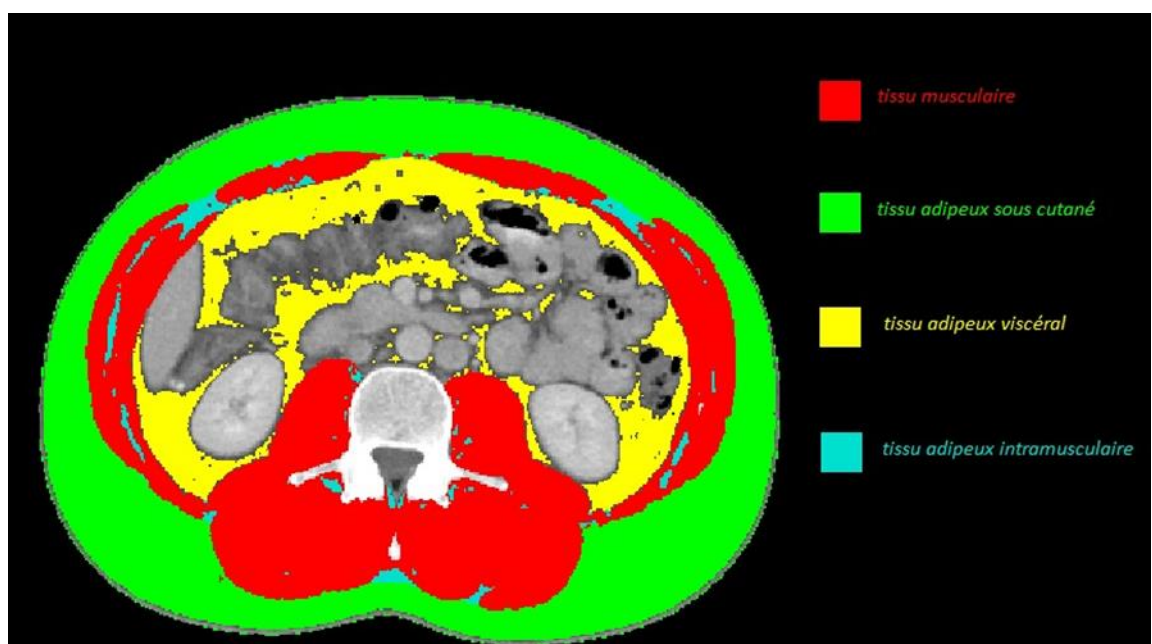
Chaque tissu ayant une gamme de densité différente, le logiciel permet, afin de mieux délimiter les différents tissus, de verrouiller la sélection sur une gamme d'unité Hounsfield :

- Le tissu adipeux sous cutané et intramusculaire se situe entre -190 et -30 unités Hounsfield
- Le tissu musculaire se situe entre -29 et +150 unités Hounsfield
- Le tissu adipeux viscéral se situe quant à lui entre -150 et -50 unités Hounsfield.

Il devient donc aisé de délimiter les différentes surfaces d'intérêt par le biais de cette sélection de gammes Hounsfield et par un repérage anatomique. Par exemple, le tissu musculaire est constitué par le psoas, les muscles para vertébraux (érecteur du rachis et carré des lombes), les muscles transverses de l'abdomen, les muscles abdominaux externes et obliques internes, et les muscles grands droits comme représenté dans la figure 1.

Figure 1 : délimitation des tissus musculaires sur une coupe passant en L3

Lors du repérage, chaque pixel correspondant à la situation anatomique et à la densité Hounsfield de la zone d'intérêt était sélectionné. Le nombre de pixels sélectionnés multiplié par la surface d'un pixel permettait d'obtenir la surface sur la coupe du tissu étudié. Les mesures réalisées étaient moyennées sur deux coupes successives afin de minimiser le risque d'erreur.

Figure 2 : Exemple de composition corporelle

C. Détermination de la composition corporelle

En plus de la surface sur la coupe des différents tissus d'intérêt, plusieurs autres paramètres étaient calculés à partir des données cliniques et tomographiques :

- Le BMI en kg/m² était calculé par la formule suivante :

$$\text{BMI (en kg/m}^2\text{)} = \text{Poids (en kg)} / (\text{Taille (en m)})^2$$

- La surface sur la coupe des différents tissus était normalisée en la divisant par la taille au carré, soit un résultat exprimé en cm²/m²
- La masse maigre corporelle était estimée à partir des équations de régression proposées par Mourtzakis en 2008 (56) :

$$\text{FFM (en kg)} = 0,3 \times (\text{surface musculaire sur coupe en cm}^2) + 6,06$$

Cette estimation introduit une erreur de 2,94kg, elle permet donc une estimation de la masse maigre corporelle +/- 3kg.

E. Seuils utilisés

La sarcopénie était définie comme :

- une surface musculaire normalisée en L3 inférieure à 55,4 cm²/m² chez les hommes
- une surface musculaire normalisée en L3 inférieure à 38,9 cm²/m² chez les femmes.

Ces seuils ont été définis en 2008 par Mourtzakis et al. lors de la comparaison de cette technique à la technique de référence, l'absorptiométrie bi-photonique à rayons X (56). Ils ont été utilisés à plusieurs reprises par la suite (53) (49) (50). Ils ont donc été sélectionnés dans notre travail.

Concernant le BMI, les seuils usuels étaient utilisés, en kg/m²:

- BMI <18,5 : maigre
- BMI = [18,5-25[: normal
- BMI = [25-30[: surpoids
- BMI ≥ 30 : obésité

Pour les autres variables continues, aucun seuil n'étant prédéterminé dans la littérature, les médianes étaient utilisées.

III. Analyse statistique

La description de la population repose sur les techniques classiques : dénombrement et fréquence, moyenne et écart-types, médianes et valeurs extrêmes.

L'évolution des paramètres à travers le temps était analysée par comparaison de moyenne (test t de Student) ou par analyse de variance.

Les données de survie étaient calculées à partir de la date de randomisation selon la méthode de Kaplan-Meier. La survie globale était calculée jusqu'au décès, les patients en vie à la date de point étaient censurés. La comparaison selon le bras de traitement était réalisée selon le test du Log-rank. La survie sans progression était estimée depuis la date de randomisation jusqu'à la progression documentée selon RECIST 1.1 et après relecture centralisée des imageries. Les patients sans progression à la date de point étaient censurés. Là encore la comparaison reposait sur le test du Log-rank.

Le lien entre les paramètres corporels, leurs variations et les données de survie était étudié par la méthode de Cox univariée, puis multivariée en tenant compte du sexe. En cas d'association statistique pour ces données continues, un seuil était recherché à l'aide de courbe ROC.

Enfin, le lien entre les toxicités et les paramètres corporels était recherché par une comparaison de moyennes (test t de Student).

Dans tous les cas, le seuil de significativité était fixé à 5%.

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS 13.0.

RESULTATS

I. Résultats préliminaires de l'étude REGOSARC

Entre juillet 2013 et décembre 2014, 181 patients ont été inclus dans cette étude. Les principaux traitements auxquels ils avaient été exposés au préalable sont la doxorubicine (178 patients soit 98%), l'ifosfamide (107 patients soit 59%), la trabectedine (70 patients soit 38%) et le pazopanib (6 patients soit 3%).

Quatre-vingt-neuf patients étaient randomisés dans le bras regorafenib et 92 recevaient un placebo. L'analyse statistique retrouvait une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients ne présentant pas une histologie de liposarcome (PFS de 4,0 mois versus 1,0 mois, Hazard Ratio à 0,36 ; $p=0,0001$)

Quatre réponses partielles ont été observées (correspondant à un patient porteur d'un synoviosarcome, un autre présentant une tumeur fibreuse solitaire et deux présentant un angiosarcome). En revanche, il n'était pas noté de bénéfice statistiquement significatif en survie.

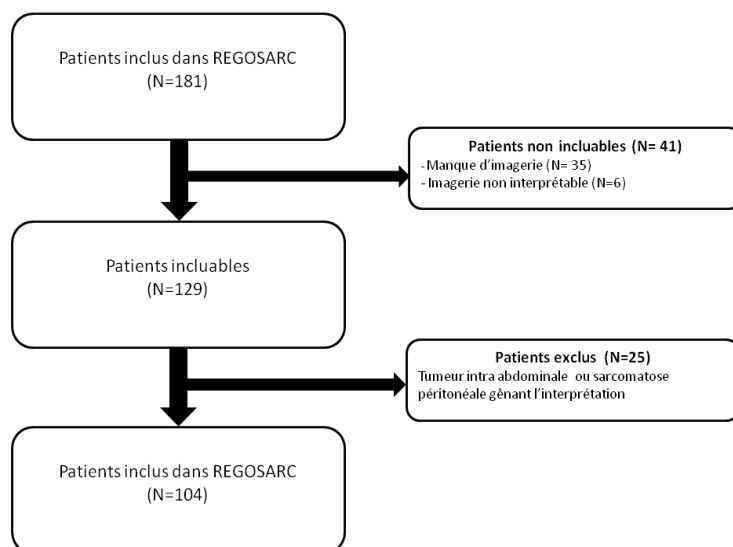
L'analyse du sous-groupe de patients présentant un liposarcome ne relevait pas de signes d'activité de cette molécule dans cette histologie.

Enfin le profil de toxicité était celui attendu, avec 63% d'asthénie, 44% de diarrhées, 44% de mucites, 44% de syndrome main-pied, 38% d'anorexie et 36% d'HTA (62).

II. Description de la cohorte de patients analysés

A. Données démographiques

Sur les 181 patients de l'étude REGOSARC, les imageries de 135 patients étaient disponibles au centre promoteur. Les imageries étaient ininterprétables pour 6 patients (évaluation par TDM thoracique uniquement, IRM uniquement, absence de coupes passant en L3) et 25 patients présentaient des tumeurs intra abdominales ou envahissant le muscle sur les coupes abdominales passant par L3, gênant l'interprétation. Au final, 104 patients étaient analysés soit une cohorte rassemblant 57% des patients de l'étude REGOSARC

Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude

Notre cohorte comportait 52% de femmes (54 femmes pour 50 hommes). Cinquante et un patients avaient été randomisés dans le bras regorafenib contre cinquante-trois pour le bras placebo. Quarante-huit patients étaient sarcopéniques à l'inclusion dans l'étude (47%)

Tableau 1 : caractéristiques de la population

Paramètres	Nombre de patients	Fréquence
Sexe	104	
Hommes	50	48%
Femmes	54	52%
Randomisation	104	
Regorafenib	51	49%
Placebo	53	51%
BMI à l'inclusion	103	
<18.5	1	1%
[18.5-25[45	44%
[25-30[40	39%
≥30	17	16%
Sarcopénie à l'inclusion	103	
Oui	48	47%
Non	55	53%
Survenue d'une hypertension	104	
Non	81	78%
Grade I	4	4%
Grade II	7	7%
Grade III	12	11%
Survenue de diarrhées	104	
Non	74	71%
Grade I	18	17%
Grade II	10	10%
Grade III	2	2%
Survenue d'un syndrome main-pied	104	
Non	74	71%
Grade I	11	11%
Grade II	7	7%
Grade III	12	11%

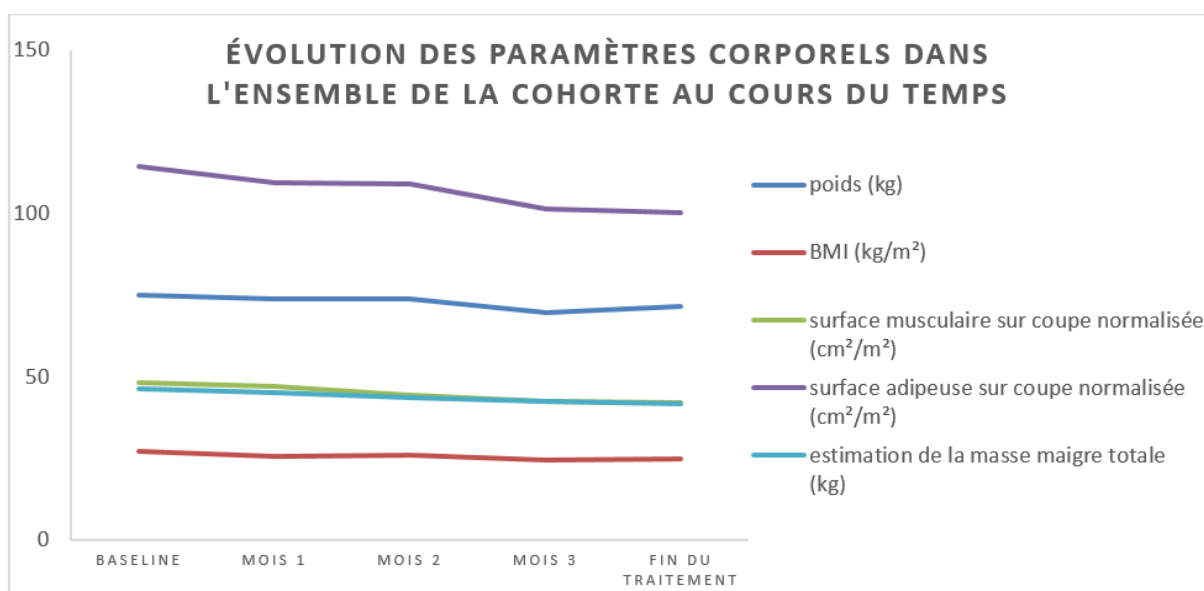
B. Résultats de l'objectif principal : évolution des paramètres corporels

1. Evolution des paramètres corporels dans la cohorte

L'analyse descriptive des paramètres corporels de l'ensemble de la cohorte retrouve une diminution statistiquement significative dans le temps de tous les paramètres corporels ($p < 0,001$) :

- Le poids et le BMI
- La surface musculaire normalisée
- La surface adipeuse normalisée
- La masse maigre totale estimée

Figure 4 : évolutions des paramètres corporels



2. Evolution des paramètres corporels en fonction du bras de traitement

Une analyse des différents paramètres corporels à l'inclusion et à un mois de traitement, ainsi que de la différence entre les paramètres à l'inclusion et après un mois de traitement a été conduite entre les deux bras de traitement. L'analyse de variance entre les deux bras retrouvait une diminution de la masse maigre plus marquée dans le bras regorafenib, en terme de surface musculaire normalisée ($p=0,047$) et en terme de masse maigre totale estimée ($p=0,039$) (tableau 2).

Tableau 2 : évolution des différents paramètres corporels en fonction du temps et du bras de traitement

	Poids	BMI	Surface musculaire normalisée	Surface adipeuse normalisée	Estimation masse maigre totale
	Moyenne (DS), n	Moyenne (DS), n	Moyenne (DS), n	Moyenne (DS), n	Moyenne (DS), n
Inclusion	75,08 (13,90), 103	27,28 (11,92), 103	48,43 (23,31), 103	114,52 (68,40), 82	46,27 (9,16), 103
Regorafenib	76,04 (15,26), 51	29,02 (16,49), 51	50,93 (30,76), 51	125,89 (87,30), 39	46,03 (9,11), 51
Placebo	74,13 (12,62), 52	25,58 (3,42), 52	45,99 (7,44), 52	104,21 (43,57), 43	46,50 (9,30), 52
A un mois de traitement	73,79 (16,41), 80	25,67 (4,96), 80	47,27 (23,37), 93	109,52 (63,93), 73	45,00 (8,93), 93
Regorafenib	75,43 (18,69), 39	26,50 (6,14), 39	50,84 (33,33), 43	120,51 (81,20), 33	45,41 (8,83), 43
Placebo	72,24 (13,97), 41	24,88 (3,39), 41	44,19 (7,22), 50	100,45 (44,04), 40	44,64 (9,09), 50
A deux mois de traitement	73,69 (15,56), 46	26,07 (4,46), 46	44,51 (9,18), 52	108,91 (47,70), 35	43,77 (9,81), 52
Regorafenib	74,42 (16,70), 27	26,66 (5,08), 27	45,21 (9,50), 28	115,57 (53,74), 17	43,95 (9,07), 28
Placebo	72,66 (14,16), 19	25,23 (3,34), 19	43,69 (8,93), 24	102,62 (41,79), 18	43,55 (10,80), 24
A trois mois de traitement	69,75 (12,75), 39	24,54 (3,83), 39	42,51 (8,07), 44	101,40 (44,39), 33	42,46 (8,58), 44
Regorafenib	70,78 (13,14), 23	24,58 (4,24), 23	43,77 (8,60), 26	103,30 (48,95), 18	43,48 (8,24), 26
Placebo	68,26 (12,41), 16	24,47 (3,28), 16	40,69 (7,10), 18	99,11(39,81), 15	40,99 (9,09), 18
A la fin du traitement	71,45 (18,16), 27	24,97 (5,52), 27	42,14 (8,04), 39	100,11 (54,87), 30	41,79 (8,56), 39
Regorafenib	71,90 (20,60), 15	25,30 (6,53), 15	43,84 (8,59), 23	101,75 (67,35), 16	43,04 (8,52), 23
Placebo	70,89 (15,44), 12	24,56 (4,17), 12	39,70 (6,70), 16	98,24 (38,41), 14	40,00 (8,56), 16
P (1)	0,77	0,86	0,047	0,78	0,039

Moyennes exprimées en kilo pour le poids et l'estimation de la masse totale, kg/m² pour le BMI, cm²/m² pour les surfaces musculaires et adipeuses normalisées.

DS : Déviation standard à la moyenne. N : nombre de patients

P (1) : Comparaison des valeurs selon les bras par analyse de variance sur l'ensemble du suivi

3. Impact du sexe dans les paramètres corporels

Une analyse des différents paramètres corporels à l'inclusion, à un mois de traitement, et de la différence entre les paramètres à l'inclusion et après un mois de traitement a été conduite afin de rechercher une différence entre les sexes. Cette différence statistiquement significative a été mise en évidence pour :

- la taille ($p < 0,001$)
- les poids à l'inclusion ($p < 0,001$) et après un mois de traitement ($p < 0,001$)
- les surfaces musculaires calculées et normalisées à l'inclusion ($p < 0,001$ et $p < 0,001$) et à un mois de traitement ($p < 0,001$ et $p = 0,009$)
- la surface adipeuse mesurée à l'inclusion ($p = 0,004$)
- l'estimation des masses maigres totales à l'inclusion ($p < 0,001$) et après un mois de traitement ($p < 0,001$).

En revanche, aucune différence n'était détectée pour les BMI, les surfaces adipeuses normalisées, ainsi que pour les variations de chaque paramètre entre l'inclusion et le premier mois de traitement (Tableau 3). Ces différences inhérentes au sexe sont donc à prendre en compte dans l'analyse.

Tableau 3 : évolution des différents paramètres corporels en fonction du sexe

Paramètres à l'inclusion	Moyenne	Ecart type	p
Poids			<0,001
Sexe masculin	80,81	11,30	
Sexe féminin	69,67	14,15	
Taille			<0,001
Sexe masculin	175,62	8,27	
Sexe féminin	163,20	6,61	
BMI			0,847
Sexe masculin	26,27	3,85	
Sexe féminin	26,11	4,40	
Surface musculaire normalisée			<0,001
Sexe masculin	51,21	8,09	
Sexe féminin	41,94	5,65	
Surface adipeuse normalisée			0,081
Sexe masculin	127,25	82,90	
Sexe féminin	101,15	46,20	
Estimation de la masse maigre			<0,001
Sexe masculin	53,26	6,97	
Sexe féminin	39,67	5,25	

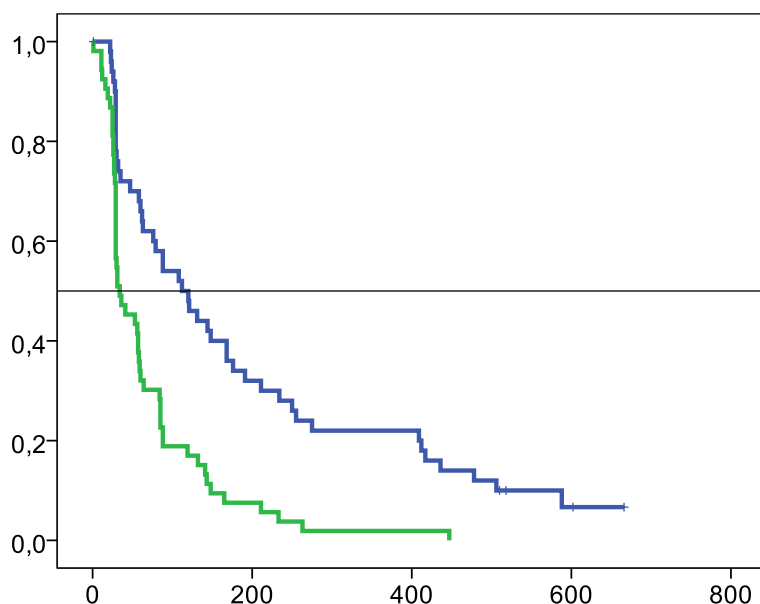
Paramètres à un mois de l'instauration du traitement	Moyenne	Ecart type	p
Poids			<0,001
Sexe masculin	80,24	10,91	
Sexe féminin	67,66	18,43	
BMI			0,527
Sexe masculin	26,03	3,56	
Sexe féminin	25,33	6,03	
Surface musculaire normalisée			0,009
Sexe masculin	54,08	31,79	
Sexe féminin	40,88	6,04	
Surface adipeuse normalisée			0,272
Sexe masculin	117,64	76,73	
Sexe féminin	101,17	47,02	
Estimation de la masse maigre			<0,001
Sexe masculin	51,79	6,82	
Sexe féminin	38,63	5,20	

Variation des paramètres à l'inclusion et à un mois de traitement	Moyenne	Ecart type	P
Différence de poids			0,90
Sexe masculin	-0,78	2,28	
Sexe féminin	-0,85	1,76	
Différence de BMI			0,79
Sexe masculin	-0,27	0,75	
Sexe féminin	-0,31	0,65	
Différence de Surface musculaire normalisée			0,95
Sexe masculin	-1,13	2,59	
Sexe féminin	-1,09	1,91	
Différence de Surface adipeuse normalisée			0,56
Sexe masculin	14,78	14,80	
Sexe féminin	10,84	10,84	
Différence de masse maigre estimée			0,78
Sexe masculin	-0,99	2,23	
Sexe féminin	-0,87	1,53	

III. Analyse de la survie

A. Survie sans progression dans la cohorte

L'analyse de la survie sans progression dans notre cohorte retrouvait des résultats analogues à ceux de l'étude REGOSARC avec un net bénéfice dans le bras regorafenib.

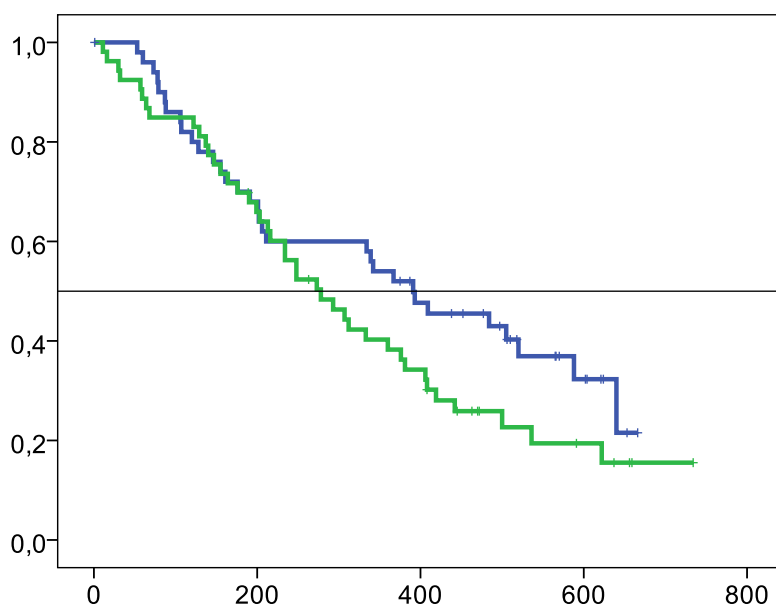
Figure 5 : survie sans progression dans la cohorte

	Médiane de PFS en jour	Intervalle de confiance à 95%
Bras actif (courbe bleue)	112	[60,52-163,48]
Bras placebo (courbe verte)	34	[9,54-58,46]

HR= 0,30 IC-95% [0,14-0,59] p=0,0001

B. Survie globale dans la cohorte

Concernant les résultats en survie globale, les résultats étaient également cohérents avec ceux de l'essai REGOSARC, ne montrant pas de différence significative entre les deux bras.

Figure 6 : Survie globale dans la cohorte

	Médiane de survie en jour	Intervalle de confiance à 95%
Bras actif (courbe bleue)	391	[236,21 – 545,79]
Bras placebo (courbe verte)	278	[194,78 – 361,22]

HR= 0,71 IC-95% [0,32-1,08] p=0,076

C. Recherche de facteurs prédictifs de PFS

Une différence de PFS étant observée entre les deux bras, nous avons cherché à savoir si certains paramètres corporels influent sur cette PFS.

Une analyse multivariée selon le modèle de Cox, intégrant le sexe et le bras de traitement a donc été réalisée pour chacune des données corporelles à l'inclusion, à un mois de traitement, et sur la différence entre l'examen à un mois de traitement et l'examen réalisé à l'inclusion. Aucun paramètre n'était associé à un bénéfice en survie sans progression en analyse de données continues. Une seconde analyse avec les données catégorisées selon les seuils prédéfinis ne retrouvait pas non plus de paramètre associé à un bénéfice en survie sans progression.

Tableau 4: Impact des données continues avec ajustement selon le bras de traitement et le sexe

Paramètres à l'inclusion	Hazard Ratio	IC à 95%	P
Poids	0,99	[0,98 – 1,01]	0,47
Taille	0,98	[0,95 – 1,01]	0,12
BMI	0,99	[0,95 – 1,05]	0,79
Surface musculaire normalisée	1,00	[0,97 – 1,03]	0,91
Surface adipeuse normalisée	1,00	[0,99 – 1,00]	0,90
Estimation de la masse maigre	0,98	[0,95 – 1,02]	0,40

Paramètres après un mois de traitement	Hazard Ratio	IC à 95%	P
Poids	1,00	[0,98 – 1,02]	0,99
Surface musculaire normalisée	1,00	[0,99 – 1,01]	0,83
Surface adipeuse normalisée	1,00	[0,99 – 1,00]	0,84
Estimation de la masse maigre	0,98	[0,94 – 1,02]	0,39

Variations entre M1 et l'inclusion	Hazard Ratio	IC à 95%	P
Différence de poids	0,98	[0,86 – 1,11]	0,73
Différence de BMI	0,93	[0,64 – 1,32]	0,69
Différence de surface musculaire	0,98	[0,88 – 1,08]	0,65
Différence de surface adipeuse	0,99	[0,97 – 1,01]	0,33
Différence de masse maigre	0,97	[0,86 – 1,09]	0,63

Tableau 5 : Impact des données catégorisées avec ajustement selon le bras**de traitement et le sexe**

Paramètres à l'inclusion	Hazard Ratio	IC à 95%	P
Poids à l'inclusion supérieur à la médiane	0,52	[0,58 – 1,32]	0.52
Taille supérieure à la médiane	0,81	[0,54 – 1,22]	0.32
BMI à l'inclusion			
<18.5	0,21	[0,21 – 2,42]	0.19
[18.5-25[1,26	[0,12 – 12,41]	0.84
[25-30[1,13	[0,34 – 3 72]	0.84
>30	1,22	[0,37 – 3 98]	0.74
Présence d'une sarcopénie à l'inclusion	0,94	[0,63 – 1,41]	0.78
Surface adipeuse normalisée à l'inclusion supérieure à la médiane	1,09	[0,69 – 1,73]	0.70
Masse maigre à l'inclusion supérieure à la médiane	0,82	[0,54 – 1,23]	0.33

Variation entre M1 et l'inclusion	Hazard Ratio	IC à 95%	P
Différence de poids supérieure à la médiane	1,00	[0,89 – 1,02]	0.98
Différence de surface musculaire normalisée supérieure à la médiane	1,14	[0,72 – 1,79]	0.57
Différence de surface adipeuse normalisée supérieure à la médiane	0,66	[0,40 – 1,08]	0.10
Différence de masse maigre supérieure à la médiane	1,11	[0,71 – 1,73]	0.65

D. Recherche de paramètres associés à un décès précoce

Quinze patients (14%) ont présenté un décès précoce, c'est-à-dire dans les 90 jours suivant l'inclusion. Une recherche d'association entre les différents paramètres précités et la survenue d'un décès précoce a donc également été réalisée.

Pour ce faire, un test t de Student était réalisé mais ne retrouvait aucun facteur associé à un décès précoce (tableau 6).

Tableau 6 : Impact des paramètres corporels sur la survenue d'un décès**précoce**

Paramètres à l'inclusion	Moyenne	Ecart type	p
Poids			0,65
Patient ne présentant pas un décès précoce	75,25	14,57	
Patient présentant un décès précoce	73,80	10,26	
Taille			0,38
Patient ne présentant pas un décès précoce	169,50	9,64	
Patient présentant un décès précoce	166,93	10,26	
BMI			0,68
Patient ne présentant pas un décès précoce	26,12	4,25	
Patient présentant un décès précoce	26,55	3,53	
Surface musculaire normalisée			0,54
Patient ne présentant pas un décès précoce	46,17	8,00	
Patient présentant un décès précoce	47,91	10,33	
Surface adipeuse normalisée			0,49
Patient ne présentant pas un décès précoce	112,66	72,73	
Patient présentant un décès précoce	123,40	46,84	
Estimation de la masse maigre			0,98
Patient ne présentant pas un décès précoce	46,27	9,03	
Patient présentant un décès précoce	46,34	10,54	

Paramètres à un mois de l'instauration du traitement	Moyenne	Ecart type	p
Poids			0,83
Patient ne présentant pas un décès précoce	73,65	17,52	
Patient présentant un décès précoce	74,42	10,47	
BMI			0,10
Patient ne présentant pas un décès précoce	25,37	5,22	
Patient présentant un décès précoce	27,27	3,33	
Surface musculaire normalisée			0,92
Patient ne présentant pas un décès précoce	47,38	25,30	
Patient présentant un décès précoce	46,97	10,50	
Surface adipeuse normalisée			0,45
Patient ne présentant pas un décès précoce	107,10	67,84	
Patient présentant un décès précoce	119,06	48,28	
Estimation de la masse maigre			0,84
Patient ne présentant pas un décès précoce	44,90	8,78	
Patient présentant un décès précoce	45,50	10,25	

Variation entre M1 et l'inclusion	Moyenne	Ecart type	p
Poids			0,27
Patient ne présentant pas un décès précoce	0,90	1,96	
Patient présentant un décès précoce	0,15	2,18	
BMI			0,23
Patient ne présentant pas un décès précoce	0,33	0,67	
Patient présentant un décès précoce	0,04	0,77	
Surface musculaire normalisée			0,84
Patient ne présentant pas un décès précoce	-1,15	2,30	
Patient présentant un décès précoce	-0,94	2,16	
Surface adipeuse normalisée			0,84
Patient ne présentant pas un décès précoce	-5,09	13,38	
Patient présentant un décès précoce	-4,34	11,80	
Estimation de la masse maigre			0,84
Patient ne présentant pas un décès précoce	-0,95	2,01	
Patient présentant un décès précoce	-0,85	1,77	

IV. Association entre toxicité et composition corporelle

L'objectif secondaire de ce travail était de rechercher une association entre la toxicité du regorafenib et les données de composition corporelle.

A. Association entre paramètres corporels et survenue d'HTA

L'association entre survenue d'une hypertension de grade 2 ou 3 et paramètres corporels était analysée par un test t de Student. La survenue de cet effet secondaire concernait 19 patients dont 9 patients traités par regorafenib.

Cette analyse faisait ressortir deux paramètres associés au risque d'hypertension :

- La différence de surface musculaire non normalisée entre l'examen à l'inclusion et celui réalisé après un mois de traitement (-1,11cm² (écart type = 6,45) en moyenne pour les patients non hypertendus versus -6,17 cm² (écart type = 5,59) en moyenne pour les patients hypertendus ; p=0,045).
- La différence de masse maigre estimée entre l'examen à l'inclusion et celui réalisé après un mois de traitement (-0,33 kg (écart type = 1,94) en moyenne pour les patients non hypertendus versus -1,85kg (écart type = 1,68) en moyenne pour les patients hypertendus ; p=0,045).

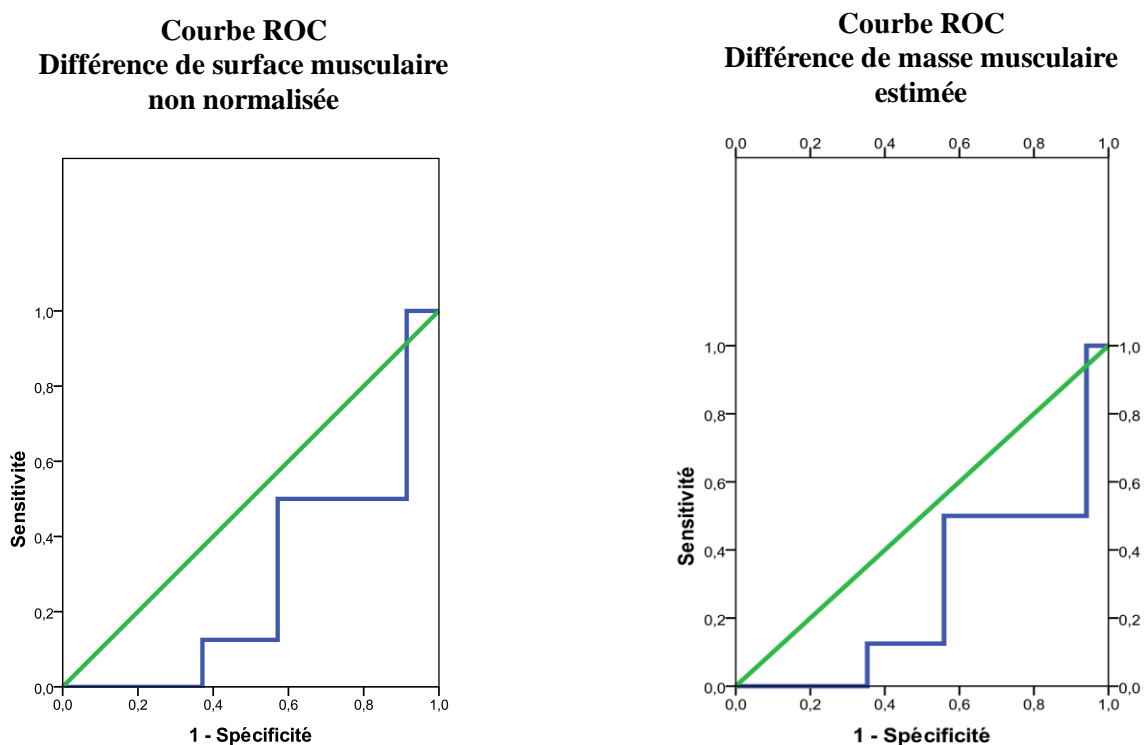
Tableau 7: association entre paramètres corporels et survenue d'hypertension (présentation des résultats significatifs uniquement ensemble des résultats en ANNEXE 2)

Association HTA/paramètres corporels (uniquement les paramètres significatifs)	N	Moyenne	Ecart type	p	
Différence de surface musculaire non normalisée entre l'inclusion et M1	HTA < grade 2	35	-1,11	6,45	0,045
	HTA ≥ grade 2	8	-6,17		
Différence de masse maigre estimée entre l'inclusion et M1	HTA < grade 2	35	-0,33	1,94	0,045
	HTA ≥ grade 2	8	-1,85		

Afin de déterminer des seuils, des courbes ROC ont été tracées.

- Pour la différence de surface musculaire non normalisée entre l'examen à l'inclusion et celui réalisé après un mois de traitement, l'aire sous la courbe est de 0,28 (intervalle de confiance à 95% [0,10-0,46]). Compte-tenu de la valeur décevante de l'aire sous la courbe, on ne peut identifier de seuil.
- Pour la différence de masse maigre estimée entre l'examen à l'inclusion et celui réalisé après un mois de traitement, l'aire sous la courbe est également de 0.28 (intervalle de confiance à 95% [0.10-0.46]). Compte-tenu de la valeur décevante de l'aire sous la courbe, on ne peut identifier de seuil.

Figure7: Courbes ROC des paramètres corporels associés à l'HTA



Aire sous la courbe : 0,28 IC-95% [0,10-0,46]

Aire sous la courbe : 0.28 IC-95% [0,10-0,46]

Tableau 8 : description des courbes ROC des paramètres corporels associés à l'HTA

	Aire sous la courbe	Intervalle de confiance à 95%
Différence de surface musculaire non normalisée	0.28	[0.10 – 0.46]
Différence de masse musculaire estimée	0.28	[0.10 – 0.46]

B. Association paramètres corporels et survenue de diarrhées.

L'association entre survenue de diarrhées de grade 2 ou 3 et les paramètres corporels était également testée par un test t de Student. La survenue de cet effet secondaire concernait 12 patients de la cohorte, dont 6 étaient traités par regorafenib. Cette analyse faisait ressortir six paramètres associés au risque de diarrhées présentés tableau 9 :

- Le poids et le BMI à l'inclusion
- Le poids et le BMI après un mois de traitement
- La surface musculaire non normalisée et la masse maigre estimée après un mois de traitement

Tableau 9 : association entre paramètres corporels et survenue de diarrhées (présentation des résultats significatifs uniquement)

Association diarrhées / paramètres corporels (uniquement les paramètres significatifs)	n	Moyenne	Ecart type	P
Poids à l'inclusion				
Diarrhées < 2	45	78,09	14,85	0,001
Diarrhées ≥ 2	6	60,67	8,24	
BMI à l'inclusion				
Diarrhées < 2	45	27,33	4,62	0,02
Diarrhées ≥ 2	6	22,91	3,30	
Poids après un mois de traitement				
Diarrhées < 2	34	77,72	18,79	0,002
Diarrhées ≥ 2	5	59,80	7,50	
BMI après un mois de traitement				
Diarrhées < 2	34	27,04	6,33	0,027
Diarrhées ≥ 2	5	22,84	2,80	
Surface musculaire non normalisée après un mois de traitement				
Diarrhées < 2	37	134,90	28,70	0,045
Diarrhées ≥ 2	6	108,20	24,54	
Masse maigre estimée après un mois de traitement				
Diarrhées < 2	37	46,53	8,61	0,045
Diarrhées ≥ 2	6	38,52	7,36	

Afin de déterminer des seuils d'association, des courbes ROC ont été tracées. Les caractéristiques de ces courbes ROC sont résumées dans le tableau 7. On observe qu'aucune aire sous la courbe n'est supérieure à 0,5. Compte-tenu des valeurs décevantes des aires sous la courbe, on ne peut identifier de seuil (tableau 10).

Tableau 10 : description des courbes ROC des paramètres corporels associés aux diarrhées

	aire sous la courbe	Intervalle de confiance à 95%
Poids à l'inclusion	0,15	[0,02 – 0,28]
BMI à l'inclusion	0,22	[0,03 – 0,40]
Poids après un mois de traitement	0,10	[0,00 – 0,22]
BMI après un mois de traitement	0,17	[0,02 – 0,32]
Surface musculaire non normalisée après un mois de traitement	0,22	[0,01 – 0,44]
Estimation de la masse maigre après un mois de traitement	0,22	[0,01 – 0,44]

C. Association entre paramètres corporels et survenue d'un syndrome main-pied.

L'association entre la survenue d'un syndrome main-pied (SMP) de grade 2 ou 3 et les différents paramètres corporels était également testée par un test t de Student. La survenue de cet effet secondaire concernait 19 patients de la cohorte, dont 11 étaient traités par regorafenib (soit 22% des patients traités). Le test de Student ne faisait pas ressortir de paramètre corporel associé à cette toxicité (ANNEXE 2).

D. Association entre paramètres corporels et survenue d'une réduction de dose pour toxicité

En cas de survenue d'une toxicité de grade ≥ 2 le protocole REGOSARC prévoyait une réduction de la dose du traitement. Six patients étaient concernés par cette réduction de dose dans le bras regorafenib à l'issue du premier mois de traitement et 16 patients l'étaient dans les 6 premiers mois de traitement.

La recherche d'une association entre le recours à une réduction de dose à l'issue du premier mois de traitement et les paramètres corporels a donc été réalisée, et est représentée dans le tableau 11.

Tableau 11 : association entre paramètres corporels et nécessité d'une réduction de dose après le premier mois de traitement

Association nécessité de réduction de dose à un mois et paramètres corporels	N	Moyenne	Ecart type	p
Taille				0,36
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	45	167,64	8,15	
Patients nécessitant une de réduction de dose	6	172,67		
Poids à l'inclusion				0,55
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	45	76,49	15,53	
Patients nécessitant une de réduction de dose	6	72,67	13,84	
BMI à l'inclusion				0,06
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	45	27,15	4,79	
Patients nécessitant une de réduction de dose	6	24,20	2,87	
Surface musculaire normalisée à l'inclusion				0,48
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	45	47,08	9,43	
Patients nécessitant une de réduction de dose	6	44,43	7,24	
Surface adipeuse normalisée à l'inclusion				0,22
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	45	119,20	57,38	
Patients nécessitant une de réduction de dose	6	171,35	205,62	
Masse maigre estimée à l'inclusion				0,83
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	34	45,94	9,29	
Patients nécessitant une de réduction de dose	5	46,75	8,27	
Variation de poids ‡				0,30
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	34	-0,61	2,07	
Patients nécessitant une de réduction de dose	4	0,50	1,73	
Variation de BMI ‡				0,27
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	34	-0,22	0,73	
Patients nécessitant une de réduction de dose	4	0,21	0,61	
Variation de surface musculaire normalisée‡				0,26
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	37	-0,95	2,14	
Patients nécessitant une de réduction de dose	5	0,75	2,86	
Variation de surface adipeuse normalisée‡				0,52
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	28	-4,38	9,81	
Patients nécessitant une de réduction de dose	5	-12,81	26,91	
Variation de masse maigre estimée ‡				0,18
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	37	-0,83	1,85	
Patients nécessitant une de réduction de dose	6	0,69	2,35	

‡ : Variation entre les paramètres à l'inclusion et ceux à un mois de traitement

Cette analyse ne retrouvait pas de différence entre les patients ayant nécessité une réduction de dose à l'issue du premier mois de traitement et les autres patients, que ce soit en termes de paramètres corporels à l'inclusion ou en termes de différence entre les paramètres corporels à l'inclusion et ceux après un mois de traitement. Une analyse similaire recherchant une différence entre les patients ayant eu une réduction de dose durant les six premiers mois de traitement et les autres ne retrouvait pas de différence également (tableau 12).

Tableau 12 : association entre paramètres corporels et nécessité d'une réduction de dose dans les six premiers mois de traitement

Association nécessité de réduction de dose dans les six premiers mois de traitement et paramètres corporels	N	Moyenne	Ecart type	p
Taille				0,59
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	35	166,57	7,96	
Patients nécessitant une de réduction de dose	16	171,88	9,28	
Poids à l'inclusion				0,94
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	35	75,93	14,90	
Patients nécessitant une de réduction de dose)	16	76,28	16,54	
BMI à l'inclusion				0,24
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	35	27,32	4,77	
Patients nécessitant une de réduction de dose	16	25,69	4,44	
Surface musculaire normalisée à l'inclusion				0,28
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	35	47,75	10,29	
Patients nécessitant une de réduction de dose	15	44,63	5,69	
Surface adipeuse normalisée à l'inclusion				1,00
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	27	125,91	58,92	
Patients nécessitant une de réduction de dose	12	125,84	134,62	
Masse maigre estimée à l'inclusion				1,00
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	35	46,04	10,04	
Patients nécessitant une de réduction de dose	16	46,02	6,93	
Différence de poids entre l'inclusion et un mois de traitement				0,75
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	34	-0,56	2,02	
Patients nécessitant une de réduction de dose	4	-0,31	2,23	
Différence de BMI entre l'inclusion et un mois de traitement				0,68
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	34	-0,21	0,72	
Patients nécessitant une de réduction de dose	4	-0,09	0,75	
Différence de surface musculaire normalisée				0,19
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	37	-1,06	2,25	
Patients nécessitant une de réduction de dose	5	-0,06	2,24	
Différence de surface adipeuse normalisée				0,76
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	28	-5,02	10,57	
Patients nécessitant une de réduction de dose	5	-6,93	18,50	
Différence de masse maigre estimée				0,15
Patients ne nécessitant pas de réduction de dose	37	-0,92	1,89	
Patients nécessitant une de réduction de dose	6	0,02	2,02	

DISCUSSION

I. Points essentiels des résultats

Cette étude ancillaire de l'essai REGOSARC, menée sur 57% de la population de l'essai, a permis de déterminer que les différents paramètres corporels étudiés, c'est-à-dire le poids et le BMI, mais également les surfaces musculaires adipeuses et musculaires en L3 ainsi que l'estimation de la masse maigre totale, diminuent au cours du temps chez tous les patients de l'étude, qu'ils soient traités par regorafenib ou placebo. Toutefois, la diminution de la masse maigre (appréhendée par la diminution de la surface musculaire sur coupe normalisée et par l'estimation de la masse maigre totale) est plus importante dans le bras regorafenib.

Aucun paramètre corporel n'a pu être associé avec la survie globale, la survie sans progression ou avec la survenue d'un décès précoce.

On retrouvait une association entre survenue d'une hypertension artérielle de grade II ou III et une perte de masse musculaire (objectivée par la différence de surface musculaire mesurée sur les coupes et par la différence de l'estimation de masse musculaire issue des équations de régression de Mourtzakis), sans que cette association ne soit retrouvée avec les mesures de surface musculaire normalisée ou qu'un seuil soit déterminé.

On retrouvait également une association entre la survenue d'une diarrhée et les paramètres suivants : BMI à l'inclusion et après un mois de traitement, poids à l'inclusion et après un mois de traitement, surface musculaire non normalisée après un mois de traitement et masse musculaire estimée après un mois de traitement. Là encore, aucun seuil n'était déterminé.

Il n'était pas noté d'association entre paramètres corporels et survenue d'un syndrome main-pied ou entre paramètres corporels et survenue d'une réduction de dose après le premier mois de traitement ou dans les six premiers mois de traitement.

II. Confrontation aux données de la littérature

A. Sarcomes et composition corporelle

L'essai LMS 02, qui portait sur des patients atteints de léiomyosarcomes traités par une association de doxorubicine et de trabectedine associée à du pegfilgrastim, a fait l'objet d'une étude ancillaire publiée sous la forme d'un poster au congrès annuel de l'ASCO en 2014. Cette étude visait à déterminer l'association entre la surface musculaire normalisée avant initiation du traitement, la densité du muscle squelettique avant l'initiation du traitement et la survenue d'une neutropénie fébrile durant le traitement. Cette étude ne retrouvait pas d'association entre cette toxicité et la surface musculaire normalisée, tout comme dans notre étude. Une association statistiquement significative était en revanche relevée entre faible densité de muscle squelettique et survenue d'une neutropénie fébrile (63). La proportion de patients sarcopéniques n'était pas mentionnée dans cette communication.

Une seconde étude, présentée cette fois sous la forme d'un poster au congrès annuel de l'ESMO en 2014, s'attachait à rechercher une association entre sarcopénie et toxicité d'une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracyclines dans une cohorte de 42 patients consécutifs atteints de sarcomes (57% de STM). Cet essai retrouvait 57,4% de patients sarcopéniques. Ces patients sarcopéniques présentaient plus de toxicité sévère aiguë ($p=0,04$), plus de toxicité hématologique ($p=0,05$) et plus de neutropénie fébrile ($p=0,05$). Cette toxicité était plus marquée chez les patients présentant également un BMI $<25\text{kg/m}^2$ (64). La proportion de patients sarcopéniques dans cet essai (57,4%) est globalement similaire à celle retrouvée dans notre étude (47%).

R. Boutin présentait au congrès de la RSNA en 2014 une communication sur l'étude rétrospective de la composition corporelle d'une cohorte de 147 patients, porteurs d'un STM éligible à un traitement par chirurgie, chimiothérapie néoadjuvante, radiothérapie néoadjuvante ou une combinaison de ces différents traitements. La méthode de détermination de la composition corporelle était différente de celle utilisée dans notre étude (utilisation d'une coupe passant par L4, détermination de la surface et de la densité musculaire totale et de la surface et de la densité du psoas). Dans ce travail les densités musculaires (totales et du psoas) étaient facteurs pronostics de la

survie globale (HR = 0.97 IC-95% [0,94 - 0,99], p = 0,03 et HR = 0,97 IC-95%(0,94-0,99), p = 0,002). Les densités musculaires (du psoas et totale) et les surfaces adipeuses (sous cutanées et viscérales) étaient, quant à elles, facteurs pronostics de complications chirurgicales en analyse univariée mais pas en analyse multivariée (65). Dans ce travail, la proportion de patients présentant une sarcopénie n'était pas mentionnée.

Un autre travail publié en décembre 2015, s'attachait à étudier de manière rétrospective l'impact de la sarcopénie au diagnostic sur le devenir de 137 patients traités chirurgicalement d'un STM. La sarcopénie n'était pas dans cet essai un facteur pronostic indépendant ni de survie globale, ni d'une augmentation du temps d'hospitalisation, ni d'une augmentation du taux d'infections post-opératoires ni de complications post-opératoires (66). Cependant les auteurs ne se basaient que sur la surface musculaire du psoas en L3 pour évaluer l'index musculaire et ne faisaient qu'une mesure en pré-opératoire. La proportion de patients sarcopéniques n'était pas non plus précisée dans l'article.

A notre connaissance, aucune étude s'attachant aux sarcomes des tissus mous n'évaluait l'évolution de la composition corporelle au cours d'un traitement telle que nous l'avons fait dans ce travail.

Cette revue de la littérature retrouve donc plusieurs arguments en faveur d'un lien entre toxicité des traitements et sarcopénie chez les patients porteurs d'un STM. Cette association n'est que partiellement retrouvée dans notre travail. Par ailleurs, la densité musculaire pourrait être un marqueur plus adéquat de la sarcopénie.

B. TKI et composition corporelle

1. Méta-analyse des données de la littérature

Une méta-analyse des données de la littérature sur la valeur pronostique de la sarcopénie chez les patients atteints de tumeurs solides, réalisée par Shachar et al. a été publiée récemment dans l'European Journal of Cancer (67). Elle regroupait 7 843 patients de 39 essais. Ces patients étaient atteints de carcinomes hépatocellulaires, de cancers bilio-pancréatiques, de carcinomes œsophagiens et gastriques, de carcinomes urothéliaux, de carcinomes rénaux à cellules claires, de carcinomes colorectaux et d'autres néoplasies. Plusieurs travaux sélectionnés pour cette méta-analyse étudiaient des TKI.

Cette méta-analyse mettait en évidence qu'un index musculaire bas au diagnostic était associé à une moins bonne survie globale (HR=1,437 IC-95% [1,321-1,563], $p < 0,001$). Cette association était également relevée pour la survie spécifique et pour la survie sans maladie (HR = 1,93, IC-95% [1,38–2,70], $p < 0,001$ et HR = 1,16, IC-95% [1,00–1,30], $p = 0,014$) mais pas pour la survie sans progression.

2. L'exemple du sorafenib et du sunitinib

Le sorafenib et le sunitinib sont des TKI anti-angiogéniques, qui partagent le profil de toxicité du regorafenib.

a. Le sorafenib

Mir et al. montraient en 2012 que les patients sarcopéniques atteints d'un carcinome hépatocellulaire et traités par sorafenib avaient plus de toxicités entraînant une diminution de la dose du traitement ($p=0.005$) et de diarrhées de grade III ($p=0.01$). De plus, l'aire sous la courbe de la concentration de sorafenib était plus importante chez les patients sarcopéniques ($p=0.013$) (49).

Antoun et al. reprenaient les patients de l'étude TARGET évaluant le sorafenib dans le cancer rénal métastatique. Les patients traités par sorafenib perdaient plus de poids et de masse musculaire que les patients sous placebo (47).

b. Le sunitinib

Huillard et al. ont montré dans une cohorte de patients traités par sunitinib pour cancer rénal métastatique, que les patients présentant une sarcopénie et un BMI < 25 kg/m² nécessitaient plus de réduction de dose de sunitinib pour toxicité (OR=4,1, IC-95% [1,3-13,3], p=0,01), et faisaient état de plus de toxicité de grade II et III cumulative (p=0,008), de plus toxicité de grade III (p=0.04) et de plus de toxicité vasculaires (p=0,009) (50).

Un essai de Cushen et al. dans une population similaire retrouvait également la sarcopénie comme facteur pronostique de survenue de réduction de la dose de sunitinib pour toxicité (68).

Enfin, Ishihara et al. montraient que la sarcopénie était un facteur pronostique indépendant de survie sans progression courte, dans une population de patients présentant un cancer du rein métastatique bénéficiant d'une première ligne par sunitinib (69) .

Au total, plusieurs études sont en faveur d'un impact net des TKI antiangiogéniques sur la composition corporelle, ainsi que d'un lien entre toxicité des TKI anti-angiogéniques et sarcopénie.

III. Limites de l'étude

A. Population de l'étude

Notre travail n'a pu inclure que 57% des patients de l'étude REGOSARC. En dépit de l'analyse prospective réalisée, il reste un travail rétrospectif avec les limites inhérentes à ce type de travail. Trente-cinq des 77 patients non inclus l'étaient du fait de non disponibilité de l'imagerie au moment de l'analyse. Ces données non récupérées sont peut-être à l'origine d'un manque de puissance de notre étude.

B. Variabilité intra observateur.

L'interprétation de l'ensemble des coupes a été réalisée par le même opérateur, ce qui permet de s'affranchir des biais de variation inter-observateurs. De plus, l'opérateur était tenu en aveugle du bras de traitement.

Il peut toutefois exister un biais intra-observateur. L'article de B.A. Irving et al., publié en 2007 estimait des coefficients de variation intra-observateur entre 0,2 et 3,4% et des coefficients de variation inter-observateurs entre 0,9 et 4,8% (57). Le fait de moyenner les valeurs issues de deux coupes consécutives permet toutefois de limiter ce biais intra observateur.

C. Données recueillies.

Comme on l'a vu plus haut, d'autres données telles que la densité du muscle squelettique ont pu être associées à la toxicité des traitements contre les sarcomes (63) . Cette densité du muscle squelettique permet en effet de mieux prendre en compte la qualité du muscle, avec l'existence d'une infiltration adipeuse du volume musculaire. Ce paramètre pourrait être plus pertinent que la surface musculaire normalisée que nous avons choisie.

D. Choix des seuils pour la sarcopénie

Dans ce travail, nous avons décidé d'utiliser les seuils proposés par Mourtzakis (51), pour qualifier la sarcopénie (surface musculaire normalisée en L3 inférieure à 55,4 cm²/m² chez les hommes et inférieure à 38,9 cm²/m² chez les femmes). Ce seuil,

validé car comparé à la technique de référence qui est l'absorptiométrie biphotonique, a été utilisé dans plusieurs autres études (44) (45) (53).

Prado et al. ont toutefois défini sur une cohorte de patients atteints de cancers digestifs d'autres seuils, associés à la mortalité dans leur population. Ces seuils sont une surface musculaire normalisée en L3 inférieure à 52,4 cm²/m² chez les hommes et inférieure à 38,5 cm²/m² chez les femmes. Ce seuil a été notamment repris par Antoun et al. en 2010 (47) et a été utilisé dans plusieurs autres analyses (67).

D'autres seuils ont été utilisés comme la médiane (52), ou le résultat d'une analyse de seuils (51).

Enfin en 2013, afin de mieux prendre en compte les spécificités de l'obésité sarcopénique étaient décrits des seuils prenant en compte le BMI : (70)

- Pour les hommes avec un BMI < 25 : 43 cm²/m²
- Pour les hommes avec un BMI > 25 : 53 cm²/m²
- Pour les femmes quel que soit le BMI : 41 cm²/m²

Le choix de ces seuils incluant le BMI aurait peut-être été pertinent dans notre étude, 55% des patients inclus présentant un BMI > 25

E. Temps d'exposition au traitement

Les patients de l'étude REGOSARC étaient exposés sur une courte durée au regorafenib : le nombre médian de cycles réalisés était de

- 2 dans la strate A : « liposarcomes »
- 4,5 dans la strate B : « Leiomyosarcomes »
- 4 dans la strate C : « Sarcomes synoviaux »
- 4 dans la strate D : « Autres sarcomes »

Ces temps courts d'expositions peuvent également induire un manque de puissance à notre étude.

IV. Perspectives

Cette étude permet donc d'appréhender l'histoire naturelle de l'évolution de la composition corporelle des patients suivis pour sarcome des tissus mous. Elle met également en évidence une aggravation de la diminution de la masse musculaire sous regorafenib.

Aucun lien franc entre toxicité du regorafenib et sarcopénie n'a été mis en évidence dans cette étude. Néanmoins l'utilisation d'autres marqueurs plus sensibles comme la densité du muscle squelettique pourraient permettre d'étudier plus finement cette relation.

Cette évolution naturelle de la composition corporelle avec notamment la diminution de la masse musculaire, encore plus marquée dans le bras regorafenib, pose par ailleurs la question de la nécessité d'une prise en charge spécifique. En effet, la sarcopénie est connue comme facteur péjoratif de survie globale et de qualité de vie dans plusieurs cancers solides (67). Au-delà de constituer un facteur pronostique, la sarcopénie pourrait-elle constituer une cible thérapeutique ?

Dans une revue de la littérature publiée en 2015, Argiles et al. présentaient les différentes voies pathogéniques de cette sarcopénie (71) : la sarcopénie est en effet le résultat d'un déséquilibre entre les voies de synthèse et les voies de dégradation protéique, avec une augmentation de l'apoptose des myocytes et une diminution des capacités de régénération. Il existe également une altération du métabolisme oxydatif durant la sarcopénie.

Une prise en charge nutritionnelle peut être proposée. Une méta-analyse de Baldwin et al., publiée en 2012 retrouvait un bénéfice en terme de qualité de vie à la mise en place d'une complémentation orale sans bénéfice sur la survie globale des patients dénutris atteints d'un cancer (72). Une nutrition entérale avec la nécessité de pose de sonde nasogastrique ou de gastrostomie peut être difficilement acceptable (73) et une alimentation parentérale serait associée à un sur-risque infectieux (74).

Des traitements orexigènes tels que les corticoïdes et progestatifs présentent un intérêt et une efficacité débattus (75). Plusieurs prises en charge de cette sarcopénie

font l'objet d'études tels que l'exercice physique (76) (77) ou la complémentation alimentaire en oméga 3 (78) (79). Emergent également des traitements spécifiques de la pathogénèse de la sarcopénie : l'utilisation de modulateurs spécifiques des récepteurs aux androgènes (SARM) tels que l'enobosarm (80), d'antagonistes du récepteur de la mélanocortine 4 (81), d'antagonistes de l'IL-6 (67), ou d'inhibiteurs de la myostatine (82) par exemple. Néanmoins, aucun de ces nouveaux traitements n'est pour le moment validé.

De nouveaux travaux intégrant des marqueurs plus sensibles de la sarcopénie tels que la densité musculaire, et étudiant l'impact d'une prise en charge nutritionnelle ou spécifique sur la survie globale, la qualité de vie et les toxicités du regorafenib dans cette situation pourraient être menés.

CONCLUSION

Cette étude ancillaire du protocole REGOSARC a permis de démontrer d'une part que l'évolution naturelle de la composition corporelle chez des patients atteints de STM était une diminution des différents paramètres : poids, BMI, surface musculaire et adipeuse normalisée en L3 et masse maigre totale estimée. D'autre part, il a été démontré que le regorafenib diminuait de manière plus importante la surface musculaire normalisée en L3 et la masse maigre totale estimée par rapport au placebo.

Contrairement à plusieurs autres études, les paramètres corporels n'étaient pas prédictifs de survie globale, de survie sans progression, ou de décès précoce dans notre travail. En revanche, les variations de composition corporelle étaient prédictives de survenue d'hypertension artérielle et de diarrhées de grade 3.

Des études futures prenant en compte la densité de muscle squelettique pourraient être réalisées et son association avec l'OS et la PFS étudiée. Par ailleurs, l'intérêt d'une intervention nutritionnelle appropriée chez les patients atteints de STM traités par TKI pourrait également faire l'objet de recherches.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvlaere A-V, Péoc'h M, Istier L, et al. Incidence of Sarcoma Histotypes and Molecular Subtypes in a Prospective Epidemiological Study with Central Pathology Review and Molecular Testing. Najbauer J, éditeur. PLoS ONE. 3 août 2011;6(8):e20294.
2. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. Eur J Cancer. févr 2013;49(3):684-95.
3. Mathoulin-Pelissier S, Chevreau C, Bellera C, Bauvin E, Saves M, Grosclaude P, et al. Adherence to consensus-based diagnosis and treatment guidelines in adult soft-tissue sarcoma patients: a French prospective population-based study. Ann Oncol. 1 janv 2014;25(1):225-31.
4. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. 2005;353(7):701-711.
5. Mastrangelo G, Coindre J-M, Ducimetière F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay J-Y, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: A population-based prospective study in 3 European regions. Cancer. 1 nov 2012;118(21):5339-48.
6. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 - 2013 Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 1 - Tumeurs Solides. 2016 [cité 16 févr 2016]; Disponible sur: http://rohlim.fr/sites/default/files/files/Actualites/2016/rapport_survie_personnes_atteintes_cancer_france_metropolitaine_1989_2013_tumeurs_solides.pdf
7. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. août 2014;13(8):834-43.
8. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. Cancer. 1 mars 2012;118(5):1387-96.
9. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JF. Risk of Soft Tissue Sarcomas by Individual Subtype in Survivors of Hereditary Retinoblastoma. JNCI J Natl Cancer Inst. 3 janv 2007;99(1):24-31.
10. de Gonzalez AB, Kutsenko A, Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. Clin Sarcoma Res. 2012;2(1):1.
11. Kuttesch JF, Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. oct 1996;14(10):2818-25.

12. Samartzis D, Nishi N, Cologne J, Funamoto S, Hayashi M, Kodama K, et al. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *J Bone Joint Surg Am*. 6 févr 2013;95(3):222-9.
13. Chatlynne LG, Ablashi DV. Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). *Semin Cancer Biol*. juin 1999;9(3):175-85.
14. Miettinen M. Smooth muscle tumors of soft tissue and non-uterine viscera: biology and prognosis. *Mod Pathol*. janv 2014;27:S17-29.
15. Jayakody N, Harris EC, Coggon D. Phenoxy herbicides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review of evidence from cohort and case-control studies. *Br Med Bull*. 6 janv 2015;114(1):75-94.
16. Hoppin JA, Tolbert PE, Herrick RF, Freedman DS, Ragsdale BD, Horvat KR, et al. Occupational chlorophenol exposure and soft tissue sarcoma risk among men aged 30-60 years. *Am J Epidemiol*. 1 oct 1998;148(7):693-703.
17. Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol*. 1 juill 2000;152(1):13-9.
18. Kielhorn J, Melber C, Wahnschaffe U, Aitio A, Mangelsdorf I. Vinyl chloride: still a cause for concern. *Environ Health Perspect*. 2000;108(7):579.
19. Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G. Syndrome de Stewart-Treves (angiosarcome sur lymphœdème) : complication rare du lymphœdème. *Presse Médicale*. déc 2010;39(12):1305-8.
20. Hoda SA. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 6th Edition: *Adv Anat Pathol*. mai 2014;21(3):216.
21. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 sept 2014;25(suppl 3):iii102-iii112.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Soft Tissue Sarcoma - Version 1.2016 [Internet]. [cité 18 févr 2016]. Disponible sur: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf
23. Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, Bompas E, Cassier PA, Mir O, et al. Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 1 sept 2015;33(25):2797-802.
24. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2009;27(25):4188-96.

25. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay J-Y, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* juill 2007;8(7):595-602.
26. Pakos EE, Goussia AC, Tsekeris PG, Papachristou DJ, Stefanou D, Agnantis NJ. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. *Anticancer Res.* 2005;25(5):3591–3596.
27. Potti A, Ganti AK, Tendulkar K, Sholes K, Chitajallu S, Koch M, et al. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue sarcomas and the role of overexpression in leiomyosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1 janv 2004;130(1):52-6.
28. Chao C, Al-Saleem T, Brooks JJ, Rogatko A, Kraybill WG, Eisenberg B. Vascular endothelial growth factor and soft tissue sarcomas: tumor expression correlates with grade. *Ann Surg Oncol.* avr 2001;8(3):260-7.
29. George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T, et al. Multicenter Phase II Trial of Sunitinib in the Treatment of Nongastrointestinal Stromal Tumor Sarcomas. *J Clin Oncol.* 1 juill 2009;27(19):3154-60.
30. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic or Recurrent Sarcomas. *J Clin Oncol.* 1 juill 2009;27(19):3133-40.
31. Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, Le Cesne A, Robin Y-M, Chevreau C, et al. Sorafenib for Patients with Advanced Angiosarcoma: A Phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *The Oncologist.* 1 févr 2012;17(2):260-6.
32. Pacey S, Ratain MJ, Flaherty KT, Kaye SB, Cupit L, Rowinsky EK, et al. Efficacy and safety of sorafenib in a subset of patients with advanced soft tissue sarcoma from a Phase II randomized discontinuation trial. *Invest New Drugs.* juin 2011;29(3):481-8.
33. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, Lebellec L, Laurence V, Collard O, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Ann Oncol.* oct 2015;26(10):2168-73.
34. Valentin T, Fournier C, Penel N, Bompas E, Chaigneau L, Isambert N, et al. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Invest New Drugs.* déc 2013;31(6):1626-7.
35. Chevreau C, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Cioffi A, Isambert N, et al. Sorafenib in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: a phase 2 study by the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Cancer.* 15 juill 2013;119(14):2639-44.
36. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schoffski P, et al. Pazopanib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Phase II Study From the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *J Clin Oncol.* 1 juill 2009;27(19):3126-32.

37. Van Der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 19 mai 2012;379(9829):1879-86.
38. Crona DJ, Keisler MD, Walko CM. Regorafenib A Novel Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor for Colorectal Cancer and Gastrointestinal Stromal Tumors. *Ann Pharmacother*. 2013;47(12):1685–1696.
39. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 26 janv 2013;381(9863):303-12.
40. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juin 2015;16(6):619-29.
41. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. janv 2013;381(9863):295-302.
42. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs*. août 2013;31(4):1078-86.
43. Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2014;70(2):225-31.
44. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):489-95.
45. Barbe P, others. Les méthodes d'étude de la composition corporelle. *Métabolisme Horm Nutr* [Internet]. 2001 [cité 17 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4789.pdf>
46. Sergi G, Trevisan C, Veronese N, Lucato P, Manzato E. IMAGING OF SARCOPENIA. *Eur J Radiol* [Internet]. avr 2016 [cité 17 avr 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X16301206>
47. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2010;28(6):1054-60.
48. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 11 janv 2007;356(2):125-34.

49. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand J-P, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia Predicts Early Dose-Limiting Toxicities and Pharmacokinetics of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Yamashita T, éditeur. PLoS ONE. 30 mai 2012;7(5):e37563.
50. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer*. 19 mars 2013;108(5):1034-41.
51. Massicotte M-H, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body Composition Variation and Impact of Low Skeletal Muscle Mass in Patients With Advanced Medullary Thyroid Carcinoma Treated With Vandetanib: Results From a Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2013;98(6):2401-8.
52. Cousin S, Hollebecque A, Koscielny S, Mir O, Varga A, Baracos VE, et al. Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. *Invest New Drugs*. avr 2014;32(2):382-7.
53. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*. 1 avr 2010;91(4):1133S-1137S.
54. Cooper AB, Slack R, Fogelman D, Holmes HM, Petzel M, Parker N, et al. Characterization of Anthropometric Changes that Occur During Neoadjuvant Therapy for Potentially Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. juill 2015;22(7):2416-23.
55. Brodowicz T, Liegl-Atzwager B, Tresch E, Taieb S, Kramar A, Gruenwald V, et al. Study protocol of REGOSARC trial: activity and safety of regorafenib in advanced soft tissue sarcoma: a multinational, randomized, placebo-controlled, phase II trial. *BMC Cancer*. 2015;15(1):127.
56. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appliquée Nutr Métabolisme*. oct 2008;33(5):997-1006.
57. Irving BA, Weltman JY, Brock DW, Davis CK, Gaesser GA, Weltman A. NIH ImageJ and Slice-O-Matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue. *Obes Silver Spring Md*. févr 2007;15(2):370-6.
58. Fogelman DR, Holmes H, Mohammed K, Katz MHG, Prado CM, Lieffers J, et al. Does IGFR1 inhibition result in increased muscle mass loss in patients undergoing treatment for pancreatic cancer? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. déc 2014;5(4):307-13.
59. Hayashi N, Ando Y, Gyawali B, Shimokata T, Maeda O, Fukaya M, et al. Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients who receive chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Oncol Rep*. mars 2016;35(3):1727-31.
60. Kelm DJ, Bonnes SL, Jensen MD, Eiken PW, Hathcock MA, Kremers WK, et al. Pretransplant Wasting (as Measured by Muscle Index) is a Novel Prognostic Indicator in Lung Transplantation. *Clin Transplant*. 24 déc 2015;

61. Fairchild B, Webb TP, Xiang Q, Tarima S, Brasel KJ. Sarcopenia and frailty in elderly trauma patients. *World J Surg.* févr 2015;39(2):373-9.
62. Penel N. Regorafenib (RE) in liposarcomas (LIPO), leiomyosarcomas (LMS), synovial sarcomas (SYN), and other types of soft-tissue sarcomas (OTS): Results of an international, double-blind, randomized, placebo (PL) controlled phase II trial. Oral Abstract Session présenté à: 2016 ASCO Annual Meeting; 2016 juin 5; Chicago IL.
63. Antoun S, Floquet A, Penel N, Delcambre C, Chevreau C, Cupissol D, et al. Low skeletal muscle density as predictive for febrile neutropenia in patients treated by doxorubicin/trabectedin/pegfilgrastim combination as a first-line treatment of advanced or metastatic leiomyosarcoma (LMS) (LMS02 study). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. suppl; abstr e20640; [cité 21 mars 2016]; Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/print/1738995>
64. Comte A, Huillard O, Biau D, Babinet A, Durand J, Dumaine V, et al. Sarcopenia and acute severe toxicity in sarcoma patients treated with doxorubicin-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 4):iv504–iv505.
65. Boutin R. Do Skeletal Muscle and Fat Measures of Body Composition on Routine CT Exams Help Predict Clinical Outcomes? [Internet]. *Radiological Society of North America 2014 Scientific Assembly and Annual Meeting*; 2014 déc 2 [cité 11 mai 2016]; Chicago IL. Disponible sur: <http://archive.rsna.org/2014/14011743.html>
66. Wilson RJ, Alamanda VK, Hartley KG, Mesko NW, Halpern JL, Schwartz HS, et al. Sarcopenia Does Not Affect Survival or Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma.* 2015;2015:1-6.
67. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* avr 2016;57:58-67.
68. Cushen SJ, Power DG, Teo MY, Maceneaney P, Maher MM, McDermott R, et al. Body Composition by Computed Tomography as a Predictor of Toxicity in Patients With Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *Am J Clin Oncol.* 21 avr 2014;
69. Ishihara H, Kondo T, Omae K, Takagi T, Iizuka J, Kobayashi H, et al. Sarcopenia and the Modified Glasgow Prognostic Score are Significant Predictors of Survival Among Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Who are Receiving First-Line Sunitinib Treatment. *Target Oncol.* 29 mars 2016;
70. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J Clin Oncol.* 20 avr 2013;31(12):1539-47.
71. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol.* juin 2015;22:100-6.
72. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral Nutritional Interventions in Malnourished Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 mars 2012;104(5):371-85.

73. Barret M, Berthaud C, Taïeb J. La sarcopénie : un concept d'importance croissante dans la prise en charge du cancer colorectal. *Presse Médicale*. juin 2014;43(6):628-32.
74. McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. juin 1990;6(3):233-40.
75. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 17 mai 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004310.pub3>
76. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. juin 2012;3(2):73-6.
77. Grande AJ, Silva V, Vitoriano SG, Peccin MS, Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 17 mai 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010804.pub2>
78. Di Girolamo FG, Situlin R, Mazzucco S, Valentini R, Toigo G, Biolo G. Omega-3 fatty acids and protein metabolism: enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mars 2014;17(2):145-50.
79. Dewey A, Baughan C, Dean TP, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 17 mai 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004597.pub2>
80. Dalton JT, Taylor RP, Mohler ML, Steiner MS. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer: *Curr Opin Support Palliat Care*. nov 2013;7(4):345-51.
81. Dallmann R, Weyermann P, Anklin C, Boroff M, Bray-French K, Cardel B, et al. The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979: a promising candidate for the treatment of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. sept 2011;2(3):163-74.
82. Grossmann M. Myostatin Inhibition: A New Treatment for Androgen Deprivation-Induced Sarcopenia? *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2014;99(10):3625-8.

ANNEXES

Annexe 1 : critères d'inclusion et d'exclusion de REGOSARC

Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- Preuve anatomopathologique de STM (incluant utérus) avec blocs pathologiques disponibles (Formalin Fixed Paraffin Embedded (FFPE))
- Patient prétraité par doxorubicine ou autre anthracycline
- Maladie métastatique non éligible à une résection chirurgicale secondaire à visée curative
- Preuve d'une progression dans les 6 mois précédents l'inclusion.
- Maladie mesurable définie comme au moins une lésion mesurable dans une dimension sur une tomodensitométrie comme défini dans les critères RECIST 1.1
- Performance status ≤ 1 (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG))
- Espérance de vie minimum de 3 mois
- Fonctions médullaire, rénale et hépatique adéquates dans les 7 jours précédant l'inclusion, définies comme suit :
 - Polynucléaires neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ en valeur absolue.
 - Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dL
 - Créatinine sérique ≤ 1.5 x la limite supérieure de la norme et taux de filtration glomérulaire ≥ 30 ml/min/1.73m²
 - ASAT et ALAT ≤ 2.5 x la limite supérieure de la norme (≤ 5 x la limite supérieure de la norme pour les patients présentant une évolution hépatique métastatique)
 - Bilirubine ≤ 1.5 x la limite supérieure de la norme
 - Phosphatases alcalines ≤ 2.5 x la limite supérieure de la norme (≤ 5 x la limite supérieure de la norme pour les patients présentant une évolution hépatique métastatique)
 - Lipase ≤ 1.5 x la limite supérieure de la norme
 - Bandelette urinaire montrant moins d'une croix de protéinurie. Dans le cas contraire, il convient de répéter cette analyse. Si une nouvelle analyse montre toujours une croix de protéine ou plus, une protéinurie des 24h devra être réalisée et devra montrer une protéinurie $< 1\ 000$ mg/24 heures
 - INR/TP ≤ 1.5 x la limite supérieure de la normale. Les patients traités par anticoagulants types warfarine ou héparine peuvent participer à l'étude à condition qu'aucune preuve d'anomalie sous-jacente de la coagulation n'existe. Une surveillance étroite, au moins hebdomadaire du bilan de coagulation doit être réalisée jusqu'à ce que l'INR ou le TP soit stable.

- Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen contraceptif adéquat durant toute la durée de l'étude et jusqu'à trois mois suivant l'arrêt du traitement.
- Récupération des toxicités des traitements antérieurs à un grade 0 ou 1 selon la classification National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.0 ou ayant récupéré l'état de base précédant le traitement antérieur (sauf alopecie, anémie et hypothyroïdie)
- Patient compliant au traitement selon l'investigateur
- Patient devant avoir remis et signé un consentement écrit

Critères d'exclusion

- Patient ayant bénéficié de plus de trois lignes de traitement pour sarcome métastatique
- Sous types histologiques particuliers (notamment GIST, sarcomes osseux, rhabdomyosarcome embryonnaire ou alvéolaire)
- Sarcome primitif osseux
- Traitement antérieur par regorafenib
- Antécédent carcinologique ou cancer concomitant susceptible d'affecter l'espérance de vie selon le jugement de l'investigateur
- Femme enceinte ou allaitant. Les femmes en âge de procréer doivent avoir réalisé un test de grossesse dans les sept jours précédant l'instauration du traitement
- Chirurgie majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique significative survenus dans les 28 jours précédant le début de traitement.
- Maladie cardiaque active incluant l'une de ces caractéristiques :
 - o Insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA (New York Heart Association) ≥ 2
 - o Angor instable (symptômes d'angor au repos)
 - o Angor de découverte récente (ayant débuté dans les 3 derniers mois)
 - o Arythmie cardiaque nécessitant un traitement anti-arythmique (béta-bloquants et digoxine permis)
- Hypertension non contrôlée (tension artérielle systolique >150 mmHg ou tension artérielle diastolique >90 mmHg malgré traitement médical optimal
- Evénements thrombotiques ou emboliques, artériels ou veineux comme les accidents vasculaires cérébraux (incluant les accidents ischémiques transitoires), thromboses veineuse profonde ou embolie pulmonaire de moins de 6 mois
- Infection active de grade > 2 selon le NCI-CTCAE v4.0
- Antécédent d'infection au virus de l'immunodéficience humaine (HIV)
- Antécédent d'hépatite B ou C chronique
- Patients épileptiques nécessitant un traitement anticonvulsivant.
- Antécédent de greffe d'organe
- Antécédent de maladie hémorragique et hémorragie de grade > 4 dans les quatre semaines précédant le traitement.
- Blessure, ulcère ou fracture osseuse non résolu.
- Insuffisance rénale nécessitant hémodialyse ou dialyse péritonéale.
- Déshydratation de grade >1 selon le NCI-CTC v 4.0

- Abus de substance, condition médicale, psychologique ou sociale pouvant interférer avec la participation du patient à l'étude ou à l'évaluation des résultats de l'étude
- Hypersensibilité connue aux traitements de l'étude, aux classes thérapeutiques de l'étude, ou aux excipients de la formulation, incluant le lactose
- Pneumopathie interstitielle symptomatique au moment de la signature de consentement.
- Impossibilité d'avaler des médicaments per os ou syndrome de malabsorption
- Épanchement pleural ou ascite responsable d'une insuffisance respiratoire (dyspnée de grade II)

Annexe 2 : Association entre paramètres corporels et survenue des différentes toxicités

A. Paramètres corporels et hypertension

Association HTA / paramètres corporels à l'inclusion	n	Moyenne	Ecart type	p
Taille à l'inclusion				0,80
HTA de grade < 2	42	168,12	9,13	
HTA de grade ≥ 2	9	168,78	6,50	
Poids à l'inclusion				0,44
HTA de grade < 2	42	75,45	16,16	
HTA de grade ≥ 2	9	78,78	10,34	
BMI à l'inclusion				0,45
HTA de grade < 2	42	26,62	4,94	
HTA de grade ≥ 2	9	27,67	3,37	
Surface musculaire non normalisée à l'inclusion				0,12
HTA de grade < 2	42	129,83	29,24	
HTA de grade ≥ 2	9	149,19	32,09	
Surface musculaire normalisée à l'inclusion				0,08
HTA de grade < 2	41	45,67	8,93	
HTA de grade ≥ 2	9	52,04	9,09	
Surface adipeuse normalisée à l'inclusion				0,52
HTA de grade < 2	30	122,54	97,23	
HTA de grade ≥ 2	9	137,04	41,81	
Masse maigre estimée à l'inclusion				0,12
HTA de grade < 2	42	45,01	8,77	
HTA de grade ≥ 2	9	50,82	9,63	

Association HTA / paramètres corporels après un mois de traitement	n	Moyenne	Ecart type	p
Poids à un mois de traitement				0,48
HTA de grade < 2	31	74,67	20,41	
HTA de grade ≥ 2	8	78,34	9,93	
BMI à un mois de traitement				0,43
HTA de grade < 2	31	26,22	6,69	
HTA de grade ≥ 2	8	27,58	3,37	
Surface musculaire non normalisée à un mois de traitement				0,14
HTA de grade < 2	35	127,88	29,01	
HTA de grade ≥ 2	8	145,61	28,48	
Surface musculaire normalisée à un mois de traitement				0,99
HTA de grade < 2	35	52,82	36,88	
HTA de grade ≥ 2	8	50,90	7,69	
Surface adipeuse normalisée à un mois de traitement				0,62
HTA de grade < 2	25	117,55	90,48	
HTA de grade ≥ 2	8	129,76	44,68	
Masse maigre estimée à un mois de traitement				0,14
HTA de grade < 2	35	44,42	8,70	
HTA de grade ≥ 2	8	49,74	8,54	

Association HTA / variation des paramètres corporels entre l'inclusion et un mois de traitement	n	Moyenne	Ecart type	p	
Variation de poids	HTA de grade < 2	30	-0,32	1,85	0,42
	HTA de grade ≥ 2	8	-1,18	2,71	
Variation de BMI	HTA de grade < 2	30	-0,12	0,67	0,46
	HTA de grade ≥ 2	8	-0,39	0,93	
Variation de surface musculaire non normalisée	HTA de grade < 2	35	-1,11	6,45	0,045
	HTA de grade ≥ 2	8	-6,17	5,59	
Variation de surface musculaire normalisée	HTA de grade < 2	34	-0,43	2,26	0,05
	HTA de grade ≥ 2	8	-2,10	1,87	
Variation de surface adipeuse normalisée	HTA de grade < 2	25	-5,90	14,70	0,82
	HTA de grade ≥ 2	8	-4,91	9,27	
Variation de masse maigre estimée	HTA de grade < 2	35	-0,33	1,94	0,045
	HTA de grade ≥ 2	8	-1,85	1,68	

B. Paramètres corporels et diarrhées

Association diarrhées / paramètres corporels à l'inclusion	N	Moyenne	Ecart type	p	
Taille à l'inclusion	Diarrhées grade < 2	45	168,96	8,93	0,10
	Diarrhées grade ≥ 2	6	162,83	3,19	
Poids à l'inclusion	Diarrhées grade < 2	45	78,09	14,85	0,001
	Diarrhées grade ≥ 2	6	60,67	8,24	
BMI à l'inclusion	Diarrhées grade < 2	45	27,33	4,62	0,02
	Diarrhées grade ≥ 2	6	22,91	3,30	
Surface musculaire non normalisée à l'inclusion	Diarrhées grade < 2	45	136,15	30,08	0,06
	Diarrhées grade ≥ 2	6	111,42	24,54	
Surface musculaire normalisée à l'inclusion	Diarrhées grade < 2	44	47,47	9,15	0,21
	Diarrhées grade ≥ 2	6	42,01	8,94	
Surface adipeuse normalisée à l'inclusion	Diarrhées grade < 2	35	131,39	89,30	0,13
	Diarrhées grade ≥ 2	4	77,73	52,18	
Masse maigre estimée à l'inclusion	Diarrhées grade < 2	45	46,91	9,03	0,06
	Diarrhées grade ≥ 2	6	39,49	7,36	

Association diarrhées / paramètres corporels après un mois de traitement	n	Moyenne	Ecart type	p
Poids à un mois de traitement				0,002
Diarrhées grade < 2	34	77,72	18,79	
Diarrhées grade ≥ 2	5	59,80	7,50	
BMI à un mois de traitement				0,027
Diarrhées grade < 2	34	27,04	6,33	
Diarrhées grade ≥ 2	5	22,84	2,80	
Surface musculaire non normalisée à un mois de traitement				0,045
Diarrhées grade < 2	37	134,90	28,70	
Diarrhées grade ≥ 2	6	108,20	24,54	
Surface musculaire normalisée à un mois de traitement				0,1
Diarrhées grade < 2	37	52,47	35,57	
Diarrhées grade ≥ 2	6	40,79	8,94	
Surface adipeuse normalisée à un mois de traitement				0,07
Diarrhées grade < 2	29	127,36	83,33	
Diarrhées grade ≥ 2	4	70,83	43,59	
Masse maigre estimée à un mois de traitement				0,045
Diarrhées grade < 2	37	46,53	8,61	
Diarrhées grade ≥ 2	6	38,52	7,36	

Association diarrhées / variation des paramètres corporels entre l'inclusion et un mois de traitement	n	Moyenne	Ecart type	P
Variation de poids				0,14
Diarrhées grade < 2	33	-0,30	2,03	
Diarrhées grade ≥ 2	5	-1,80	1,79	
Variation de BMI				0,13
Diarrhées grade < 2	33	-0,10	0,71	
Diarrhées grade ≥ 2	5	-0,68	0,68	
Variation de surface musculaire non normalisée				0,41
Diarrhées grade < 2	37	-1,86	6,98	
Diarrhées grade ≥ 2	6	-3,23	2,79	
Variation de surface musculaire normalisée				0,36
Diarrhées grade < 2	36	-0,67	2,41	
Diarrhées grade ≥ 2	6	-1,22	1,06	
Variation de surface adipeuse normalisée				0,80
Diarrhées grade < 2	29	-5,49	14,04	
Diarrhées grade ≥ 2	4	-6,91	9,48	
Variation de masse maigre estimée				0,41
Diarrhées grade < 2	37	-0,56	2,09	
Diarrhées grade ≥ 2	6	-0,97	0,84	

C. Paramètres corporels et SMP

Association SMP / paramètres corporels à l'inclusion		n	Moyenne	Ecart type	p
Taille à l'inclusion	SMP de grade < 2	40	168,43	9,20	0,73
	SMP de grade ≥ 2	11	167,55	6,71	
Poids à l'inclusion	SMP de grade < 2	40	76,02	14,15	0,99
	SMP de grade ≥ 2	11	76,10	19,59	
BMI à l'inclusion	SMP de grade < 2	40	26,76	4,41	0,92
	SMP de grade ≥ 2	11	29,96	5,82	
Surface musculaire non normalisée à l'inclusion	SMP de grade < 2	40	133,99	29,70	0,76
	SMP de grade ≥ 2	11	130,54	34,02	
Surface musculaire normalisée à l'inclusion	SMP de grade < 2	39	46,94	8,78	0,88
	SMP de grade ≥ 2	11	46,38	11,06	
Surface adipeuse normalisée à l'inclusion	SMP de grade < 2	31	131,88	159,95	0,28
	SMP de grade ≥ 2	8	102,66	157,44	
Masse maigre estimée à l'inclusion	SMP de grade < 2	40	46,26	8,91	0,76
	SMP de grade ≥ 2	11	45,22	10,21	

Association SMP / paramètres corporels après un mois de traitement		n	Moyenne	Ecart type	p
Poids à un mois de traitement	SMP de grade < 2	29	74,72	18,61	0,71
	SMP de grade ≥ 2	10	77,47	19,76	
BMI à un mois de traitement	SMP de grade < 2	29	26,18	6,34	0,56
	SMP de grade ≥ 2	10	27,45	5,74	
Surface musculaire normalisée à un mois de traitement	SMP de grade < 2	32	132,55	29,86	0,61
	SMP de grade ≥ 2	11	127,19	29,10	
Surface musculaire non normalisée à un mois de traitement	SMP de grade < 2	32	52,77	38,23	0,31
	SMP de grade ≥ 2	11	45,21	9,41	
Surface adipeuse normalisée à un mois de traitement	SMP de grade < 2	25	126,83	87,73	0,34
	SMP de grade ≥ 2	8	100,75	56,74	
Masse maigre estimée à un mois de traitement	SMP de grade < 2	32	45,82	8,96	0,61
	SMP de grade ≥ 2	11	44,22	8,73	

Association SMP / variation des paramètres corporels entre l'inclusion et un mois de traitement	n	Moyenne	Ecart type	P
Variation de poids				0,79
SMP de grade < 2	28	-0,45	2,14	
SMP de grade ≥ 2	10	-0,64	1,86	
Variation de BMI				0,79
Diarrhées grade < 2	28	-0,16	0,76	
Diarrhées grade ≥ 2	10	-0,22	0,66	
Variation de surface musculaire non normalisée				0,41
Diarrhées grade < 2	32	-1,61	6,88	
Diarrhées grade ≥ 2	11	-3,34	5,55	
Variation de surface musculaire normalisée				0,44
Diarrhées grade < 2	31	-0,60	2,40	
Diarrhées grade ≥ 2	11	-1,16	1,88	
Variation de surface adipeuse normalisée				0,27
Diarrhées grade < 2	25	-6,86	14,49	
Diarrhées grade ≥ 2	8	-1,91	9,31	
Variation de masse maigre estimée				0,41
Diarrhées grade < 2	32	-0,48	2,06	
Diarrhées grade ≥ 2	11	-1,00	1,66	

AUTEUR : Nom : CARNOT

Prénom : Aurélien

Date de Soutenance : 4 juillet 2016

Titre de la Thèse : Mesure des variations de masse maigre et de masse grasse chez les patients atteints de sarcomes métastatiques et recevant du regorafenib ou un placebo. Une étude ancillaire du protocole REGOSARC

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Oncologie médicale

DES + spécialité : Oncologie médicale

Mots-clés : Sarcopénie ; composition corporelle ; regorafenib ; sarcome

Contexte : L'étude REGOSARC est un essai de phase II randomisé contre placebo évaluant l'efficacité et la toxicité du regorafenib chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé (STM). Cette étude démontrait une augmentation significative de la survie sans progression (PFS) chez les patients (pts) atteints d'un STM (hors liposarcomes) : 4,0 mois (2,6-5,5) vs 1,0 (1,0-1,8); $p < 0,0001$. L'objectif de cette analyse ancillaire était de mesurer les changements de la composition corporelle chez les pts inclus dans cet essai et de déterminer si ces changements étaient des facteurs pronostiques de la survie ou associés à la toxicité.

Méthodes : Le poids (P) et la taille étaient collectés. L'indice de masse corporelle (BMI) était calculé. Les surfaces normalisées de tissu adipeux (nTAT) et de muscle squelettique (nSM) étaient relevées sur des coupes tomographiques passant par le corps vertébral de la 3^e vertèbre lombaire à l'inclusion et après un mois de traitement. La masse maigre corporelle totale (TLM) était estimée. Les facteurs pronostiques étaient identifiés en utilisant un modèle de Cox uni varié. Les facteurs associés à la toxicité étaient identifiés avec des tests t de Student.

Résultats : Les imageries de 104 patients étaient disponibles pour cette étude. Nous avons observé une diminution statistiquement significative de l'ensemble des paramètres (P, BMI, nTAT, nSM, TLM). Ces changements étaient significativement plus marqués pour les patients traités par regorafenib pour la nSM ($p=0.04$) et pour la TLM ($p=0.04$). Les paramètres corporels à l'inclusion et leur variation après un mois de traitement n'étaient pas prédictifs de survie globale (OS) ou de PFS. Parmi les pts traités par regorafenib, aucun de ces paramètres n'était associé à la survenue d'un décès précoce. Les variations de TLM étaient associées à la survenue d'une hypertension artérielle de grade 3 ($p=0.045$). Les variations de P ($p=0.002$), de BMI ($p=0.027$), et de TLM ($p=0.045$) étaient associées à la survenue d'une diarrhée de grade 3. Aucun paramètre n'était associé à la survenue d'un syndrome main pied de grade 3 ou à la nécessité de réduction de la dose de regorafenib dans le premier ou dans les six premiers mois de traitement.

Conclusion : Le regorafenib modifie significativement la nSM et la TLM. Les paramètres corporels ne sont pas prédictifs d'OS ou de PFS. Les variations de composition corporelle étaient associées à la survenue d'hypertension et de diarrhées de grade 3.

Composition du Jury :

Président : Pr Jacques BONNETERRE

Assesseurs : Pr David SEGUY, Pr Alexis CORTOT, Dr Nicolas PENEL