

**GROUPE HOSPITALIER STARTT**

(SAINT-ANTOINE – ROTHSCHILD – TENON - TROUSSEAU)

**SITE SAINT-ANTOINE** 184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75571 PARIS Cedex 12

**SERVICE DE PATHOLOGIE : Pr JF.Fléjou - Dr P.Cervera**

Secrétariat : 01 49 28 21 77

**GENETIQUE MOLECULAIRE : Dr O. Lascols - Dr P.Cervera**

Secrétariat : 01 49 28 28 09

**BON DE DEMANDE D'EXAMEN EN ONCOLOGIE MOLECULAIRE**

**PATIENT**

☐ Monsieur

☐ Madame

Nom : ..... Née : .....

Prénom : ..... Date de naissance : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**PATHOLOGISTE DEMANDEUR**

NOM : .....

ADRESSE : .....

**EXAMEN DEMANDE :**

**MUTATION cKIT et PDGFRA**

CONTEXTE DE LA DEMANDE : .....

DATE DE LA DEMANDE : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**MATERIEL TRANSMIS : Double du compte-rendu et Lame HES à JOINDRE A LA DEMANDE**

**FIXATEUR UTILISE\*** : ☐ Formol ☐ Formol neutre ☐ AFA ☐ Autres (préciser): ..... \* **PAS DE BOUIN**

Type de prélèvement : ☐ Biopsie ☐ Pièce opératoire

Site du prélèvement (organe) : ..... Diagnostic histologique : .....

Référence Laboratoire : ..... Date du prélèvement : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Nature (coupes, blocs, lames....) : .....

**PRECISER DANS LA ZONE SELECTIONNEE POUR ANALYSE**

% de noyaux de cellules tumorales : .....

% superficie de plages acellulaires nécrose : ..... fibrose : .....

Pathologiste validant l'analyse morphologique : .....

**CLINICIEN REFERENT (coordonnées précises) : ORDONNANCE A JOINDRE**

Nom : .....

Adresse : .....

**RECOMMANDATIONS DE TRANSPORT ET DELAI DE RENDU DE RESULTAT**

Voir fiche pratique

## FICHE D'INFORMATIONS PRATIQUES

### GROUPE HOSPITALIER STARTT

(SAINT-ANTOINE – ROTHSCHILD – TENON - TROUSSEAU)

**SITE SAINT-ANTOINE** 184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75571 PARIS Cedex 12

**SERVICE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (Pr J-F Flejou)**

Contact : Dr P.Cervera Tél : 01 49 28 20 18 Secrétariat : 01 49 28 21 70 Fax: 01 49 28 28 78

**LABORATOIRE COMMUN DE BIOLOGIE ET GENETIQUE MOLECULAIRES (Dr O. Lascols)**

Contact : Dr P.Cervera Secrétariat : 01 49 28 28 09 Fax : 01 49 28 22 06

### Informations pratiques concernant la recherche du statut mutationnel de cKIT et PDGFRA dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

#### Pour quels patients

1. Confirmation diagnostique si tumeur KIT et DOG1 négative en immunohistochimie, quelque soit le stade.
2. Indication de traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) :
  - chez les patients atteints de GIST à un stade avancé non résécable ou métastatique, ou indication de traitement néo-adjuvant pour GIST.
  - chez les patients opérés pour une GIST localisée : des données suggèrent que le bénéfice du traitement adjuvant est significatif pour les patients, mais pas pour ceux ayant une mutation de l'exon 18 du PDGFRA.
  - chez des patients opérés à risque significatif de rechute, ou une résistance secondaire à un traitement par TKI.

Des informations complémentaires sont disponibles sur la fiche médicale de l'APHP :

« **Tumeur stromale gastro-intestinale(GIST)/KIT et PDGFRA/mutations** »

#### Dans quels buts

Définir l'éligibilité à un traitement ciblé anti cKIT et sa posologie.

1. *En cas de présence d'une mutation AY502\_503 de l'exon 9 de KIT, les patients recevant une posologie de 800mg/j ont une survie sans progression significativement plus longue que ceux recevant la dose usuelle de 400mg/j.*
2. *La mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA induit une résistance in vitro à l'imatinib, et cela est probablement également le cas in vivo.*
3. *Les patients ayant une mutation de l'exon 11 de KIT ont une meilleure réponse à l'imatinib que les autres patients.*
4. *Traitement par TKI en adjuvant de patients opérés pour GIST localisée : Des données ont été présentées à l'ASCO 2010 (Corless et coll.) suggérant que le bénéfice du traitement adjuvant était significatif pour les patients ayant une mutation de l'exon 11 de KIT, mais pas pour ceux ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA.*

#### Sur quels prélèvements

Tumeur primitive ou localisation métastatique fixée (préférentiellement formol, le liquide de Bouin est formellement exclu) et incluse en paraffine.

Le prélèvement doit comporter **une majorité de tissu tumoral**.

## Où adresser sa demande

---

Votre demande sera traitée à l'hôpital Saint-Antoine dans le service d'anatomie et de cytologie pathologiques.

→ Le prélèvement sera réceptionné, validé et préparé pour l'analyse moléculaire :

**Référent :** Dr Pascale Cervera (01 49 28 20 18 ; [pascale.cervera@sat.aphp.fr](mailto:pascale.cervera@sat.aphp.fr))

**Laboratoire :** Service d'anatomie et cytologie pathologiques

Hôpital Saint -Antoine

184, rue du faubourg Saint-Antoine

75571 Paris cedex 12

Réception : **01 49 28 48 47**

→ Les coupes de tissus seront ensuite adressées, par l'anatomo-pathologiste de la plateforme au laboratoire d'oncologie moléculaire qui réalise l'extraction de l'ADN, l'analyse moléculaire et son interprétation :

**Référent :** Dr Pascal Cervera (01 49 28 28 09) [pascale.cervera@sat.aphp.fr](mailto:pascale.cervera@sat.aphp.fr)

**Laboratoire :** Laboratoire commun de biologie et génétique et moléculaires (Dr O. Lascols)

Secrétariat : 01 49 28 28 09

## Que faut-il envoyer

---

→ Au laboratoire d'anatomie pathologique :

- le bloc tumoral le plus riche en cellules tumorales (par rapport aux cellules totales de l'échantillon)
- le compte rendu d'anatomo-pathologie correspondant au prélèvement
- le Bon de demande d'examen (téléchargeable sur le site) dûment rempli, comportant notamment les **coordonnées complètes des correspondants** pour leur assurer une bonne transmission des résultats.

→ Au laboratoire d'oncologie moléculaire :

- une copie de la fiche de prescription.
- la fiche de dédommagement pour désarchivage, le cas échéant.

## Quel est le délai de rendu de l'analyse

---

A partir de la réception du prélèvement en anatomie pathologique, un délai maximum de **15 jours** est à prévoir. Le résultat est adressé aux pathologiste demandeur et clinicien(s) référent(s) qui seront mentionnés dans le Bon de demande d'examen. Le résultat est cosigné par les référents anatomo-pathologistes et biologistes moléculaires.

En cas de situation d'urgence, la mention **URGENT** sur le Bon de demande d'examen permet de réduire le délai de rendu au maximum.

Le bloc tumoral vous sera réadressé secondairement.

## Quelles techniques utilisons-nous

---

→ Au service d'anatomie pathologique :

- le bloc tumoral sera coupé et analysé en **HES** pour sélection de la zone la plus richement tumorale (la richesse tumorale pourra être augmentée par macrodissection).
- 3 coupes de 10µm seront réalisées et transmises au laboratoire d'oncologie moléculaire.

→ Au service d'oncologie moléculaire :

- l'extraction de l'ADN à partir des coupes tissulaires est réalisée sur colonne Qiagen après traitement de la coupe paraffinée par la protéinase K.
- l'analyse se fait par séquençage direct sur ABI 3130XL (Applied Biosystem).

## FICHE MEDICALE

Pathologie	Analyse
Tumeur Stromale Gastro-Intestinale (GIST)	<i>KIT et PDGFRA</i> / mutations

### But : Diagnostic et théranostic

Confirmation du diagnostic de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) et/ou prédiction de la réponse tumorale aux inhibiteurs de récepteur tyrosine kinase (RTK). Le diagnostic repose avant tout sur l'histologie et l'immunohistochimie.

### Indications

Analyse nécessaire : 1) Patients ayant une suspicion de GIST, mais KIT négative en immunohistochimie quel que soit le stade, 2) Patients atteints de GIST à un stade avancé (non résécable ou métastatique) avant traitement par inhibiteur de RTK. 3) Traitement adjuvant des patients opérés à risque significatif de rechute.

Analyse recommandée :

Analyse exploratoire: 1) Patients ayant une indication de traitement néoadjuvant pour GIST, 2) Patients ayant une GIST de faible ou très faible risque de malignité, 3) Patients développant une résistance secondaire à un traitement par RTK.

### Recommandations générales concernant les prélèvements

**ATTENTION** : ces informations restent générales et le demandeur d'analyses doit se référer aux « Bon de demande et Fiche d'informations pratiques » avant d'envoyer son échantillon.

- Prélèvements tumoraux (pièce opératoire ou biopsie), primitif ou métastase.
- De préférence sur blocs de tumeur congelée, mais le plus souvent possible également sur tumeur fixée en formol tamponné pendant moins de 48h.
- Contrôle histologique indispensable de la cellularité de l'échantillon tumoral.

### Principales techniques utilisées et validées

**ATTENTION** : ces informations restent générales et chaque site d'analyse peut utiliser des techniques qui lui sont spécifiques (cf Fiche d'informations pratiques).

1. Screening (LAPP, DHPLC, HRM,...) des mutations les plus fréquentes.
2. Séquençage des produits d'amplification des exons 9, 11, 13 et 17 de *KIT* et 12, 14 et 18 de *PDGFRA*.

### Délai moyen de rendu de résultat

7-14 jours

### Informations complémentaires

Diagnostic de GIST KIT négative en immunohistochimie : la recherche de mutation de *KIT* et *PDGFRA* est nécessaire pour confirmer le diagnostic (consensus d'expert) (Casali & Blay 2010).

Remarque : l'immunohistochimie avec l'anticorps DOG-1 est également recommandée.

Traitement par RTK de patients atteints de GIST avancée : la recherche de mutation de *KIT*

et PDGFRA est nécessaire car :

1. En cas de présence d'une mutation AY502\_503 de l'exon 9 de KIT, les patients recevant une posologie de 800mg/j ont une survie sans progression significativement plus longue que ceux recevant la dose usuelle de 400mg/j.
2. La mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA induit une résistance in vitro à l'imatinib, et cela est probablement également le cas in vivo.
3. Les patients ayant une mutation de l'exon 11 de KIT ont une meilleure réponse à l'imatinib que les autres patients.

Traitement par RTK en adjuvant de patient opérés pour GIST localisée : Des données ont été présentées à l'ASCO 2010 (Corless et coll.) suggérant que le bénéfice du traitement adjuvant était significatif pour les patients ayant une mutations de l'exon 11 de KIT, mais pas pour ceux ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA.

### Références (sur les indications et les techniques)

1. Blay JY, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, Bui NB, Bugat R, Chayvialle JA, Rougier P, Bouché O, Bonichon F, Lassau N, Vanel D, Nordlinger B, Stoeckle E, Meeus P, Coindre JM, Scoazec JY, Emile JF, Ranchère D, Le Cesne A.  
[Recommendations for the management of GIST patients]  
Bull Cancer. 2005 Oct 1;92(10):907-18.
2. Emile JF, Scoazec JY, Coindre JM.  
[Gastrointestinal stroma tumors (GIST): what is new in 2009?]  
Ann Pathol. 2009 Feb;29(1):20-3. Epub 2009 Jan 30.
3. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST).  
Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients.  
J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1247-53.

### Auteurs

- |   |               |
|---|---------------|
| • Rédacteurs V1 : J.F. Emile, B. Landi, M. Pocard | le 27/8/2010  |
| • Relecteurs : S. Chaussade, C. Guettier          | le 01/9/2010  |
| • Validation Comité de Coordination               | le 06/10/2010 |