

CARCINOME RÉNAL - RECHERCHE DES FUSIONS GÉNIQUES *PRCC-TFE3* ET *ALPHA-TFEB* PAR LA RT-PCR SUR TISSUS (CODES 60153 ET 60154)

Avis d'évaluation

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Demandeur : Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ).

1.2 Date de demande d'examen : 1^{er} août 2012.

1.3 Date de transmission de l'avis au ministre : 12 avril 2013.

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie

Transcription inverse des ARN messagers et amplification (RT-PCR).

2.2 Description brève de la technologie

La RT-PCR est utilisée ici dans le but de mettre en évidence la production d'un ARN messenger chimérique issu d'une translocation chromosomique. La technique comporte les quatre étapes suivantes : i) isolation de l'ARN total de la tumeur rénale suspectée, ii) transcription inverse des ARN messagers et synthèse d'ADN complémentaire, iii) amplification par PCR en utilisant des amorces dans chacun des gènes fusionnés (le produit PCR chevauche la jonction de fusion), iv) analyse par électrophorèse des produits d'amplification sur gel d'agarose ou de polyacrylamide.

2.3 Société ou développeur

Protocole maison tiré de Argani et ses collaborateurs [2002] (*PRCC-TFE3*) et Kuiper et ses collègues [2003] (*Alpha-TFEB*)¹.

- Trousses d'essai (*PRCC-TFE3*) :
 - FFPE RNA kit (Roche Diagnostics) ou RNeasy plus (Qiagen)
 - Transcriptor reverse transcriptase (Roche Diagnostics)
 - Taq DNA polymerase (Qiagen)
- Trousses d'essai (*Alpha-TFEB*) :
 - QIAamp mini Kit (Qiagen)
 - Taq DNA polymerase (Roche Diagnostics)

2.4 Licence(s) : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (*Santé Canada, FDA*)

Ne s'applique pas; les trousseuses utilisées ne sont pas homologuées par Santé Canada.

2.7 Valeur pondérée

284,0 (*PRCC-TFE3*) et 263,0 (*Alpha-TFEB*). Plusieurs analyses similaires ont été repérées dans le Répertoire 2012-2013, soit environ 30 codes différents (translocations associées à des lymphomes, des leucémies, des sarcomes et autres; les VP varient entre 20,0 et 324,0).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Les personnes atteintes d'un carcinome rénal (CR) dont l'histopathologie tumorale suggère la présence d'une translocation avec fusion génique de *TFE3* ou de *TFEB*.

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

Biologie

Parmi les CR de l'adulte, on distingue plusieurs sous-types sur la base de critères histologiques, le plus fréquent étant le CR à cellules claires (CRCC) (75 %). En 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a créé un sous-type de CRCC en s'appuyant sur des critères histologiques et cytogénétiques, soit celui montrant la présence d'une translocation Xp11 (CRXp11)[DeLellis *et al.*, 2004]. Le CRXp11 est caractérisé par une architecture papillaire avec de larges cellules claires à éosinophiles, un noyau de taille moyenne ou grande et un nucléole proéminent. On retrouve également des modifications stromales comme la présence de psammomes (calcifications stratifiées) et de nodules hyalins. Les translocations Xp11 les plus fréquemment observées provoquent la fusion des régions régulatrices des gènes *PRCC* ou *ASPL*² aux régions codantes du facteur de

¹ Communication électronique personnelle avec D^{re} Chantal Courtemanche du CHU de Québec (1^{er} mars 2013).

² Les gènes *PRCC* (*papillary renal cell carcinoma*) et *ASPL* (*alveolar soft part sarcoma locus*) sont impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire.

transcription ubiquitaire TFE3. Une autre translocation a été décrite pour la première fois en 2001, soit la t(6;11)(p21q12) générant la protéine de fusion Alpha-TFEB³ [Argani *et al.*, 2001b]. TFEB et TFE3 font partie de la famille MiTF (*microphthalmia-associated transcription factors*) [Kuiper *et al.*, 2003].

Épidémiologie

Chez les enfants et les adolescents, le CRXp11 représenterait environ 50 % des tumeurs rénales, soit entre 20 % et 70 % dépendamment des auteurs [Kuroda *et al.*, 2012; Geller *et al.*, 2008; Bruder *et al.*, 2004]. Chez l'adulte d'âge moyen, l'incidence du CRXp11 est estimée à 1,6 % de toutes les tumeurs rénales et à 15 % du sous-type CRCC [Komai *et al.*, 2009].

Toutefois, ces valeurs seraient sous-estimées par l'absence d'une recherche systématique de translocations [Argani *et al.*, 2007]. Quelques auteurs suggèrent qu'une exposition à des agents cytotoxiques durant l'enfance pourrait augmenter significativement le risque de développer un CRXp11 [Argani *et al.*, 2006; Ramphal *et al.*, 2006]. Les CR avec t(6;11) sont très rares, seulement une trentaine de cas ont été décrits dans la littérature.

Traitements

La néphrectomie complète, ou partielle lorsque la tumeur est superficielle, constitue la première ligne de traitement. Une lymphadénectomie régionale est pratiquée en présence de ganglions lymphatiques atteints ou lorsque le risque de récurrence est élevé. Concernant les maladies avancées, l'immunothérapie à base de cytokines (interféron/interleukine-2) constitue la première ligne de traitement. En cas d'échec, l'utilisation de thérapies ciblées comme le sunitinib ou le sorafénib⁴, des inhibiteurs du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), de même que le temsirolimus⁵, un inhibiteur de la kinase mTOR, peuvent conduire à une réponse complète [Kuroda *et al.*, 2012; CEPO, 2010].

Pronostic

Le pronostic associé aux CRXp11 est mal défini et repose davantage sur le stade d'avancement au moment du diagnostic. Chez les plus jeunes, le CRXp11 semble être indolent, même pour les cas avec atteinte ganglionnaire mais sans métastases distantes [Armah *et al.*, 2009; Geller *et al.*, 2008; Ramphal *et al.*, 2006]. Par contre, les tumeurs semblent plus agressives chez les adultes [Argani *et al.*, 2007; Meyer *et al.*, 2007]. Les CRXp11 avec fusion *ASPL-TFE3* sont associés à des stades plus avancés que les fusions *PRCC-TFE3* [Komai *et al.*, 2009; Camparo *et al.*, 2008]. Cependant, comme les CRXp11 *PRCC-TFE3* présentent un potentiel de récurrence plus élevé, un suivi à plus long terme est nécessaire [Kuroda *et al.*, 2012].

3.3 Nombre de patients visés

Le demandeur rapporte un volume estimatif de 20 analyses combinées pour les trois prochaines années. Concernant 2011-2012, le demandeur déclare n'avoir réalisé aucune analyse (les deux translocations combinées).

³ Alpha est un gène sans séquences introniques et sa fonction est inconnue.

⁴ Le sunitinib est inscrit à la liste des médicaments publiée par la RAMQ, mais pas le sorafénib. Il a été refusé en février 2010 relativement à sa valeur thérapeutique.

⁵ Le temsirolimus est inscrit sur la liste des médicaments d'exception publiée par la RAMQ depuis février 2012.

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant)

Chirurgie, oncologie et anatomopathologie.

3.5 Modalités d'administration du test

Le test est effectué sur l'ARN isolé d'une biopsie ou d'une résection du tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus en paraffine.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

Complémentaire (confirmation de cas incertains).

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

L'algorithme analytique conduisant à la mise en évidence d'une translocation génique peut comporter plusieurs étapes en fonction des caractéristiques clinico-histologiques observées. En effet, la subtilité des variations morphologiques et l'existence d'une certaine confusion dans l'utilisation de termes descriptifs dans la littérature compliquent le diagnostic uniquement sur la base de l'histologie [Hintzy *et al.*, 2008]. De ce fait, l'évaluation de marqueurs précis (TFE3 et TFEB) au moyen de l'IHC aide à consolider le diagnostic histopathologique. La combinaison histologie et IHC est considérée comme suffisante par plusieurs auteurs, car elle a été décrite comme étant très sensible et très spécifique [Argani *et al.*, 2007]. La détermination du caryotype demeure l'étalon or relativement à la détection de translocations chromosomiques. Le FISH a également été démontré efficace et est de plus en plus utilisé [Zhong *et al.*, 2010]. Le diagnostic d'un carcinome rénal générant une fusion génique avec *TFE3* ou *TFEB* repose sur la mise en évidence d'un ARN messager chimérique par RT-PCR ou par séquençage du point de jonction sur l'ADN génomique combinée à une surexpression protéique en IHC.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

La RT-PCR est très utilisée, notamment dans les leucémies ou sarcomes avec translocations. En effet, le risque que le point de jonction entre les gènes fusionnés se retrouve à l'intérieur des longues séquences introniques est élevé. De ce fait, la fusion génique est plus facilement identifiable à partir de l'ARN messager en raison de sa taille réduite⁶. Il est alors possible d'identifier le point de jonction en utilisant quelques combinaisons d'amorces situées dans les séquences codantes (exons) des gènes hypothétiquement fusionnés [Argani et Ladanyi, 2005].

En revanche, la fusion avec un gène sans intron, comme *Alpha-TFEB* de la t(6;11) (p21;q12), peut résulter en un transcrit chimérique variant considérablement en taille et au cas par cas. En effet, plusieurs cas de fusion *Alpha-TFEB* caractérisés au niveau moléculaire ont des points de jonction dispersés sur plus de 1,2 kb de séquence. Le demandeur utilise le PCR génomique au lieu de la RT-PCR pour mettre en évidence une fusion *Alpha-TFEB* avec plusieurs combinaisons d'amorces⁷.

⁶ Le gène nouvellement transcrit est très volumineux. Le phénomène d'épissage des ARN messagers (maturation) cause la délétion des séquences introniques non codantes.

⁷ Communication électronique personnelle avec D^{re} Chantal Courtemanche du CHU de Québec (1^{er} mars 2013).

4.4 Le coût de la technologie et des options :

Aucune information pertinente n'a été repérée.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : non.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

La présente revue de la littérature a permis de repérer essentiellement des séries de cas rétrospectives ayant comme principal objectif de revoir le diagnostic de tumeurs rénales et (ou) de réaliser une caractérisation complète de quelques cas. Au total, concernant la caractérisation d'un carcinome rénal avec translocation Xp11 (CRXp11) et fusion *TFE3*, 26 études ont été consultées. Parmi celles-ci, 4 n'ont pas effectué d'évaluation génétique ou moléculaire, 10 ont effectué une caractérisation cytogénétique seulement (FISH ou caryotype) et 12 ont réalisé une caractérisation moléculaire par RT-PCR afin de mettre en évidence une fusion génique avec *TFE3*. Le tableau 1 présente un bref résumé des 12 études repérées ayant fourni des données RT-PCR.

Soixante-trois tumeurs présentant des caractéristiques histologiques d'un CRXp11 et une expression positive de TFE3 en IHC ont été évaluées. Parmi celles-ci, une confirmation cytogénétique de t(Xp11) par caryotypage ou FISH a été obtenue pour 37 d'entre elles. La RT-PCR a permis d'identifier une fusion génique de TFE3 avec PRCC, ASPL et PSF dans 9, 14 et 1 cas, respectivement. À noter que pour plusieurs études, la RT-PCR a été effectuée pour une seule fusion précise ou n'a pas été effectuée avec l'ensemble des tumeurs. Brièvement, les données cliniques montrent une prédominance féminine (64 %) et un âge médian de 30 ans au diagnostic. Lorsqu'elles sont évaluées, 100 % des tumeurs testées expriment TFE3 en IHC. Après un suivi médian de 30 mois, 50 % des patients étaient sans évidence de maladie.

Concernant la mise en évidence d'une fusion *Alpha-TFEB* de la t(6;11) (p21;q12), 33 cas ont été caractérisés à ce jour. La liste de tous les cas est présentée au tableau 2. Brièvement, les données cliniques montrent une prédominance féminine (58 %) et un âge médian de 29 ans au diagnostic. Sur les 33 cas décrits, l'histologie de 10 ne correspond pas à la description originale établie par [Argani *et al.*, 2001b]. Aucune des tumeurs testées n'exprime TFE3 en IHC alors que 100 % expriment TFEB et environ 90 % expriment HMB45, MelanA et cathepsine K. Une confirmation cytogénétique de t(6;11) (p21;q12) par FISH ou caryotypage ainsi qu'une confirmation moléculaire d'une fusion *Alpha-TFEB* par RT-PCR ou PCR génomique a été obtenue dans 70 % et 49 % des cas, respectivement. Après un suivi médian de 36 mois, 88 % des patients étaient sans évidence de maladie. Deux des patients répertoriés sont décédés de leur maladie.

5.1.3 Valeur thérapeutique

Meyer et ses collaborateurs (2007) ont examiné 5 cas de CRXp11 chez des adultes âgés de 18 ans à 41 ans (moyenne de 32,6 ans) (le diagnostic a été confirmé par cytogénétique et IHC TFE3). Parmi ceux-ci, 3 (60 %) présentaient des métastases au niveau du côlon, du cerveau, du foie ou du poumon. Au final, 2 des patients ont été perdus de vue, 1 est décédé après 20 mois, 1 était en soins palliatifs après 10 mois et 1 était toujours en vie après 24 mois [Meyer *et al.*, 2007]. Ces données sont appuyées par celles d'Argani et ses collaborateurs (2007) ayant examiné 28 cas, âgés entre 22 ans et 78 ans et tous confirmés

par IHC TFE3. Après un suivi à long terme, le tiers des patients atteints est décédé dans les 12 mois après le diagnostic [Argani *et al.*, 2007].

En 2010, Malouf et ses collègues ont réalisé une étude qui incluait 21 patients atteints d'un CRXp11 métastatique ayant tous reçu une thérapie ciblée (le diagnostic a été confirmé par cytogénétique et IHC TFE3). Les auteurs ont observé une survie sans progression de 8,2 mois dans le groupe ayant reçu le sunitinib (n=11) comparativement à 2 mois dans le groupe traité par l'immunothérapie (n=9); $p=0,003$ [Malouf *et al.*, 2010].

Klatte et ses collaborateurs [2012] ont évalué au moyen de l'IHC et d'analyses génétiques des patients âgés de 40 ans ou moins atteints d'une tumeur d'histologie CRXp11 (n = 75). L'étude visait entre autres à déterminer la nécessité de procéder à des analyses génétiques, comparativement à des analyses en IHC, relativement au diagnostic des CRXp11. Au total, un marquage TFE3 nucléaire fort (3+) a été observé pour 17 des 75 tumeurs analysées (23 %). Les analyses génétiques, par FISH Xp11 et RT-PCR (uniquement pour *ASPL-TFE3*), ont confirmé deux cas de CRXp11 avec une fusion *ASPL-TFE3*. Après un suivi moyen de 44 mois, un total de 85 patients sont décédés de leur maladie dont 6 des 17 TFE3+. Le taux de survie globale à cinq ans des patients de statut TFE3+ en IHC a été de 62 % contre 90 % pour ceux de statut TFE3- (significatif uniquement en analyse univariée $p=0,032$) [Klatte *et al.*, 2012].

Tableau 1 Confirmation diagnostique d'un carcinome rénal avec fusion génique de TFE3 d'une translocation Xp11 au moyen de la RT-PCR.

ÉTUDE	CAS RÉVISÉS	HISTOLOGIE CRXp11	IHC TFE3+	CYTOGÉNÉTIQUE T(Xp11)	RT-PCR (FUSION TFE3)	N CAS AVEC DONNÉES DE SURVIE
Zhong <i>et al.</i> , 2012	121	ND	11	6	ASPL : 2, PSF : 1	6
Ohe <i>et al.</i> , 2012	1	1	1	1	5 fusions : 0	1
Klatte <i>et al.</i> , 2012	848	75	17	2	ASPL : 2	2
Kuroda <i>et al.</i> , 2011	41	41	5	ND	5 fusions : 0	0
Hung <i>et al.</i> , 2011	8	8	8	ND	PRCC : 1	5
Kuroda <i>et al.</i> , 2009	1	1	1	échoué	5 fusions : 0	1
Komai <i>et al.</i> , 2009	443	7	7	4	PRCC : 1, ASPL : 1	7
Argani <i>et al.</i> , 2006	2	2	2	2	PRCC : 1, ASPL : 1	1
Sangkhathat <i>et al.</i> , 2005	1	1	ND	1	PRCC : 1	1
Argani <i>et al.</i> , 2002	11	11	11	10	PRCC : 2	4
Argani <i>et al.</i> , 2001a	480	8	ND	3	ASPL : 8	8
Sidhar <i>et al.</i> , 1996	3	3	ND	3	PRCC : 3	0
TOTAL	1 960 cas	158 cas	63 cas	32 cas	24 cas	36 cas

Tableau 2 Confirmation diagnostique d'un carcinome rénal avec fusion génique *Alpha-TFEB* de la t(6;11) (p21q12) par RT-PCR.

CAS	SEXE	ÂGE (ANS)	HISTOLOGIE TYPIQUE	TFEB	TFE3	CONFIRMATION GÉNÉTIQUE/ MOLÉCULAIRE	SUIVI (MOIS)	STATUT	RÉFÉRENCES
1	M	18	O	+	-	CG, RT-PCR, G-PCR	18	SEM	Argani <i>et al.</i> , 2001b
2	F	14	O	+	ND	CG, RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Kuiper <i>et al.</i> , 2003
3	F	42	Mal décrite	ND	ND	CG, RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Kuiper <i>et al.</i> , 2003
4	F	17	Mal décrite	ND	ND	CG, RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Kuiper <i>et al.</i> , 2003
5	F	18	O	+	ND	CG, FISH, RT-PCR	18	SEM	Davis <i>et al.</i> , 2003
6	F	9	O	+	ND	RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Argani <i>et al.</i> , 2005
7	M	33	O	+	ND	RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Argani <i>et al.</i> , 2005
8	F	54	O	+	-	CG, FISH, RT-PCR	36	SEM	Martignoni <i>et al.</i> , 2005
9	F	24	O	ND	-	RT-PCR, G-PCR	36	SEM	Hora <i>et al.</i> , 2009
10	M	26	N	+	-	RT-PCR, G-PCR	6	SEM	Zhan <i>et al.</i> , 2010
11	M	57	O	+	-	RT-PCR, G-PCR	8	SEM	Inamura <i>et al.</i> , 2012
12	M	37	N	+	-	CG, RT-PCR, G-PCR	120	DCD	Inamura <i>et al.</i> , 2012
13	M	47	N	+	-	CG, RT-PCR, G-PCR	12	SEM	Inamura <i>et al.</i> , 2012
14	F	54	O	ND	-	CG, FISH, RT-PCR	36	SEM	Petersson <i>et al.</i> , 2012
15	F	31	O	+	-	FISH, G-PCR	6	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012
16	M	30	N	+	-	FISH, G-PCR	31	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012
T	57 % F	Méd.30	OUI 56 %	100 %	0 %	RT ou G-PCR (100 %) FISH ou CG (69 %)	Méd. 18	SEM 91 %	9 articles différents

Abréviations : CG : cytogénétique, DCD : décédé de la maladie, F : féminin, M : masculin, Méd. : médiane, N : non, ND : non déterminé, O : oui, SEM : sans évidence de maladie, T : total, VAM : vivant avec la maladie.

5.2 Validité clinique

TERMES	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)			x
Valeur prédictive négative (VPN)			x
Rapport de vraisemblance (LR)			x
Courbe ROC			x
Exactitude			x

Klatte et ses collaborateurs (2012) ont utilisé la RT-PCR et le FISH comme étalons or dans une étude de validité clinique de l'IHC TFE3. La sensibilité et la spécificité de l'IHC TFE3 relativement au diagnostic d'un CRXp11 ont été de 100 % (2/2) et de 79 % (58/75), respectivement. Même si les auteurs n'ont pas testé d'autres translocations en RT-PCR que *ASPL-TFE3*, ceux-ci sont d'avis que le FISH aurait mis en évidence une translocation Xp11 créant la fusion de TFE3 avec un autre gène (*PRCC*, par exemple).

5.3 Validité analytique (ou technique) : aucune information disponible.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) : aucune recommandation de prise en charge spécifique aux CRXp11 (V1. 2013).
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (2012) : aucune recommandation de prise en charge spécifique aux CRXp11 [Escudier *et al.*, 2012].
- European Association of Urology (2010) : aucun marqueur pronostic n'est actuellement recommandé en clinique de routine [Ljungberg *et al.*, 2010].

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines

Aucune information pertinente repérée.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois

Aucune évaluation des conséquences économiques n'a été faite.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

La fusion *ASPL-TFE3* est la plus fréquente et la plus agressive des formes répertoriées. Cette fusion n'est pas prise en charge dans la présente demande.

Aucun traitement fiable et efficace n'a encore été développé concernant les CRXp11 [Klaassen *et al.*, 2012].

À ce jour, aucun algorithme de surveillance n'a été développé concernant la prise en charge du carcinome rénal avec translocation [Klaassen *et al.*, 2012]. Comme ces tumeurs sont diagnostiquées plus souvent chez le jeune adulte, les auteurs proposent un algorithme de surveillance à long terme.

- Tous les 6 mois postdiagnostic jusqu'à 24 mois : anamnèse/examen physique/tests labo, CT scan torse et abdomen.
- À 2,5 ans postdiagnostic : anamnèse/examen physique/tests labo, CT scan torse.
- À 3 ans, à 4 ans et à 5 ans postdiagnostic : anamnèse/examen physique/tests labo, CT scan torse et abdomen.
- Entre 6 ans et 10 ans postdiagnostic : anamnèse/examen physique/tests labo, CT scan torse tous les ans et abdomen une année sur deux.
- Ensuite annuellement : anamnèse/examen physique/tests labo, imagerie si cliniquement requis.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Carcinome rénal - Recherche des fusions géniques *PRCC-TFE3* et *Alpha-TFEB* par la RT-PCR sur tissus (codes 60153 et 60154)

Le statut de la technologie diagnostique :

- ☒ Établie (dans un contexte expérimental)
- ☐ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS :

- ☐ Avis de recommandation de maintien
- ☐ Avis de refus de maintien
- ☒ Avis de réévaluation lorsque les conclusions du Forum Canadien en cancer du rein seront disponibles

Un Forum Canadien en cancer du rein travaille actuellement, entre autres, à déterminer la place des tests moléculaires dans le conseil génétique lié au cancer du rein. Le manuscrit final sera disponible d'ici deux à trois semaines.

Recommandation additionnelle :

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance

ANNEXE A

CAS	SEXE	ÂGE	CG	RT-PCR	TNM	SUIVI (MOIS)	TX	STATUT	RÉFÉRENCES
1	M	30	+	PRCC	ND	ND	ND	ND	Sidhar 1996
2	F	21	+	PRCC	ND	ND	ND	ND	Sidhar 1996
3	F	45	+	PRCC	ND	ND	ND	ND	Sidhar 1996
4	F	8	+	ASPL	1	48	Aucun	SEM	Argani 2001
5	M	2	+	ASPL	3	144	CT, IT	VAM	Argani 2001
6	F	7	Échoué	ASPL	3	84	Aucun	SEM	Argani 2001
7	F	17	+	ASPL	3	30	ND	SEM	Argani 2001
8	M	17	ND	ASPL	3	13	ND	SEM	Argani 2001
9	F	17	ND	ASPL	4	24	CT	DCD	Argani 2001
10	F	15	ND	ASPL	3	15	IT	VAM	Argani 2001
11	M	4	ND	ASPL	3	2	ND	SEM	Argani 2001
12	M	15	+	PRCC	1	108	Aucun	SEM	Argani 2002
18	M	9	ND	PRCC	3	2	ND	VAM	Argani 2002
23	M	2	+	PRCC	1	12	Aucun	SEM	Sangkhathat 2005
24	M	16	+	ASPL	3	24	Aucun	SEM	Argani 2006
25	M	22	+	PRCC	3	ND	Aucun	ND	Argani 2006
27	M	40	+	PRCC	2	92	Aucun	SEM	Komai 2009
29	F	24	+	ASPL	4	14	IT	VAM	Komai 2009
33	F	68	ND	aucune	ND	3	Aucun	SEM	Kuroda 2009
34	F	20	ND	PRCC	4	ND	ND	VAM	Hung 2011
42	F	74	ND	aucune	1	ND	ND	ND	Kuroda 2011
43	M	60	ND	aucune	3	ND	ND	ND	Kuroda 2011
44	M	50	ND	aucune	1	ND	ND	ND	Kuroda 2011
45	F	78	ND	aucune	1	ND	ND	ND	Kuroda 2011
46	M	67	ND	aucune	ND	ND	ND	ND	Kuroda 2011
47	F	57	+	aucune	ND	18	Aucun	SEM	Ohe 2012
48	M	5	+	ASPL	4	54	CT, IT	SEM	Klatte 2012
49	F	45	+	ASPL	1	96	Aucun	SEM	Klatte 2012
50	F	38	+	ASPL	ND	21	ND	VAM	Zhong 2012
51	F	65	+	ASPL	ND	19	ND	VAM	Zhong 2012
53	F	45	+	PFS	ND	5	ND	DCD	Zhong 2012
T	64% F	Méd.30	32 +	14 ASPL 7 aucune 1 PFS 8 PRCC	I 15 II 5 III 16 IV 6	Méd. 30		SEM 50%	

ANNEXE B

Tableau B1 Confirmation diagnostique d'un carcinome rénal avec fusion génique *Alpha-TFEB* de la t(6;11) (p21q12). Tous les cas.

CAS	SEXE	ÂGE	HISTOLOGIE	TFEB	TFE3	GÉNÉTIQUE	SUIVI (MOIS)	STATUT	RÉFÉRENCES
1	M	18	O	+	-	CG, RT-PCR, G-PCR	18	SEM	Argani <i>et al.</i> , 2001b
2	M	10	O	+	-	CG	53	SEM	Argani <i>et al.</i> , 2001b
3	F	14	O	+	ND	CG, RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Kuiper <i>et al.</i> , 2003
4	F	42	Mal décrite	ND	ND	CG, RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Kuiper <i>et al.</i> , 2003
5	F	17	Mal décrite	ND	ND	CG, RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Kuiper <i>et al.</i> , 2003
6	F	18	O	+	ND	CG, FISH, RT-PCR	18	SEM	Davis <i>et al.</i> , 2003
7	F	20	O	+	ND	CG	30	SEM	Argani <i>et al.</i> , 2005
8	F	9	O	+	ND	RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Argani <i>et al.</i> , 2005
9	M	33	O	+	ND	RT-PCR, G-PCR	ND	ND	Argani <i>et al.</i> , 2005
10	F	42	Mal décrite	+	-	CG	36	VAM	Martignoni <i>et al.</i> , 2005
11	F	54	O	+	-	CG, FISH, RT-PCR	36	SEM	Martignoni <i>et al.</i> , 2005
12	F	6	N	+	ND	CG	3	SEM	Argani <i>et al.</i> , 2006
13	F	34	O	+	-	CG	50	SEM	Camparo <i>et al.</i> , 2008
14	M	36	N	+	-	CG	3	DCD	Camparo <i>et al.</i> , 2008
15	F	9	Mal décrite	+	-	CG	42	SEM	Geller <i>et al.</i> , 2008
16	M	22	O	ND	-	Pas d'analyses	60	SEM	Hora <i>et al.</i> , 2009
17	F	24	O	ND	-	RT-PCR, G-PCR	36	SEM	Hora <i>et al.</i> , 2009
18	F	39	O	ND	-	Pas d'analyses	17	SEM	Hora <i>et al.</i> , 2009
19	M	22	N	+	-	Pas d'analyses	36+	SEM	Suarez-Vilela <i>et al.</i> , 2011
20	M	26	N	+	-	RT-PCR, G-PCR	6	SEM	Zhan <i>et al.</i> , 2010
21	M	57	O	+	-	RT-PCR, G-PCR	8	SEM	Inamura <i>et al.</i> , 2012
22	M	37	N	+	-	CG, RT-PCR, G-PCR	120	DCD	Inamura <i>et al.</i> , 2012
23	M	47	N	+	-	CG, RT-PCR, G-PCR	12	SEM	Inamura <i>et al.</i> , 2012
24	F	20	O	ND	-	Pas d'analyses	60	SEM	Petersson <i>et al.</i> , 2012
25	F	54	O	ND	-	CG, FISH, RT-PCR	36	SEM	Petersson <i>et al.</i> , 2012
26	M	17	N	+	ND	Pas d'analyses	36+	ND	Zhong <i>et al.</i> , 2012
27	F	31	O	+	-	FISH, G-PCR	6	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012

CAS	SEXE	ÂGE	HISTOLOGIE	TFEB	TFE3	GÉNÉTIQUE	SUIVI (MOIS)	STATUT	RÉFÉRENCES
28	M	21	O	+	-	FISH	22	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012
29	F	37	O	+	-	FISH	34	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012
30	F	36	O	+	-	FISH	ND	ND	Rao <i>et al.</i> , 2012
31	M	30	N	+	-	FISH, G-PCR	31	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012
32	F	29	N	+	-	FISH	55	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012
33	M	30	N	+	-	FISH	36	SEM	Rao <i>et al.</i> , 2012
T	58% F	Méd.29	19 O, 10 N	100%	0%	RT ou G-PCR (49%) FISH ou CG (70%)	Méd. 36	SEM 88%	16 articles différents

Abréviations : CG : cytogénétique, DCD : décédé de la maladie, F : féminin, M : masculin, Méd. : médiane, N : non, ND : non déterminé, O : oui, SEM : sans évidence de maladie, T : total, VAM : vivant avec la maladie.

RÉFÉRENCES

- Argani P et Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney. *Clinics Laboratory Med* 2005;25(2):363-78.
- Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: Expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31(8):1149-60.
- Argani P, Lae M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1529-34.
- Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec-Rychter M, et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas: Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1553-66.
- Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: A distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001a;159(1):179-92.
- Argani P, Hawkins A, Griffin CA, Goldstein JD, Haas M, Beckwith JB, et al. A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. *Am J Pathol* 2001b;158(6):2089-96.
- Armah HB, Parwani AV, Surti U, Bastacky SI. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma occurring during pregnancy with a novel translocation involving chromosome 19: A case report with review of the literature. *Diagn Pathol* 2009;4:15.
- Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004;28(9):1117-32.
- Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas: Clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008;32(5):656-70.
- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Guide d'utilisation du sunitinib (Sutent^{MC}) dans le traitement du carcinome rénal métastatique. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction de la lutte contre le cancer; 2010. Disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/1987623>.
- Davis IJ, Hsi BL, Arroyo JD, Vargas SO, Yeh YA, Motyckova G, et al. Cloning of an Alpha-TFEB fusion in renal tumors harboring the t(6;11)(p21;q13) chromosome translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(10):6051-6.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, réd. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France : IARC Press; 2004.

- Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):65-71.
- Geller JI, Argani P, Adeniran A, Hampton E, De Marzo A, Hicks J, Collins MH. Translocation renal cell carcinoma: Lack of negative impact due to lymph node spread. *Cancer* 2008;112(7):1607-16.
- Hintzy MC, Camparo P, Vasiliu V, Peyromaure M, Vieillefond A. Carcinome rénal associé à une translocation MiTF/TFE : présentation de six cas chez l'adulte jeune. *Prog Urol* 2008;18(5):275-80.
- Hora M, Hes O, Urge T, Eret V, Klecka J, Michal M. A distinctive translocation carcinoma of the kidney ["rosette-like forming," t(6;11), HMB45-positive renal tumor]. *Intl Urol Nephrol* 2009;41(3):553-7.
- Hung CC, Pan CC, Lin CC, Lin AT, Chen KK, Chang YH. XP11.2 translocation renal cell carcinoma: Clinical experience of Taipei Veterans General Hospital. *J Chin Med Assoc* 2011;74(11):500-4.
- Inamura K, Fujiwara M, Togashi Y, Nomura K, Mukai H, Fujii Y, et al. Diverse fusion patterns and heterogeneous clinicopathologic features of renal cell carcinoma with t(6;11) translocation. *Am J Surg Pathol* 2012;36(1):35-42.
- Klaassen Z, Tatem A, Burnette JO, Donohoe JM, Terris MK. Adult Xp11 translocation associated renal cell carcinoma: Time to recognize. *Urology* 2012;80(5):965-8.
- Klatte T, Streubel B, Wrba F, Remzi M, Krammer B, de Martino M, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: Incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2012;137(5):761-8.
- Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, Mukai H, Yonese J, Kawakami S, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Research* 2009;15(4):1170-6.
- Kuiper RP, Schepens M, Thijssen J, van Asseldonk M, van den Berg E, Bridge J, et al. Upregulation of the transcription factor TFEB in t(6;11)(p21;q13)-positive renal cell carcinomas due to promoter substitution. *Hum Mol Gen* 2003;12(14):1661-9.
- Kuroda N, Mikami S, Pan CC, Cohen RJ, Hes O, Michal M, et al. Review of renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions with focus on pathobiological aspect. *Histol Histopathol* 2012;27(2):133-40.
- Kuroda N, Kawada C, Tamura K, Hiroi M, Hes O, Michal M, et al. Re-evaluation of histological type by immunohistochemical and genetic study of transcription factors (TFE3 and TFEB) of VHL gene mutation-negative clear cell renal cell carcinoma and other special types of renal tumor. *Med Mol Morphol* 2011;44(1):46-51.
- Kuroda N, Tamura M, Tanaka Y, Hes O, Michal M, Inoue K, et al. Adult-onset renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusion with smooth muscle stroma and abnormal vessels. *Pathol Intl* 2009;59(7):486-91.
- Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 update. *Eur Urology* 2010;58(3):398-406.

- Malouf GG, Camparo P, Oudard S, Schleiermacher G, Theodore C, Rustine A, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): A report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol* 2010;21(9):1834-8.
- Martignoni G, Tardanico R, Pea M, Pecciarini L, Gobbo S, Brunelli M, et al. t(6;11) renal cell tumor: A clinicopathological study of two cases in adults. *Mod Pathol* 2005;18:155A [abstract 715].
- Meyer PN, Clark JI, Flanigan RC, Picken MM. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *Am J Clin Pathol* 2007;128(1):70-9.
- Ohe C, Kuroda N, Hes O, Michal M, Vanecek T, Grossmann P, et al. A renal epithelioid angiomyolipoma/perivascular epithelioid cell tumor with TFE3 gene break visualized by FISH. *Med Mol Morphol* 2012;45(4):234-7.
- Petersson F, Vanecek T, Michal M, Martignoni G, Brunelli M, Halhuber Z, et al. A distinctive translocation carcinoma of the kidney; "rosette forming," t(6;11), HMB45-positive renal tumor: a histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetic study of 4 cases. *Hum Pathol* 2012;43(5):726-36.
- Ramphal R, Pappo A, Zielenska M, Grant R, Ngan BY. Pediatric renal cell carcinoma: Clinical, pathologic, and molecular abnormalities associated with the members of the mit transcription factor family. *Am J Clin Pathol* 2006;126(3):349-64.
- Rao Q, Liu B, Cheng L, Zhu Y, Shi QL, Wu B, et al. Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12): A clinicopathologic study emphasizing unusual morphology, novel alpha-TFEB gene fusion point, immunobiomarkers, and ultrastructural features, as well as detection of the gene fusion by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2012;36(9):1327-38.
- Sangkhatat S, Kusafuka T, Yoneda A, Kuroda S, Tanaka Y, Sakai N, Fukuzawa M. Renal cell carcinoma in a pediatric patient with an inherited mitochondrial mutation. *Ped Surg Intl* 2005;21(9):745-8.
- Sidhar SK, Clark J, Gill S, Hamoudi R, Crew AJ, Gwilliam R, et al. The t(X;1)(p11.2;q21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene PRCC to the TFE3 transcription factor gene. *Human Mol Genetics* 1996;5(9):1333-8.
- Suarez-Vilela D, Izquierdo-Garcia F, Mendez-Alvarez JR, Miguelez-Garcia E, Dominguez-Iglesias F. Renal translocation carcinoma with expression of TFEB: Presentation of a case with distinctive histological and immunohistochemical features. *Int J Surg Pathol* 2011;19(4):506-9.
- Zhan HQ, Wang CF, Zhu XZ, Xu XL. Renal cell carcinoma with t(6;11) translocation: A patient case with a novel Alpha-TFEB fusion point. *J Clin Oncol* 2010;28(34):e709-13.
- Zhong M, De Angelo P, Osborne L, Paniz-Mondolfi AE, Geller M, Yang Y, et al. Translocation renal cell carcinomas in adults: A single-institution experience. *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):654-62.
- Zhong M, De Angelo P, Osborne L, Keane-Tarchichi M, Goldfischer M, Edelmann L, et al. Dual-color, break-apart FISH assay on paraffin-embedded tissues as an adjunct to diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinoma and alveolar soft part sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34(6):757-66.