

DERMATOFIBROSARCOME – DÉTECTION DE LA TRANSLOCATION DU GÈNE *COL1A1-PDGFB* DE LA T(17;22) EN UTILISANT LA RT-PCR (CODE 60156)

Avis d'évaluation

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Demandeur : CHUQ - Hôtel-Dieu de Québec.

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

Technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection de la translocation *COL1A1-PDGFB* de la t(17;22) dans les cas de dermatofibrosarcome.

2.2 Description brève de la technologie

Le dermatofibrosarcome est génétiquement caractérisé par la translocation chromosomique réciproque t(17; 22) (q22; q13). La conséquence de cette translocation est la fusion de deux gènes, un gène collagène de type I α I (*COL1A1*) et un facteur de croissance de la chaîne B d'un gène dérivé de plaquettes (*PDGFB*). Selon la description publiée par le développeur de la procédure [Wang *et al.*, 1999], la technologie nécessite un échantillon de tissu tumoral obtenu par biopsie.

Il s'agit d'un PCR multiplex avec un cocktail de 16 amorces pour différents exons de *COL1A1* et une amorce *PDGFB*. L'analyse se fait en quatre étapes : 1) purification de l'ARN total des tissus fixés et inclus en paraffine (FFPE) avec la trousse FFPE de Roche Diagnostics; 2) transcription inverse de l'ARNm en ADN complémentaire avec la trousse Transcriptor de Roche Diagnostics; 3) PCR conventionnel avec la trousse Taq Polymerase de QIAGEN; et 4) détection sur gel de polyacrylamide. (Information fournie par le demandeur)

2.3 Société ou développeur

Technique maison selon le protocole original publié par Wang et ses collaborateurs [1999].

Trousses utilisées :

- Purification de l'ARN total des tissus fixés et inclus en paraffine (FFPE) : trousse FFPE de Roche Diagnostics.
- Transcription inverse de l'ARNm en ADN complémentaire : trousse Transcriptor de Roche Diagnostics.
- PCR conventionnel : trousse Taq Polymerase de QIAGEN.

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; ces trousses ne sont pas homologuées par Santé Canada.

2.7 Valeur pondérée

Selon le Répertoire 2012-2013, la valeur pondérée est de 248,0.

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

3.1 Patients ciblés

Les adultes jeunes ou d'âge moyen qui ont reçu un diagnostic initial de dermatofibrosarcome.

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

Le dermatofibrosarcome est un sarcome des tissus mous monoclonal, dermique, qui envahit le tissu sous-cutané, et représente environ 1,8 % de tous les sarcomes des tissus mous. La majorité des lésions (de 85 % à 90 %) sont de bas grade de malignité, les autres incluent une composante fibrosarcomateuse (haut grade), et sont considérées comme des lésions de grade intermédiaire [Mendenhall *et al.*, 2004]. Environ la moitié de toutes les lésions apparaît sur le tronc, les autres sont au niveau des extrémités supérieures et inférieures, de la tête et du cou. Cette maladie apparaît généralement chez les adultes jeunes et d'âge moyen et est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (ratio 3:2) [Mendenhall *et al.*, 2004]. Les estimations étatsuniennes de l'incidence annuelle du dermatofibrosarcome sont entre 4,2 cas et 4,5 cas par million [Miller *et al.*, 2012]. Les métastases sont rares (de 1 % à 5 % des cas). Toutefois, un diagnostic initial erroné, un délai avant d'obtenir un diagnostic exact, et la taille volumineuse de la tumeur au moment du diagnostic sont fréquents. La fréquence de récurrence varie de 0 % à 60 % selon les études [Miller *et al.*, 2012]. Le traitement le plus courant est la chirurgie et la récurrence après le traitement dépend du statut des marges chirurgicales qui doivent être suffisamment larges pour éliminer tout le tissu affecté [Voth *et al.*, 2011; Mendenhall *et al.*, 2004]. La thérapie moléculaire ciblée et la radiothérapie peuvent également être utilisées. En général, les décès sont rares, mais il peut y avoir des récurrences locales [Mendenhall *et al.*, 2013]. Les lésions de haut grade de malignité sont associées à un moins bon pronostic que celles de bas grade [Voth *et al.*, 2011].

3.3 Nombre de patients visés

Selon les prévisions du demandeur, le volume annuel attendu est de 20 tests dans son établissement.

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

Pathologie, oncologie chirurgicale et radio-oncologie.

3.5 Modalités d'administration du test

Le test est réalisé après une évaluation morphologique et immunohistochimique de la tumeur, lorsqu'il est nécessaire de confirmer un diagnostic difficile de dermatofibrosarcome. Un échantillon de tissu tumoral est prélevé par une biopsie au trocart ou une biopsie ouverte (chirurgicale). Le tissu est analysé dans un laboratoire de pathologie selon la méthode de RT-PCR décrit par Wang et ses collaborateurs (1999). Au laboratoire du CHUQ, les tests sont effectués sur une base hebdomadaire et les résultats sont disponibles en deux jours.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

Complémentaire (pour confirmation du diagnostic).

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Ce test est effectué dans le laboratoire du demandeur depuis neuf ans. Aucun équipement supplémentaire n'est nécessaire pour continuer à offrir ce test. Le laboratoire demandeur est, à notre connaissance, le seul centre québécois offrant le test, et il reçoit des demandes d'autres centres hospitaliers.

L'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) est une autre méthode qui peut être utilisée pour détecter des anomalies chromosomiques structurelles chez les patients avec un diagnostic possible de dermatofibrosarcome. Ce test n'est pas utilisé par le demandeur, qui a exprimé une préférence pour la méthode RT-PCR en raison de la rapidité et du coût. En outre, l'utilisation de la PCR en temps réel pour diagnostiquer le dermatofibrosarcome a également été décrite dans la littérature [Szollosi *et al.*, 2007], mais selon le demandeur, cette méthode est moins efficace que la RT-PCR conventionnelle parce que l'ARN purifié de tissu fibreux est souvent de mauvaise qualité, ce qui conduit à des faux résultats de tests. La RT-PCR et la FISH sont les deux méthodes décrites dans la littérature pour le diagnostic moléculaire du dermatofibrosarcome.

La méthode RT-PCR [Wang *et al.*, 1999] a été décrite dans la section 2.2. La FISH nécessite également l'utilisation d'échantillons de tissus FFPE ou congelés, puis rendus perméables pour permettre l'accès à une sonde d'hybridation de l'ARN cible. Les échantillons sont ensuite visualisés sous un microscope à fluorescence.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Le diagnostic initial du dermatofibrosarcome se fait habituellement par immunohistochimie (en utilisant le marquage anti-CD34), mais la fiabilité de cette technique n'est pas absolue, et le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs mésoenchymateuses, les lésions bénignes qui imitent le dermatofibrosarcome, ou les sous-types agressifs de dermatofibrosarcome, constitue un problème [Mendenhall *et al.*, 2013, Rutkowski *et al.*,

2011; Muchemwa *et al.*, 2009]. La RT-PCR permet une meilleure identification des sarcomes des tissus mous et des sous-types plus agressifs de la maladie. Un diagnostic précis et rapide est nécessaire pour un traitement approprié, une meilleure qualité de vie et un meilleur pronostic [Muchemwa *et al.*, 2009].

4.4 Le coût de la technologie et des options

Selon les informations transmises dans la demande et celle disponible dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, la valeur pondérée en 2012-2013 est de 248,0.

Selon le demandeur, en utilisant la FISH, le diagnostic serait plus coûteux. Il n'existe pas de code spécifique pour le diagnostic du dermatofibrosarcome à l'aide de FISH dans le Répertoire, mais le demandeur nous signale que les procédures FISH comparables (codes 60174, 60175, 60176) ont des valeurs pondérées qui varient entre 355,0 et 416,0.

Aucune évaluation économique du test évalué, ou ayant comparé ces deux méthodes de diagnostic, n'a été publiée.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Ce test est complémentaire à l'analyse histologique et immunohistochimique, mais ne remplace pas un autre test.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Bien que le diagnostic initial du dermatofibrosarcome se fait par l'histologie et l'immunohistochimie, il y a parfois une erreur de classification des tumeurs bénignes et malignes, ainsi que de détection de sous-types de dermatofibrosarcome en utilisant l'immunohistochimie seule [Mendenhall *et al.*, 2013; Rutkowski *et al.*, 2011; Segura *et al.*, 2011; Muchemwa *et al.*, 2009; Patel *et al.*, 2008; Szollosi *et al.*, 2006; Gökden *et al.*, 2003]. L'ajout des tests moléculaires est important dans les cas où le diagnostic différentiel n'est pas concluant [Llombart *et al.*, 2013; Muchemwa *et al.*, 2009].

5.1.3 Valeur thérapeutique

Un diagnostic précis est essentiel pour décider du traitement chirurgical le plus approprié, en particulier en présence des variantes agressives de la maladie, et afin d'obtenir une meilleure qualité de vie et de meilleurs résultats à long terme [Muchemwa *et al.*, 2009]. La probabilité de récurrence locale après résection chirurgicale varie entre < 1 % et 20 %, selon la méthode chirurgicale utilisée [Llombart *et al.*, 2013; Mendenhall *et al.*, 2013; Mendenhall *et al.*, 2004].

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	

Six études portant sur la validité clinique du test RT-PCR pour le diagnostic du dermatofibrosarcome ont été repérées [Walluks *et al.*, 2013; Llombart *et al.*, 2011; Salgado *et al.*, 2011; Llombart *et al.*, 2009; Patel *et al.*, 2008; Gökden *et al.*, 2003] (Tableau 1). Les six études ont été réalisées sur des échantillons de tissus de dermatofibrosarcome archivés. L'étude de Llombart et ses collaborateurs (2011) a aussi considéré la sensibilité dans un sous-échantillon de dermatofibrosarcome fibrosarcomateux. La sensibilité de la RT-PCR variait de 72 % à 100 %. Une seule étude a rapporté la spécificité, la VPP et la VPN de la RT-PCR [Salgado *et al.*, 2011]. Dans la plupart des études, la raison principale du faible nombre d'échantillons analysables dans les groupes RT-PCR était que les échantillons n'étaient pas informatifs, car l'ARN obtenu n'était pas en quantité ou en qualité suffisante pour les analyses RT-PCR.

Tableau 1 Études qui ont évalué la validité clinique de la RT-PCR pour le diagnostic du dermatofibrosarcome

ÉTUDE	MÉTHODES ANALYTIQUES	NOMBRE D'ÉCHANTILLONS ANALYSÉS	SENSIBILITÉ % (n/N)	SPÉCIFICITÉ %	VPP %	VPN %
Gökden (2003)	RT-PCR	6/7	100 (6/6)			
Llombart (2009)	RT-PCR Immunohistochimie	18/20 20/20	89 (16/18) 90 (18/20)			
Llombart (2011)	RT-PCR Immunohistochimie	55/75 ▪ 46 DFSP ▪ 9 DFSP-FS 75/75 ▪ 63 DFSP ▪ 12 DFSP-FS	76,4 (42/55) 71,7 (33/46) 100 (9/9) 92 (69/75) 95,2 (60/63) 75 (9/12)			
Patel (2008)	RT-PCR FISH	25/27 25/27	96 (24/25) 96 (24/25)	97-98*		
Salgado (2011)	RT-PCR FISH	82/103 96/103	72 91	100 100	100 100	30 53
Walluks (2013)	RT-PCR FISH	11/16 16/16	100 (11/11) 100 (16/16)			100†

Abréviations : DFSP : dermatofibrosarcome protuberans; DFSP-FS : dermatofibrosarcome protuberans fibrosarcomateux; FISH : hybridation in situ fluorescente; RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction; VPP : valeur prédictive positive; VPN : valeur prédictive négative.

*Les auteurs ont rapporté une proportion de faux positifs de 2 % à 3 % avec un échantillon témoin (FISH seulement).

†Les auteurs ont rapporté 12/12 des résultats négatifs avec un échantillon témoin (FISH seulement).

5.3 Validité analytique (ou technique)

TERMES	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Répétabilité		x	
Reproductibilité		x	
Sensibilité analytique		x	
Spécificité analytique		x	
Effet de matrice		x	
Concordance	x		
Corrélation		x	

Concordance

Llombart et ses collaborateurs [2009] ont rapporté une concordance positive de 83,3 % (15/18 cas) dans leur comparaison des méthodes de RT-PCR et immunohistochimie.

Patel et ses collaborateurs [2008] ont rapporté une concordance positive de 92 % (23/25 cas) dans leur comparaison de RT-PCR et FISH.

Salgado et ses collaborateurs [2011] ont rapporté une concordance positive dans 54,5 % (54/99) des cas de dermatofibrosarcome [$k=0,034$ (-0,15; 0,22)], et une concordance négative dans 2 % (2/99) des cas, dans leur comparaison des méthodes FISH et RT-PCR. Ces auteurs ont aussi rapporté une concordance négative (résultats vrais négatifs) de 100,0 % pour les deux méthodes utilisées sur les 10 échantillons négatifs (témoins).

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Aucune recommandation n'a été trouvée dans la documentation examinée.

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

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : n'a pas été analysé.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : n'ont pas été analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : n'ont pas été analysés.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Dermatofibrosarcome – détection de la translocation du gène *COL1A1-PDGFB* de la t(17;22) en utilisant la RT-PCR (code 60156)

Le statut de la technologie diagnostique :

- ☒ Établie
- ☐ 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

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

RÉFÉRENCES

- Gökden N, Dehner LP, Zhu X, Pfeifer JD. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva and groin: Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts by RT-PCR. *J Cutan Pathol* 2003;30(3):190-5.
- Llombart B, Serra-Guillen C, Monteagudo C, Lopez Guerrero JA, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans: A comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol* 2013;30(1):13-28.
- Llombart B, Monteagudo C, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Serra-Guillen C, Poveda A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3):564-75.
- Llombart B, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Monteagudo C, Serra C, Requena C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology* 2009;54(7):860-72.
- Mendenhall WM, Scarborough MT, Flowers FP. Dermatofibrosarcoma protuberans [site Web UpToDate]. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 2004;101(11):2503-8.
- Miller SJ, Alam M, Andersen JS, Berg D, Bichakjian CK, Bowen GM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(3):312-8.
- Muchemwa FC, Wakasugi S, Honda Y, Ihn H. PDGFB quantification is a useful tool in the diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: A study of 10 cases. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(3):295-9.
- Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJ, Lopez-Terrada D. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol* 2008;39(2):184-93.
- Rutkowski P, Wozniak A, Switaj T. Advances in molecular characterization and targeted therapy in dermatofibrosarcoma protuberans. *Sarcoma* 2011;2011:959132.
- Salgado R, Llombart B, Pujol RM, Fernandez-Serra A, Sanmartin O, Toll A, et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: A comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(7):510-7.
- Segura S, Salgado R, Toll A, Martín-Ezquerria G, Yebenes M, Saez A, et al. Identification of t(17;22)(q22;q13) (COL1A1/PDGFB) in dermatofibrosarcoma protuberans by fluorescence in situ hybridization in paraffin-embedded tissue microarrays. *Hum Pathol* 2011;42(2):176-84.

- Szollósi Z, Scholtz B, Egervári K, Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: Real time polymerase chain reaction detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in sarcomatous areas. *J Clin Pathol* 2007;60(2):190-4.
- Voth H, Landsberg J, Hinz T, Wenzel J, Bieber T, Reinhard G, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: An evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(12):1385-91.
- Walluks K, Chen Y, Woelfel C, Yang L, Cui T, Seliger C, et al. Molecular and clinicopathological analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Pathol Res Pract* 2013;209(1):30-5.
- Wang J, Hisaoka M, Shimajiri S, Morimitsu Y, Hashimoto H. Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in dermatofibrosarcoma protuberans by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Diagn Mol Pathol* 1999;(3):113-9.