

HISTIOCYTOME FIBREUX ANGIOMATOÏDE (FUS-ATF1 DE LA T(12;16), EWSR1-CREB1 DE LA T(12;22), EWSR1-CREB1 DE LA T(2;22) (TAAN) SUR TISSUS (CODE 60159)

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

Reverse-transcriptase PCR (RT-PCR) pour le diagnostic de l'histiocytome fibreux angiomatoïde [FUS-ATF1 de la t(12;16), EWSR1-CREB1 de la t(2;22) (TAAN)] sur tissus (code 60159).

2.2 Description brève de la technologie

La RT-PCR est une technique « sensible, spécifique, rapide et peu onéreuse qui peut être utilisée sur tissus frais, congelés ou fixés et inclus en paraffine (FFPE), ainsi que sur des préparations cytologiques comme un matériel d'aspiration à l'aiguille fine » [Genevay *et al.*, 2007].

Le demandeur décrit cette technique en quelques étapes : a) purification d'ARN de tissus; b) transcription inverse des ARN messagers en ADN complémentaire (avec Transcriptor de Roche Diagnostics); c) PCR en temps réel (six PCR). L'identification par électrophorèse sur gel est parfois nécessaire.

2.3 Société ou développeur : technique maison.

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*) : trousses non homologuées.

2.7 Valeur pondérée : 324,0.

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

3.1 Patients ciblés

Les patients qui ont reçu un diagnostic d'histiocytome fibreux angiomatoïde posé à l'histologie conventionnelle, afin de confirmer le diagnostic ou diagnostic différentiel avec d'autres sarcomes de tissus mous.

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

Il s'agit d'une tumeur rare de tissus mous, avec un degré de malignité faible ou intermédiaire (métastases rares) [Fletcher *et al.*, 2002], observée généralement chez les enfants et les jeunes adultes, décrite par Enzinger en 1979. Elle se manifeste par la croissance des nodules sous-cutanés [Kniffin, 2008], localisés surtout dans les extrémités et rarement au niveau du tronc, de la tête ou du cou. Cliniquement, l'histiocytome fibreux angiomatoïde peut être confondu avec un hématome ou un hémangiome. Le diagnostic différentiel se fait sur la base de l'histopathologie et des études d'immunohistochimie. Toutefois, la maladie est rare (0,3 % des toutes les tumeurs de tissus mous) et les caractéristiques histologiques typiques sont quelques fois méconnues des pathologistes, ce qui peut conduire à un diagnostic erroné de tumeur maligne, surtout en raison d'une infiltration lymphocytaire dense autour de la tumeur qui fait penser à un ganglion lymphatique métastatique [Sparreboom *et al.*, 2012]. L'interprétation de la IHC peut s'avérer complexe puisqu'il n'y a pas de marqueurs spécifiques pour cette maladie [Sparreboom *et al.*, 2012].

La biologie moléculaire est donc très utile au diagnostic. La maladie se caractérise par trois translocations : t(12;16) (q13;p11), t(12;22) (q13;q12) et t(2;22) (q33;q12) (informations fournies par le demandeur et voir aussi les remarques [Vicente-Duenas et Sanchez-Garcia, 2006]). Ces translocations aboutissent à la formation des gènes chimériques ou gènes de fusion FUS-ATF1, EWSR1-ATF1 et EWSR1-CREB1 [Genevay *et al.*, 2007]. Un des gènes les plus susceptibles de subir une translocation est le *Ewing sarcoma breakpoint region 1* (*EWSR1*) [Cantile *et al.*, 2013]. La fusion avec des facteurs de transcription (*ATF1* et *CREB1*) est décrite dans plusieurs tumeurs de tissus mous.

L'histiocytome fibreux angiomatoïde possède la même translocation que le sarcome à cellules claires des tissus mous, mais ces deux tumeurs ont une présentation clinique et des caractéristiques anatomopathologiques très différentes. Quant au sarcome d'Ewing, le gène EWS est un partenaire de translocation dans plusieurs sarcomes. La détection des transcrits de fusion renseigne sur l'identité des deux partenaires de la translocation. La majorité (90 %) des tumeurs de la famille d'Ewing ont une translocation t(11;22)(q24;q12), qui résulte dans l'expression d'une protéine chimérique EWRS1-FLI1. Mais pour le 10 % restant, d'autres translocations sont observées, dont t(2 :22)(q33;q12) avec formation de EWSR1-FEV [Lazar *et al.*, 2006].

3.3 Nombre de patients visés

La prévision est de 10 cas pendant les 3 prochaines années à l'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ.

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

Anatomopathologie et hémato-oncologie.

3.5 Modalités d'administration du test

Le test se fait sur un échantillon de tissu fixé et inclus en paraffine (FFPE).

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : complémentaire, contribue au diagnostic.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Détection des trois translocations afin de contribuer au diagnostic d'un histiocytome fibreux angiomatoïde; sans cette analyse, le diagnostic est posé par histologie conventionnelle.

D'autres techniques moléculaires sont disponibles pour détecter le gène *EWSR1* et ses transcriptions chimériques : la FISH, la PCR quantitative et le séquençage. Peu d'études ont analysé ces techniques relativement au diagnostic de l'histiocytome fibreux angiomatoïde. Le choix de la technique dépend principalement de l'expertise du pathologiste et du laboratoire [Cantile *et al.*, 2013].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Contribue à la confirmation du diagnostic puisque la tumeur est souvent confondue soit avec une métastase lymphatique, soit avec une tumeur maligne. Le diagnostic précis permet de bien cibler le traitement, soit une résection chirurgicale large. Il permet, d'une part, d'éviter un surtraitement dans les cas où le diagnostic était mal interprété comme une lésion plus agressive et, d'autre part, d'éviter un sous-traitement puisque l'histiocytome présente quand même un risque de récurrence et de dissémination [Thway, 2008].

4.4 Le coût de la technologie et des options : n'a pas été évalué.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : non.

5.1.2 Valeur diagnostique, pronostique ou thérapeutique

La recherche documentaire n'a pas permis de repérer d'études sur le lien entre le diagnostic moléculaire de la maladie et la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie. Le demandeur indique que, devant un diagnostic histopathologique d'un possible histiocytome fibreux angiomatoïde, le test moléculaire confirmera ce diagnostic de façon définitive. Un test moléculaire négatif ne l'exclura pas¹.

¹ Communication électronique avec D^r Sébastien Labonté du CHU de Québec (21 mars 2013).

Modifications du traitement en raison des résultats du test

L'analyse moléculaire ajoute une contribution au diagnostic complexe de la maladie et permet le choix d'un traitement approprié. Le pronostic est généralement bon après une résection chirurgicale large, avec faible potentiel de métastases ou de récurrence locale [Sparreboom *et al.*, 2012]. La contribution de l'analyse moléculaire est inestimable dans les cas d'histiocytome fibreux angiomateux à présentation atypique, p. ex., au niveau du médiastin, rétropéritonéal, des poumons, de la vulve, etc. [Chen *et al.*, 2011].

Toutefois, des revues récentes [Boland et Folpe, 2013; Cantile *et al.*, 2013; Thway et Fisher, 2012] indiquent que les gènes et translocations recherchés ne sont pas spécifiques aux histiocytomes et que d'autres tumeurs sarcomateuses malignes peuvent présenter les mêmes caractéristiques.

L'identification des anomalies génomiques de certains sarcomes constitue de véritables marqueurs très utiles au diagnostic [Genevay *et al.*, 2007].

5.2 Validité clinique

La recherche documentaire n'a pas permis de repérer d'études de la validité clinique du RT-PCR pour l'histiocytome fibreux angiomateux. Toutefois, les translocations typiquement associées à cette maladie n'y sont pas nécessairement spécifiques. Par exemple, la fusion EWSR1-ATF1 peut se trouver aussi bien dans le sarcome à cellules claires que dans l'histiocytome fibreux angiomateux ou encore dans d'autres tumeurs comme le myoépithéliome des tissus mous (MST). L'interprétation finale doit donc tenir compte de l'ensemble des résultats, incluant la clinique, les résultats histopathologiques et immunohistochimiques et la génétique moléculaire [Boland et Folpe, 2013; Chetaille et Laibe, 2012].

5.3 Validité analytique (ou technique)

La revue documentaire n'a pas permis de repérer d'études ayant analysé la validité technique de la RT-PCR dans le cas de l'histiocytome fibreux angiomateux.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Le guide de pratique du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publié en 2012 sur les sarcomes des tissus mous inclut une section sur les techniques complémentaires de diagnostic des sarcomes. Le NCCN souligne que l'analyse histologique est le test de référence (*gold standard*) pour le diagnostic des sarcomes. Toutefois, quelques techniques complémentaires sont disponibles, incluant l'IHC, la cytogénétique, la microscopie électronique et les tests génétiques moléculaires. Ces derniers utilisent une méthode FISH ou PCR. Ces tests doivent être réalisés par un pathologiste qui possède de l'expérience en diagnostic de sarcomes et en techniques de génétique moléculaire. Le guide mentionne que ces techniques sont **complexes**, qu'**aucune n'est absolument sensible et spécifique** et que les **résultats doivent être interprétés dans le contexte de la clinique et de l'histopathologie** [NCCN, 2012].

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

- 6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines** : n'a pas été évalué.
- 6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois** : n'ont pas été évaluées.
- 6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)** : n'ont pas été évalués.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Histiocytome fibreux angiomatoïde (FUS-ATF1 de la t(12;16), EWSR1-CREB1 de la t(12;22), EWSR1-CREB1 de la t(2;22) (TAAN) sur tissus (code 60159)

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

Cette technologie diagnostique est établie, mais des données sur la validité technique et clinique pour le diagnostic spécifique de l'histiocytome fibreux angiomatoïde, une tumeur très rare, n'ont pas été repérées. La confirmation moléculaire contribue au diagnostic en ajoutant un degré de certitude au diagnostic clinique et histopathologique. Un suivi des résultats de cette analyse est recommandé.

- ☐ 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

- Boland JM et Folpe AL. Cutaneous neoplasms showing EWSR1 rearrangement. *Adv Anat Pathol* 2013;20(2):75-85.
- Cantile M, Marra L, Franco R, Ascierto P, Liguori G, De Chiara A, Botti G. Molecular detection and targeting of EWSR1 fusion transcripts in soft tissue tumors. *Med Oncol* 2013;30(1):412.
- Chen G, Folpe AL, Colby TV, Sittampalam K, Patey M, Chen MG, Chan JK. Angiomatoid fibrous histiocytoma: Unusual sites and unusual morphology. *Mod Pathol* 2011;24(12):1560-70.
- Chetaille B et Laibe S. Apport des analyses moléculaires à la classification anatomopathologique des sarcomes. *Oncologie* 2012;14(9):538-42.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, réd. WHO classification of soft tissue tumours. Dans : *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization classification of tumours*. Lyon, France : IARC Press; 2002. Disponible à : <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/bb5-classifsofttissue.pdf> (consulté le 28 février 2013).
- Genevay M, Gengler C, Guillou L. Détection des anomalies chromosomiques et moléculaires dans les sarcomes des tissus mous : quels sarcomes ? quelles anomalies ? comment ? pourquoi ? *Bull Cancer* 2007;94(9):781-92.
- Kniffin CL. Histiocytoma, angiomatoid fibrous [site Web OMIM®]. Baltimore MD : Johns Hopkins University; 2008. Disponible à : <http://omim.org/entry/612160>.
- Lazar A, Abruzzo LV, Pollock RE, Lee S, Czerniak B. Molecular diagnosis of sarcomas: Chromosomal translocations in sarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(8):1199-207.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.3.2012: Soft tissue sarcoma. Fort Washington, PA : NCCN; 2012. Disponible à : <http://www.gistonline.it/Portali/1/Documents/NCCN%20Soft%20Tissue%20Sarcoma%20v.3.2012.pdf> (consulté le 1^{er} mars 2013).
- Sparreboom E, Wetzels C, Verdijk M, Mulder S, Blokx W. Subcutaneous angiomatoid fibrous histiocytoma mimicking metastatic melanoma. *Case Rep Pathol* 2012;2012:291623.
- Thway K. Angiomatoid fibrous histiocytoma: A review with recent genetic findings. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(2):273-7.
- Thway K et Fisher C. Tumors with EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 fusions: The current status. *Am J Surg Pathol* 2012;36(7):e1-e11.
- Vicente-Duenas C et Sanchez-Garcia I. Angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2006;10(2):127-30.