
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Annexes - Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro- intestinales

Recherche des altérations molé-
culaires somatiques

Validé par le Collège le 23 mai 2024

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie de recherche bibliographique	4
Annexe 2.	Résultats de la sélection documentaire	8
Annexe 3.	Liste et motifs d'exclusion des publications analysées <i>in extenso</i>	9
Annexe 4.	Liste des documents analysés	10
Annexe 5.	Présentation du rapport d'évaluation des technologies de santé analysé	12
Annexe 6.	Grille INAHTA	13
Annexe 7.	Présentation des revues systématiques avec méta-analyse analysées	14
Annexe 8.	Grille AMSTAR 2	17
Annexe 9.	Présentation des recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles analysées	18
Annexe 10.	Classification ESCAT de l'ESMO	32
Annexe 11.	Présentation des bases de données des classifications des variants somatiques en oncologie analysées	33
Annexe 12.	Réponses des parties prenantes	36
Annexe 13.	Remarques de l'Institut national du cancer (INCa)	46
Annexe 14.	Recherches complémentaires portant sur le choix de la technique	48

Table des figures

Figure 1 : Diagramme de sélection de la littérature	8
---	---

Table des tableaux

Tableau 1 : Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Medline et Embase	4
Tableau 2 : Liste et motifs d'exclusion des publications analysées <i>in extenso</i>	9
Tableau 3 : Liste des documents retenus selon le type, le pays et l'acte concerné	10
Tableau 4 : Synthèse du rapport d'évaluation des technologies de santé analysé	12
Tableau 5 : Grille INAHTA d'évaluation du rapport HTA	13
Tableau 6 : Synthèse des revues systématiques avec méta-analyse analysées	14
Tableau 7 : Grille AMSTAR 2 d'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques avec ou sans méta-analyse	17
Tableau 8 : Synthèse des recommandations de bonnes pratiques professionnelles analysées	18
Tableau 9 : Classification ESCAT de l'ESMO, d'après Mateo <i>et al.</i> , 2018 (19)	32
Tableau 10 : Synthèse des résultats issus des bases de données des classifications des variants somatiques en oncologie analysées (recherche portant sur les GIST)	33
Tableau 11 : Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données <i>Medline</i> et <i>Embase</i>	48

Tableau 12 : Liste des publications retenues dans le cadre de la recherche 1	49
Tableau 13 : Liste des publications retenues dans le cadre de la recherche 2	50

Annexe 1. Stratégie de recherche biobibliographique

Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- Medline ;
- Embase ;
- Inahta Database ;
- The Cochrane Library ;
- LiSSa.

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2015 à mars 2023 et une veille a été réalisée jusqu'en janvier 2024.

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le Tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline et Embase.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est 59.

Tableau 1 : Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Medline et Embase

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
TECHNIQUES GENETIQUES		
Étape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Gastrointestinal Stromal Tumors") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal stromal tumor") OR TI,AB,IF(gastrointestinal PRE stromal PRE tumor*) OR TI,AB,IF(GIST)	Janv. 2015 - janv. 2024
AND		
Étape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(NGS) OR TI,AB,IF(next PRE/0 generation PRE/0 sequencing) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Gastrointestinal Stromal Tumors -- genetics") OR MESH.EXACT.EXPLODE("genomics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("oncogenomics") OR TI,AB,IF(*genomic*) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Genetic Testing") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Genetic Techniques") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("genetic procedures") OR MESH.EXACT.EXPLODE("mutation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("mutation") OR TI,AB,IF(mutation*)	
AND		
Étape 3	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guide-lines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)	
OR		

Type d'étude / Sujet		Période de recherche
Termes utilisés		
Étape 4	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	
SEQUENCAGE HAUT DEBIT		Janv. 2015 - janv. 2024
Étape 1 AND		
Etape 5	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(NGS) OR TI,AB,IF(next PRE/0 generation PRE/0 sequencing) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Gastrointestinal Stromal Tumors -- genetics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("gastrointestinal stromal tumor")) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("genomics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("oncogenomics")) OR TI,IF(*genomic*) OR MESH.EXACT.EXPLODE("mutation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("mutation"))	
AND		
Étape 3 OR Étape 4		
PERFORMANCES DES TECHNIQUES		Janv. 2015 - janv. 2024
Étape 1 AND Étape 2 AND		
Étape 6	MESH.EXACT(Sensitivity and Specificity) OR EMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MESH.EXACT(Predictive Value of Tests) OR EMB.EXACT.EXPLODE("predictive value") OR MESH.EXACT(False Negative Reactions) OR EMB.EXACT.EXPLODE("false negative result") OR MESH.EXACT(False Positive Reactions) OR EMB.EXACT.EXPLODE("false positive result") OR MESH.EXACT(diagnostics errors) OR EMB.EXACT.EXPLODE("diagnostic error") OR MESH.EXACT(observer variation) OR MESH.EXACT(Reproducibility of Results) OR EMB.EXACT("reproducibility") OR MESH.EXACT(Quality control) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR DTYPE(Evaluation Studies) OR TI,AB,IF(reproducibility) OR TI,AB,IF(reliability) OR TI,AB,IF(reliable) OR TI,AB,IF(specific) OR TI,AB,IF(specificity) OR TI,AB,IF(sensitive) OR TI,AB,IF(sensitivity) OR TI,AB,IF(predictive PRE value) OR TI,AB,IF(prognostic PRE value) OR TI,AB,IF(false negative OR false positive)	
AND		
Étape 3 OR Étape 4		
GENES KIT, PDGFRA, NTRK		Janv. 2015 - janv. 2024
Étape 1 AND Étape 2		
AND		
Étape 7 AND	TI,AB,IF(*KIT OR *PDGFR* OR NTRK*)	
Étape 3 OR Étape 4		

Sites Internet consultés

Dans le cadre de cette évaluation, les sites suivants ont été consultés :

- Académie nationale de médecine
- Association des cytogénéticiens de langue française - ACLF
- Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire - ANPGM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
- Fédération francophone de cancérologie digestive - FFCD
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique - GFCO
- Haute Autorité de santé - HAS
- Institut national du cancer - INCA
- Société française de chirurgie digestive - SFCD
- Société française du cancer - SFC
- Société nationale française de gastro-entérologie - SFNGE
- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Health Services*
- *American Cancer Society* - ACS
- *American College of Gastroenterology* - ACG
- *American Gastroenterological Association* - AGA
- *American Joint Committee on Cancer* - AJCC
- *American Society of Clinical Oncology* - ASCO
- *American Society of Colon and Rectal Surgeons* - ASCRS
- *Association for Molecular Pathology* - AMP
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *BMJ Best Practice*
- *Bristish Columbia Cancer Agency* - BCCA
- *British Association of Surgical Oncology* - BASO
- *British Society of Gastroenterology* - BSG
- *California Technology Assessment Forum*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH
- *Canadian Cancer Society* - CCS
- *Cancer Australia*
- *Cancer Care Ontario* - CCO
- *Cancer Society New Zeland*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* - KCE
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *Cochrane Library*
- *European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC
- *European Society for Medical Oncology* - ESMO
- *European Society of Surgical Oncology* - ESSO
- *Gastroenterological Society of Australia* - GESA

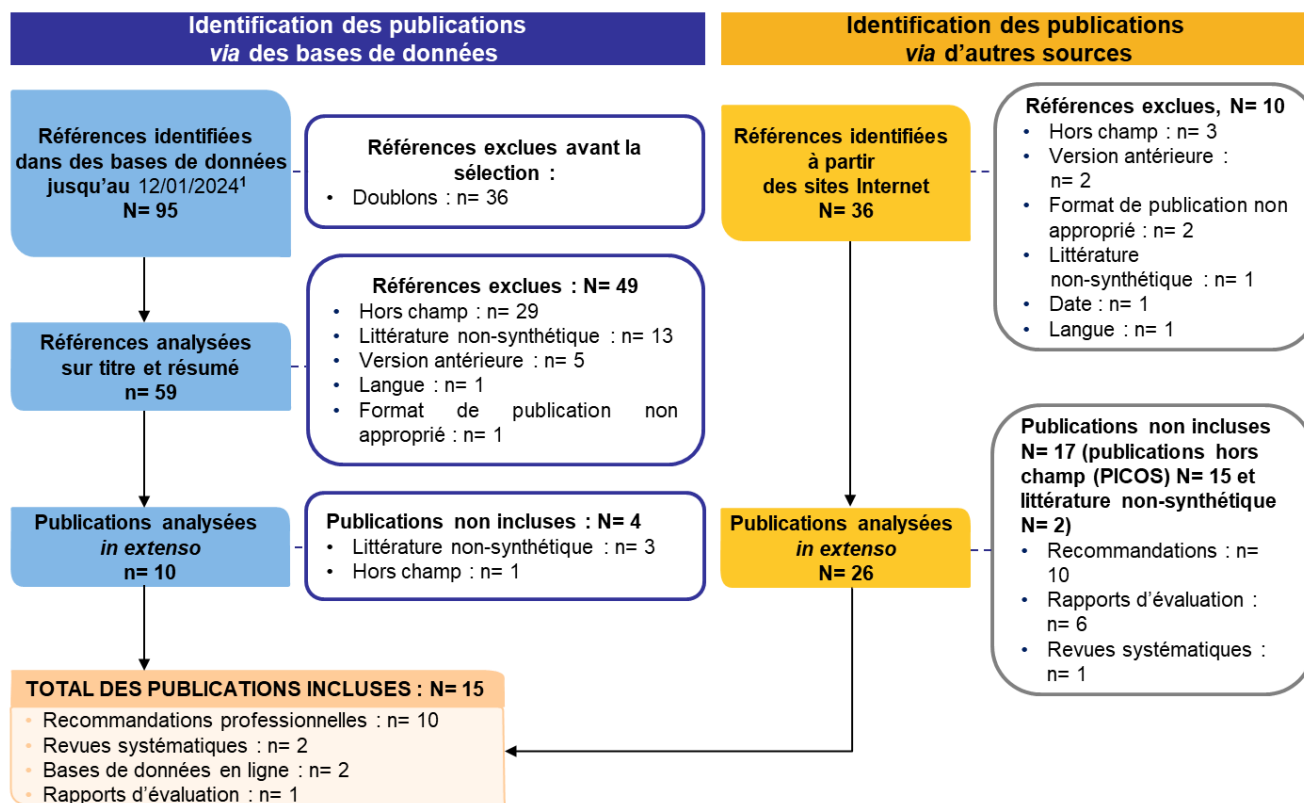
- *Guidelines International Network* - GIN
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* - INAHTA
- *Medical Services Advisory Committee* - MSAC
- *National Cancer Institute* - NCI
- *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN
- *National Health Services* - NHS
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE
- *National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme* - NIHR
- *National Institutes of Health* - NIH
- *New Zealand Guidelines Group* - NZGG
- *Ontario Health Technology Advisory Committee* - OHTAC
- Santé Canada
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* - SIGN
- *Tripdatabase*
- *United European Gastroenterology* - UEG
- *World Gastroenterology Organisation* - WGO

Annexe 2. Résultats de la sélection documentaire

Parmi les 131 documents identifiés, une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés ; elle a permis de retenir 36 documents. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection ; elle a permis de retenir quinze documents.

Ces quinze documents sont : un rapport d'évaluation technologique (HTA), deux revues systématiques, dix recommandations de bonnes pratiques (RBP), et deux bases de données en ligne.

L'ensemble du processus de recherche documentaire est détaillé dans Annexe 1, et la méthode de sélection des documents est résumée dans le diagramme **Erreur ! Source du renvoi introuvable..**



¹ Dernière date de veille documentaire

Figure 1 : Diagramme de sélection de la littérature

NB : Les versions antérieures désignent les publications ayant fait l'objet d'une actualisation plus récente. Elles ont donc été exclues de l'analyse.

Il est important de souligner deux points :

- d'une part, la recherche documentaire basée sur la littérature synthétique n'a permis d'identifier aucun document relatif aux performances techniques et/ou diagnostiques du NGS comparativement à une autre technique de biologie moléculaire ciblée ;
- d'autre part, le nombre de références retenues à l'issue de la sélection documentaire étant très faible, il a été jugé utile de retenir des publications qui ne répondaient pas aux deux questions posées dans l'évaluation, mais uniquement à tout ou partie d'au moins l'une d'elles.

Ces éléments sont précisés dans le chapitre 3 du rapport.

Annexe 3. Liste et motifs d'exclusion des publications analysées *in extenso*

Tableau 2 : Liste et motifs d'exclusion des publications analysées *in extenso*

Publication	Type de publications	Identification via des bases de données / d'autres sources	Motifs de non-inclusion
Boonstra <i>et al.</i> , 2017 (1)	RS-MA	Bases de données	Littérature non-synthétique : il s'agit de cas cliniques accompagnés d'une revue générale
Ding <i>et al.</i> , 2020 (2)	RS-MA	Bases de données	Littérature non-synthétique : revue générale
Søreide <i>et al.</i> , 2017 (3)	RS-MA	Bases de données	Littérature non-synthétique : revue générale
Académie nationale de médecine, 2016 (4)	RBP	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
Li <i>et al.</i> , 2017 (5)	RBP	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
ANZSA, 2022 (6)	HTA	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
KCE, 2015 (7)	HTA	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
Mosele <i>et al.</i> , 2021 (8)	RBP	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
INESSS, 2022 (9)	HTA	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
INESSS, 2021 (10)	HTA	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
INESSS, 2015 (11)	HTA	Autres sources	Hors champ : porte sur les conditions de réalisation du NGS
INCa, 2016 (12)	RBP	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST, porte sur les conditions de réalisation du NGS
NICE, 2018 (13)	HTA	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
Jacobson <i>et al.</i> , 2023 (14)	RBP	Autres sources	Hors champ : porte uniquement sur le traitement chirurgical des GIST
Li <i>et al.</i> , 2023 (15)	RBP	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
Xu <i>et al.</i> , 2019 (16)	RS-MA	Bases de données	Hors champ : cas clinique de GIST hépatiques uniquement, ne porte pas sur les altérations moléculaires ni sur leur technique de recherche
Yoon <i>et al.</i> , 2022 (17)	RBP	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
Arzoun <i>et al.</i> , 2022 (18)	RS-MA	Autres sources	Hors champ : porte sur les traitements des GIST
Mateo <i>et al.</i> , 2018 (19)	RBP	Autres sources	Hors champ : aucune mention des GIST
NCI – 2023 (20) et (21)	RBP	Autres sources	Littérature non-synthétique : les auteurs indiquent qu'il ne s'agit pas d'une recommandation formelle permettant de prendre des décisions cliniques

AMP : Association for Molecular Pathology ; ANZSA : Australia and New Zealand Sarcoma Association ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales (pour *Gastrointestinal stromal tumors*) ; HTA : rapport d'évaluation technologique (pour *Health technology assessment*) ; INCa : Institut national du cancer ; INESSS : Institut national d'excellence en santé et services sociaux ; KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé ; NCI : *National Cancer Institute* ; NICE : *National Institute for Health and Care Excellence* ; RBP : recommandation de bonnes pratiques professionnelle ; RS-MA : revue systématique avec ou sans méta-analyse.

Annexe 4. Liste des documents analysés

La liste des références analysées est présentée dans le Tableau 3 ci-dessous. Elle détaille le type de document, l'organisme de rattachement le cas échéant, le pays, ainsi que la ou les thématiques sur lesquelles portent les documents. La description plus détaillée de ces documents figure dans les parties suivantes du rapport. Des tableaux de synthèse du contenu de ces documents et l'analyse de leur qualité méthodologique ont été ajoutés dans les annexes suivantes.

Tableau 3 : Liste des documents retenus selon le type, le pays et l'acte concerné

Type		Organisme	Pays	Thématiques		
				Prise en charge clinique des GIST	Séquençage haut débit	Altérations moléculaires
Evaluation technologique (HTA), n = 1						
	INESSS, 2022 (22)	INESSS	Québec		✓	✓
Revues systématiques (RS) avec méta-analyses (MA), n= 2						
	Yan <i>et al.</i> , 2015 (23)	-	Chine	✓		✓
	Jiang <i>et al.</i> , 2016 (24)	-	Chine	✓		✓
Recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles, n = 10						
	Landi <i>et al.</i> , 2019 (25) (dernière MAJ en 2022) (26)	Inter-groupe de sociétés savantes françaises	France	✓		✓
	Casali <i>et al.</i> , 2021 (27)	ESMO	Europe	✓		✓
	von Mehren <i>et al.</i> , Version 1.2023 (28)	NCCN	Etats-Unis	✓		✓
	Serrano <i>et al.</i> , 2023 (29)	SEOM et GEIS	Espagne	✓		✓
	Serrano <i>et al.</i> , 2023 (30)	GEIS	Espagne	✓		✓
	Judson <i>et al.</i> , 2017 (31)	<i>British Sarcoma Group</i>	Royaume-Uni	✓		✓
	Li <i>et al.</i> , 2017 (32)	CSCO	Chine	✓		✓
	Chakravarty <i>et al.</i> , 2022 (33)	ASCO	Etats-Unis		✓	✓
	Lim <i>et al.</i> , 2022 (34)	-	Singapour		✓	✓
	Demetri <i>et al.</i> , 2020 (35)	<i>World Sarcoma Network</i>	International		✓	✓

Type	Organisme	Pays	Thématiques			
			Prise en charge clinique des GIST	Séquençage haut débit	Altérations moléculaires	
Sites Internet / Bases de données ¹ , n = 2						
	OncoKB™ (36)	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	Etats-Unis			✓
	TOPOGRAPH (37)	-	Australie			✓

ASCO : American society of clinical oncology ; CSCO : Chinese society of clinical oncology ; ESMO : European society for medical oncology ; GEIS : Grupo Español de investigación en sarcomas / Spanish sarcoma research group ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales (pour *gastrointestinal stromal tumors*) ; HTA : Health technology assessment ; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ; MA : méta-analyse ; MAJ : mise à jour ; MSAC : Medical services advisory committee, NICE : National institute for health and care excellence ; NCCN : National comprehensive cancer network ; SEOM : Sociedad Española de oncología médica / Spanish society of medical oncology ; RBP : recommandation de bonnes pratiques ; RS : revue systématique.

¹ Bases de données élaborées sur la base de classifications de variants somatiques en oncologie disponibles en ligne.

Annexe 5. Présentation du rapport d'évaluation des technologies de santé analysé

Tableau 4 : Synthèse du rapport d'évaluation des technologies de santé analysé

HTA	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des HTA et niveau de preuve des études incluses	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
Québec ; Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ; Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus Panel ^{MC} (Illumina ^{MC}) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques (22)				
	Questions d'évaluation : 1) Est-il cliniquement pertinent d'utiliser un panel multigénique et une approche par NGS comme l'AmpliSeq^{MC} Focus Panel (Illumina^{MC}) pour le diagnostic, le pronostic et l'identification de cibles thérapeutiques des tumeurs solides ? 2) Est-ce que l'approche par panel multigénique selon une méthode de NGS pour effectuer l'analyse des tumeurs solides est efficiente ? 3) Quel serait l'impact budgétaire potentiellement associé à l'implantation de ce type d'analyses ? 4) Quels sont les enjeux cliniques, économiques et organisationnels potentiellement associés à l'utilisation clinique de ce panel multigénique effectué par NGS ?	Revue systématique de la littérature entre 2010 et 2022 et recherche manuelle : rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, les guides de pratique clinique, les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, des études économiques, selon des critères PIPOH (<i>Population, Intervention, Professionnels, Outcome, Health care setting</i>) définis. Les recommandations prises en compte ont été considérées de qualité méthodologique faible ou modérée (selon la grille d'analyse AGREE II).	– Pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, le statut mutationnel des gènes KIT et PDGFRA est un marqueur prédictif de l'efficacité de plusieurs traitements approuvés au Québec. – Aucun traitement ne ciblant BRAF, NF1 ou FGFR1 n'est autorisé pour les GIST par Santé Canada, et le larotrectinib (ciblant NTRK1/2/3) a reçu un avis favorable d'inscription sur les listes des médicaments dans le traitement des sarcomes des tissus mous. – Enjeux rapportés par les experts consultés relativement à l'utilisation du Focus Panel^{MC} dans les cancers ciblés par le demandeur : Il n'y a aucun intérêt actuellement à rapporter le statut mutationnel des gènes KIT, PDGFRA, BRAF et FGFR1 pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. – En bref : altérations moléculaires recherchées : 52 biomarqueurs soumis par le demandeur (industriel), dont fait l'objet le rapport pour plusieurs tumeurs solides, y compris les GIST. Parmi ces 52 biomarqueurs, la pertinence thérapeutique de dix-huit d'entre eux est rapportée. Altérations moléculaires dont la pertinence clinique est analysée pour les GIST dans ce rapport de l'INESSS : KIT, PDGFRA, NTRK1/2/3, BRAF, NF1, FGFR1.	1- Aucune conclusion explicite des auteurs concernant le panel de gènes à rechercher dans la prise en charge des GIST. Seuls les gènes KIT, PDGFRA et NTRK sont mentionnés avec une finalité thérapeutique (KIT et PDGFRA étant prédictifs de l'efficacité des traitements). 2- Aucune conclusion explicite des auteurs concernant l'utilité clinique de la recherche par NGS des altérations moléculaires à retenir pour les GIST. Une évaluation plus approfondie est recommandée pour pouvoir statuer.

GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales (pour *gastrointestinal stromal tumors*) ; NA : non-applicable ; NGS : séquençage haut débit (pour *next-generation sequencing*).

Annexe 6. Grille INAHTA

Tableau 5 : Grille INAHTA d'évaluation du rapport HTA

Rapport d'évaluation de technologie de santé analysé	INESSS, 2022 (22)		
	Oui	Partiellement	Non
Préliminaires			
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?	✓		
2. Identification des auteurs ?	✓		
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	✓		
4 Indication d'une validation externe du rapport ?	✓		
5. Bref résumé en langage non technique ?	✓		
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation ?	✓		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	✓		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?	✓		
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?	✓		
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?	✓		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?	✓		
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	✓		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?	✓		
Implications			
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	✓		
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?	✓		
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?		✓	
17. Suggestions d'actions complémentaires ?	✓		

HTA : évaluation des technologies de santé (pour *Health technology assessment*).

Annexe 7. Présentation des revues systématiques avec méta-analyse analysées

Tableau 6 : Synthèse des revues systématiques avec méta-analyse analysées

Références	Yan <i>et al.</i> , 2015 (23)	Jiang <i>et al.</i> , 2016 (24)
Objectifs de la RS-MA	Estimer la contribution des différents types de mutations de KIT dans les paramètres pronostiques et la valeur clinicopathologique des GIST	Evaluation de la relation entre la mutation KIT et la valeur clinicopathologique des GIST
Nombre d'articles / études inclus dans la RS-MA	18 études	28 études
Nombre total de patients inclus dans la RS-MA	3 938 patients	4 449 patients
Intervention	Test de détection des altérations de KIT : NR. Traitement : aucun (7), ou chirurgie (4), ou traitement médicamenteux : imatinib (6)	Test de détection des altérations de KIT : NR. Traitement : aucun (5), ou chirurgie (17), ou traitement médicamenteux : imatinib (6).
Comparateur	Patients atteints de GIST ayant certains types de mutations de KIT vs d'autres types de mutations de KIT	Patients atteints de GIST ayant certains types de mutations de KIT vs d'autres types de mutations de KIT
Types de patients inclus dans la RS-MA	Patients atteints de GIST avec mutation de KIT	Patients atteints de GIST avec mutation de KIT sans mutation de PDGFRA
Types d'études incluses (ECR, ...) dans la RS-MA	NR	NR
Analyse critique des études originales par les auteurs	La qualité des études a été établie par l'outil <i>Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale</i> (NOQAS). Une étude a obtenu 8/9 points, dix études ont obtenu 7/9 points, six ont obtenu 6/9 points et une a obtenu 5/9 points. Les études ont donc été considérées par les auteurs comme de haute qualité (données non publiées).	NR
Critères d'évaluation de la RS-MA	Taux de survie sans progression (<i>progression-free survival</i> , PFS) ; taux de survie sans rechute à 5 ans (<i>relapse-free survival</i> , RFS) ; taille tumorale ; localisation tumorale ; index mitotique ; risque de mortalité dans les GIST (survie globale ou <i>overall survival</i>)	Survie globale ; taux de survie sans progression (<i>progression-free survival</i> , PFS) indiquant le taux de métastases ; taux de survie sans rechute à 5 ans (<i>relapse-free survival</i> , RFS) indiquant le taux de récurrence tumorale ; taille tumorale ; localisation tumorale ; index mitotique.
Résultats de la RS-MA	– La PFS des patients atteints de GIST est significativement moins bonne pour les patients atteints de mutations de l'exon 9 de KIT par rapport à ceux atteints de mutations de l'exon 11 (OR = 3,6 ; IC 95 % [2,17 ; 5,98] ; z = 4,96 ; p < 0,00001 ; hétérogénéité I ² = 0 %).	– La mutation de KIT n'est pas significativement associée avec la localisation de la tumeur : le taux de mutation de KIT n'est pas significativement différent entre les GIST de l'estomac et celles de l'intestin grêle : huit études, 2 355 patients ; OR = 1,00 ; IC 95 % [0,51 ; 1,95] ; z = 0,01 ; p = 0,99.

Références	Yan <i>et al.</i> , 2015 (23)	Jiang <i>et al.</i> , 2016 (24)
	– La RFS à 5 ans est significativement moins bonne chez les patients atteints de délétion sur l'exon 11 de KIT par rapport à ceux atteints d'autres types de mutations de l'exon 11 de KIT (OR = 0,36 ; IC 95 % [0,24 ; 0,56] ; z = 4,38 ; p < 0,00001 ; hétérogénéité I² = 0 %). – La RFS à 5 ans est significativement moins bonne chez les patients atteints de délétions impliquant le codon 557-558 de KIT par rapport à ceux atteints d'autres types de délétions de l'exon 11 de KIT. – Le taux de mutations de KIT n'est pas significativement différent entre les GIST de l'estomac et celles de l'intestin grêle (OR = 1,00 ; IC 95 % [0,51 ; 1,95] ; z = 0,01 ; p = 0,99 ; hétérogénéité I² = 84 % ; p < 0,00001). – La fréquence des mutations de KIT est significativement supérieure dans les GIST de plus grande taille (≥ 5 cm) par rapport aux GIST de plus petite taille (≤ 5 cm) (OR = 1,51 ; IC 95 % [1,05 ; 2,17] ; z = 2,22 ; p = 0,03 ; hétérogénéité I² = 0 % ; p = 0,97). – La fréquence des mutations de KIT est significativement supérieure dans les GIST dont l'index mitotique est plus élevé (≥ 5/50 HPFs) par rapport aux GIST dont l'index mitotique est moins élevé (≤ 5/50 HPFs) (OR = 1,76 ; IC 95 % [1,05 ; 2,95] ; z = 2,15 ; p = 0,03 ; hétérogénéité I² = 57 % ; p = 0,03). – Les mutations de KIT ne sont pas significativement associées à un risque de mortalité des patients atteints de GIST (HR = 0,35 ; IC 95 % [0,09 ; 1,30] ; z = 1,57 ; p = 0,12 ; hétérogénéité I² = 51 %).	– La mutation de KIT est significativement associée avec la taille de la tumeur : les mutations de KIT sont significativement plus fréquemment observées chez les patients dont les GIST sont de plus grande taille (> 5 cm) par rapport aux GIST de taille inférieure (< 5 cm) : OR = 1,51 ; IC 95 % [1,05 ; 2,17] ; z = 2,22 ; p = 0,03. – La mutation de KIT est significativement corrélée à l'index mitotique de la tumeur : la mutation de KIT est significativement plus élevée chez les patients ayant un index mitotique plus élevé (> 5/50 HPFs) par rapport aux patients dont les GIST ont un index mitotique inférieur (< 5/50 HPFs) : sept études, 899 patients : OR = 1,89 ; IC 95 % [1,39 ; 2,56] ; z = 4,05 ; p < 0,0001. – La mutation de KIT est significativement corrélée à la récurrence tumorale : les patients atteints de GIST ayant une mutation de KIT ont montré un taux de récurrence significativement supérieur par rapport aux patients sans mutation de KIT : OR = 2,06 ; IC 95 % [1,37 ; 3,11] ; z = 3,46 ; p = 0,0005. – La mutation de KIT est significativement corrélée aux métastases tumorales : les patients atteints de GIST ayant une mutation de KIT ont montré un taux de métastases supérieur aux patients sans mutation de KIT : OR = 2,77 ; IC 95 % [1,64 ; 4,67] ; z = 3,82 ; p = 0,0001. – La mutation de KIT est significativement corrélée à la survie globale des patients : les patients atteints de GIST ayant une mutation de KIT ont montré un pronostic plus défavorable par rapport aux patients sans mutation de KIT, d'après l'analyse de la survie globale à 3 ans : OR = 0,47 ; IC 95 % [0,25 ; 0,90] ; z = 2,30 ; p = 0,02. – La survie sans progression des patients atteints de GIST présentant des mutations de l'exon 9 de KIT était significativement plus défavorable que chez les patients atteints de GIST présentant des mutations de l'exon 11 de KIT : OR = 3,60 ; IC 95 % [2,17 ; 5,98] ; z = 4,96 ; p < 0,00001. – La survie sans progression à 5 ans des patients atteints de GIST présentant une délétion de l'exon 11 de KIT était significativement plus défavorable que chez les patients atteints de GIST présentant d'autres types de mutations de l'exon 11 de KIT : OR = 0,36 ; IC 95 % [0,24 ; 0,56] ; z = 4,68 ; p < 0,00001. – La survie sans progression à 5 ans des patients atteints de GIST présentant des délétions portant sur le codon 557-558 de KIT de KIT était significativement plus défavorable que chez les patients atteints de GIST

Références	Yan et al., 2015 (23)	Jiang et al., 2016 (24)
		présentant d'autres types de délétions de l'exon 11 de KIT : OR = 0,19 ; IC 95 % [0,05 ; 0,65] ; z = 2,64 ; p = 0,008.

ECR : essai contrôlé randomisé ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales (pour *gastrointestinal stromal tumors*) ; HPF(s) : champ à fort grossissement (pour *high-power fields*) ; HR : rapport de risque (pour *hazard ratio*) ; IC : intervalle de confiance ; MA : méta-analyse ; NR : non renseigné ; OR : rapport de cotes (pour *odds ratio*) ; OS : survie globale (pour *overall survival*) ; PFS : survie sans progression (pour *progression-free survival*) ; RFS : taux de survie sans rechute (pour *relapse-free survival*) ; RS : revue systématique ; TKI : inhibiteur de tyrosine kinase (pour *Tyrosine kinase inhibitor*).

Annexe 8. Grille AMSTAR 2

Tableau 7 : Grille AMSTAR 2 d'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques avec ou sans méta-analyse

Item	Cotation	Yan et al., 2015 (23)	Jiang et al., 2016 (24)
1	Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue ont inclus les critères PICO ?	Oui	Oui
2	Est-ce que le rapport de la revue contenait une déclaration explicite indiquant que la méthode de la revue a été établie avant de conduire la revue ? Est-ce que le rapport justifiait toute déviation significative par rapport au protocole ?	Partiellement	Partiellement
3	Les auteurs ont-ils expliqué leur choix de schémas d'étude à inclure dans la revue ?	Non	Non
4	Les auteurs ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive ?	Partiellement	Partiellement
5	Les auteurs ont-ils effectué en double la sélection des études ?	Oui	Oui
6	Les auteurs ont-ils effectuée en double l'extraction des données ?	Oui	Oui
7	Les auteurs ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?	Non	Non
8	Les auteurs ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?	Non	Non
9	Les auteurs ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	Non	Non
10	Les auteurs ont-ils indiqué les sources de financement des études incluses dans la revue ?	Non	Non
11	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?	Non	Non
12	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils évalué l'impact potentiel des risques de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse des preuves ?	Non	Non
13	Les auteurs ont-ils pris en compte le risque de biais des études individuelles lors de l'interprétation / de la discussion des résultats de la revue ?	Non	Non
14	Les auteurs ont-ils fourni une explication satisfaisante pour toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue, et une discussion sur celle-ci ?	Non	Non
15	S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs ont-ils mené une évaluation adéquate des biais de publication (biais de petite étude) et ont discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?	Oui	Oui
16	Les auteurs ont-ils rapporté toute source potentielle de conflit d'intérêts, y compris tout financement reçu pour réaliser la revue ?	Oui	Oui

MA : méta-analyse ; PICO (acronyme) : Population, Intervention, Comparateur, Critères de sélection (pour *Outcome*) ; RS : revue systématique.

Annexe 9. Présentation des recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles analysées

Tableau 8 : Synthèse des recommandations de bonnes pratiques professionnelles analysées

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
France ; Inter-groupe de sociétés savantes françaises ; Landi <i>et al.</i> , 2019 (25) (MAJ 2022 TNCD) (26)				
1	RBP relative à la prise en charge des GIST	Périodiquement (tous les 3 ans maximum), élaboration par un groupe d'experts listés. Pas de méthodologie décrite concernant la recherche documentaire et la classification des niveaux de preuves pour chaque recommandation. Avis d'experts, méthode de recherche et sélection documentaire non décrite.	– La réalisation d'une biopsie (tissulaire) comprend un risque hémorragique et peut disséminer la tumeur dans le péritoine lorsqu'elle est réalisée par voie percutanée ou coelioscopique. Ainsi, elle est recommandée en situation préopératoire de manière générale dans les sarcomes. Dans les GIST, elle est indispensable, en particulier, en cas de doute diagnostique, de résécabilité douteuse de la tumeur, de chirurgie lourde ou mutilante ou en cas de nécessité d'instaurer un traitement médical initial. – La recherche d'altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA. Elle présente un intérêt avant tout thérapeutique, mais aussi pronostique (pour évaluer le risque de récurrence), et peut également permettre de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles. Elle est donc recommandée dans les GIST à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence. Toutefois, la technique de biologie moléculaire recommandée n'est pas spécifiée. – Sur le plan pronostique : il est spécifié que les GIST avec mutation de KIT ont un risque de récurrence supérieur à celles avec mutations de PDGFRA. Les GIST sauvages ont un risque intermédiaire entre ces deux types de GIST. Il est aussi précisé que parmi les mutations de l'exon 11 de KIT, les délétions ont un risque de récurrence supérieur aux substitutions et les duplications ont un pronostic plus favorable. – En ce qui concerne l'influence du statut moléculaire sur la sensibilité à l'imatinib, il est décrit que : les patients atteints de GIST avec mutation de l'exon 11 de KIT y sont les plus sensibles, les patients atteints de GIST sauvages y sont moins sensibles, et les patients atteints de GIST portant une mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA n'y sont peu ou pas sensibles. L'imatinib est donc recommandé (grade A de recommandation), sauf dans les cas de GIST portant la mutation D842V de PDGFRA, et les GIST « SDH-déficientes » (GIST sauvages portant une mutation de SDH, détectée par immunohistochimie).	1 - Altérations moléculaires ciblées : KIT, PDGFRA dans la pratique courante. Finalité : pronostique et thérapeutique, et plus rarement en confirmation du diagnostic (dans les cas difficiles) . La fusion du gène NTRK est à rechercher pour les GIST sans mutation de KIT et PDGFRA sans aucune option thérapeutique satisfaisante. La recommandation porte sur la place de la recherche d'altérations moléculaires : juste après diagnostic histologique et avant instauration d'un traitement. 2 - Pas de précision sur le recours au NGS en particulier par rapport à une autre technique de biologie moléculaire, à l'exception de la recherche de fusions de NTRK : par IHC confirmée par NGS ARN ou bien par NGS ARN directement.

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
			– Le traitement des patients atteints de GIST portant la mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA recommandé est l'avapritinib. – En cas d'absence de mutation de KIT et PDGFRA détectée (GIST sauvage), les experts recommandent de rechercher les fusions du gène NTRK pour pouvoir traiter les patients atteints de GIST portant une fusion du gène NTRK par le larotrectinib, le cas échéant. – Au-delà de la troisième ligne de traitement, en cas d'absence de mutation de KIT et PDGFRA et de fusion du gène NTRK et sans aucune autre option thérapeutique, un traitement par larotrectinib est recommandé. Toutefois, il est bien mentionné que ce traitement n'est pas remboursé en France dans cette indication. Les experts recommandent d'effectuer la recherche de fusion de NTRK par immunohistochimie confirmée par NGS ARN, ou par NGS ARN d'emblée (grade B de recommandation). – À noter qu'aucun élément ne figure concernant la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires, le besoin de les renouveler (ni la périodicité, le cas échéant), la recherche de mutations secondaires dans la prise en charge des GIST, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides. – Le réseau de référence clinique labellisé par l'INCa : NETSARC², rassemble 26 centres spécialisés dans la prise en charge de tous les types de sarcomes, y compris des GIST sur l'ensemble du territoire français. La double lecture des lames d'anatomo-pathologie ainsi que la présentation du dossier des patients atteints de sarcomes, y compris de GIST et de tumeurs desmoïdes, est recommandée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans un centre expert du réseau NETSARC+ afin de limiter les erreurs diagnostiques et d'optimiser la prise en charge de ces patients de manière générale. Les auteurs de cette recommandation professionnelle française insistent sur ce point à plus forte raison dans les cas de prise en charge délicate et pour tout avis de recours.	

² Réseau de référence NETSARC+ [\[lien\]](#) labellisé par l'INCa, regroupant les réseaux RRePS, NetSarc et ResOs.

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
– Europe ; ESMO-EURACAN-GENTURIS (incluant scores MCBS et ESCAT) ; Casali et al., 2021 (27)				
2	RBP relative à la prise en charge des GIST	Méthode d'élaboration basée sur le niveau de preuve scientifique et les avis d'experts. LoE/GoR, preuves scientifiques basées sur la littérature scientifique et avis d'experts ; méthode de recherche et sélection documentaire non décrite. Classifications ESCAT et MCBS	– L'analyse mutationnelle de la tumeur est recommandée lors du bilan diagnostique en pratique courante pour toutes les GIST [II, A] à l'exception possible des GIST non-rectales < 2 cm. – Le NGS ou le séquençage de Sanger sont recommandés au même titre pour la recherche d'altérations moléculaires. – La prise en charge des patients atteints de GIST de manière multidisciplinaire dans un centre expert spécialisé faisant partie du réseau spécialisé de référence national est recommandée.	1 - Altérations moléculaires ciblées : classifiées par le score ESCAT et LoE/GoR. KIT, PDGFRA et NTRK sont les seules disposant d'un score de Tier I (scores ESCAT : mutations de KIT avec l'imatinib en adjuvant : I-A ; PDGFRA D842V avec l'avapritinib préopératoire : I-B ; réarrangements de NTRK avec les inhibiteurs de NTRK tels que le larotrectinib ou l'entrectinib (avis de la CT de la HAS défavorable au remboursement en France) : I-C. score LoE/GoR : mutations de KIT : I-A ; PDGFRA I/III-A ; NTRK : III-A). Finalité : classification de la pathologie, confirmation du diagnostic, prédictive et thérapeutique (pour les trois gènes), et pronostique (seulement pour KIT et PDGFRA). 2 - Le NGS ou le séquençage de Sanger sont recommandés au même titre pour la recherche d'altérations moléculaires de Tier I (à savoir, KIT, PDGFRA et NTRK) au moment du diagnostic de GIST. NB : Il semble que la recommandation de l'ESMO de détecter les mutations de NTRK par séquençage de Sanger puisse être erronée. En effet, la recherche des fusions de NTRK peut être effectuée par séquençage d'ARN (donc, par NGS, RT-PCR, FISH ou encore RNAseq).
Etats-Unis ; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ; Version 1.2023 (28) MAJ de von Mehren et al., 2022 (38)				
3	RBP relative à la prise en charge des GIST	Méthode d'élaboration basée sur le niveau de preuve scientifique et les avis d'experts. Les scores des RBP en niveaux de preuves sont supposés	– La biopsie (tissulaire) est recommandée en cas de nécessité d'instaurer un traitement médical en situation préopératoire afin de confirmer le diagnostic. Une biopsie par ponction à l'aiguille fine guidée par échographie endoscopique (<i>Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration</i>, pour EUS-FNA biopsie) est préférée à la biopsie	1 - Altérations moléculaires ciblées : KIT et PDGFRA. Finalité : thérapeutique. En cas de GIST sans mutation de KIT et PDGFRA : autres biomarqueurs, tels que BRAF, NTRK, NF1 et des fusions FGFR (finalité : thérapeutique, recherche ? seul

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
		dépendre des preuves scientifiques ainsi que des avis d'experts ; toutefois, la correspondance entre le niveau de preuve et le score donné n'est pas décrite. Preuves scientifiques basées sur la littérature scientifique et avis d'experts ; méthode de recherche et sélection documentaire non décrite	percutanée, compte tenu du risque supérieur de dissémination intra-abdominale de la tumeur de cette dernière. – La recherche mutationnelle d'altérations moléculaires de KIT et PDGFRA devrait être effectuée dès lors qu'un traitement médicamenteux par ITK est envisagé. Néanmoins, la technique de recherche de ces altérations moléculaires recommandée n'est pas spécifiée. – Le statut mutationnel est prédictif de la réponse au traitement par thérapie ciblée. Les GIST portant une mutation de l'exon 9 de KIT ont une moins bonne réponse au traitement par imatinib que les GIST portant une mutation de l'exon 11 de KIT (le NCCN indique que les patients atteints de GIST portant une mutation de l'exon 9 de KIT montrent une meilleure survie sans progression lorsqu'ils sont traités par une double dose d'imatinib). Les GIST portant des mutations de PDGFRA ont montré une bonne réponse au traitement par imatinib, à l'exception des GIST portant une mutation de type D842V de PDGFRA. Les GIST portant une mutation D842V de PDGFRA ne répondent que peu ou pas à l'imatinib et à d'autres types d'ITK, et le NCCN recommande de les traiter par avapritinib. – Pour toutes les GIST sans mutation de KIT et PDGFRA (GIST sauvages), il est recommandé d'effectuer une immunohistochimie de recherche de perte d'expression de sous-unité B de la protéine SDH (SDH-B) ainsi qu'un NGS. Dans ce contexte, les mutations à rechercher par NGS, selon le NCCN, sont notamment : BRAF, NF1, et les fusions de NTRK et FGFR1. Cependant, le NCCN ne distingue pas ici quelles altérations sont détectées à des fins de recherche et quelles altérations relèvent du soin courant. – La possibilité de refaire une biopsie peut être envisagée afin d'identifier de potentielles altérations moléculaires actionnables par des thérapies ciblées en cas de progression de la tumeur sous traitement. Dans ce document, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides. (Par défaut, les recommandations du NCCN sont considérées de catégorie 2A si le grade de recommandation n'est pas autrement spécifié)	NTRK est décrit comme une cible actionnable par une thérapie ciblée autorisée aux Etats-Unis). La recommandation porte sur la place de la recherche d'altérations moléculaires KIT et PDGFRA : dans le cas où un traitement médicamenteux (le plus souvent par ITK) est envisagé. Il est précisé que la présence de mutations de KIT ou PDGFRA n'est pas fortement corrélée au pronostic. 2 - Le NGS est explicitement recommandé en parallèle du test de déficience de SDH par immunohistochimie pour les GIST sans mutation de KIT et PDGFRA dans le but de rechercher d'autres biomarqueurs susceptibles de permettre l'instauration d'un traitement par une autre thérapie ciblée (finalité thérapeutique).

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
Espagne ; SEOM et GEIS ; Serrano <i>et al.</i> , 2023 (29)				
4	RBP relative à la prise en charge des GIST	Méthode d'élaboration basée sur le niveau de preuve scientifique et les avis d'experts. Les scores des RBP en niveaux de preuves sont supposés dépendre des preuves scientifiques ainsi que des avis d'experts. La méthode est bien décrite. LoE/GoR ; preuves scientifiques basées sur la littérature scientifique et avis d'experts ; méthode de recherche et sélection documentaire non décrite	Les principales recommandations de la SEOM et du GEIS en lien avec l'évaluation sont listées ci-après : – Une biopsie (tissulaire) à l'aiguille est recommandée pour le diagnostic initial [LoE : III - GoR : A]. Toutefois, réaliser une biopsie chez des patients atteints de GIST résistantes à l'imatinib dans l'unique objectif de déterminer le statut mutationnel de KIT/PDGFRΑ n'est pas recommandé [II-D]. – Les auteurs recommandent fortement d'effectuer la recherche mutationnelle dans toutes les GIST (localisées ou métastatiques) requérant l'instauration d'un traitement médicamenteux, avec des finalités pronostique et thérapeutique (prédictive de la réponse au traitement) [II-A]. Les analyses de biologie moléculaire sont réalisées à partir d'échantillons de tissus fixés par du formaldéhyde et inclus en paraffine par séquençage de Sanger ou NGS. – Dans de rares cas de suspicion de GIST suivie d'une analyse histologique où les marqueurs KIT/CD117 et DOG-1 sont négatifs, la recherche du statut mutationnel de KIT et de PDGFRΑ peut être utile pour poser le diagnostic. – Chez les patients qui développent une résistance à l'imatinib, la recherche de mutations secondaires de KIT/PDGFRΑ n'est pas recommandée en pratique courante [II-D]. – L'utilisation de biopsie liquide pour la recherche des altérations moléculaires n'est pas recommandée en soin courant, mais peut être envisagée à des fins de recherche [III-C]. – La recherche d'altérations moléculaires est obligatoire chez les patients pour lesquels un traitement adjuvant est indiqué [II-A]. Les recommandations suivantes désignent la valeur pronostique et thérapeutique prédictive de la réponse à un traitement que les auteurs associent à la recherche d'altérations moléculaires : – Les patients atteints de GIST localisées portant une mutation de l'exon 9 du gène KIT peuvent recevoir de l'imatinib en traitement adjuvant [IV-B].	1 - Altérations moléculaires ciblées : KIT et PDGFRΑ. Finalité : pronostique et thérapeutique, rarement en confirmation du diagnostic. En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRΑ : autres biomarqueurs tels que NF1, BRAF et NTRK : finalité : thérapeutique (en recherche ? bas grade de recommandation). NTRK est décrit comme une cible actionnable par une thérapie ciblée : autorisée par l'EMA mais non autorisée en Espagne. La recherche d'altérations moléculaires est fortement recommandée [II-A] pour la recherche d'altérations moléculaires dans les GIST localisées ou métastatiques quand un traitement médicamenteux est envisagé. 2 - Le NGS ou le séquençage de Sanger sont recommandés au même titre pour la recherche des altérations moléculaires de KIT et PDGFRΑ.

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
			– Pour les patients atteints de GIST localisées portant une mutation des codons 557 et/ou 558 de l'exon 11 de KIT, un traitement par imatinib en situation adjuvante peut être envisagé [III-B]. – Le traitement adjuvant par imatinib est contre-indiqué pour les patients atteints d'autres types d'altérations moléculaires reconnues comme résistantes à l'imatinib [II-E]. – Le traitement par double dose d'imatinib (soit 400 mg deux fois par jour, au lieu de la dose standard établie à 400 mg une fois par jour) est considéré comme préférable pour les patients atteints de GIST métastatique portant une mutation de l'exon 9 de KIT [I-B]. – Il est recommandé que les patients atteints de GIST métastatiques portant la mutation D842V de PDGFRA soient traités par avapritinib quelle que soit la ligne de traitement [III-A] ; mais les auteurs précisent que cette thérapie ciblée est en attente d'autorisation en Espagne à la date de la publication. – Certaines GIST métastatiques sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA peuvent porter des réarrangements du gène NTRK. Toutefois, les auteurs précisent que malgré l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par l'EMA pour les thérapies ciblées ciblant les fusions du gène NTRK dans les tumeurs qui en sont atteintes [III-A], les autorités de santé espagnoles n'ont pas autorisé l'utilisation de ces thérapies. Le traitement de patients portant des mutations de BRAF ou de NF1 par des thérapies ciblées de type inhibiteurs de BRAF et de MEK porte un niveau de recommandation peu élevé [IV-B]. – Les auteurs indiquent que l'efficacité de l'imatinib n'est pas connue chez les patients atteints de GIST métastatiques portant une déficience de SDH. Par conséquent, ils recommandent de traiter ces patients par d'autres ITK : le sunitinib et le regorafenib [III-B]. Dans ce document, à nouveau, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires, le besoin de les renouveler (ni la périodicité, le cas échéant), la recherche de mutations secondaires dans la prise en charge des GIST, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides.	

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
Espagne ; GEIS ; Serrano <i>et al.</i> , 2023 (30)				
5	RBP relative à la prise en charge des GIST	Méthode d'élaboration basée sur le niveau de preuves scientifiques et les avis d'experts. Les scores des RBP en niveaux de preuves sont supposés dépendre des preuves scientifiques ainsi que des avis d'experts. La méthode d'élaboration des recommandations et d'attribution des scores n'est pas décrite. LoE/GoR ; preuves scientifiques basées sur la littérature scientifique et avis d'experts ; méthode de recherche et sélection documentaire non décrite	Les principales recommandations du GEIS en lien avec l'évaluation sont présentées ci-après : – Une biopsie préopératoire n'est pas recommandée lorsque les GIST semblent résécables. A l'inverse, une biopsie (tissulaire) est recommandée en cas de doute diagnostique et/ou dans le cas de tumeurs localement avancées nécessitant l'instauration d'un traitement préopératoire (néoadjuvant). Dans les tumeurs localisées, la technique de biopsie recommandée en premier lieu est la biopsie par écho endoscopie. Seulement si cette technique n'est pas réalisable, une biopsie percutanée guidée par tomодensitométrie (CT-scan) peut être envisagée en prenant garde à éviter toute rupture et dissémination de la tumeur. La biopsie est préférable à l'aspiration à l'aiguille fine. Dans le cas de tumeurs métastatiques accessibles, une biopsie guidée par tomодensitométrie ou échographie peut être préférable pour atteindre la tumeur primitive. – La recherche systématique d'altérations moléculaires est recommandée pour toutes les GIST au moment du diagnostic, étant donné sa valeur thérapeutique (prédictive), pronostique et en confirmation du diagnostic des tumeurs dont les marqueurs histologiques KIT/CD117 et DOG-1 sont négatifs [II-A]. – La centralisation des analyses mutationnelles dans des laboratoires faisant l'objet d'assurance qualité externalisée et ayant une expertise dans les GIST est recommandée [IV-C]. – Le séquençage d'un panel de gènes comprenant les NTRK, BRAF et NF1 par NGS est recommandé pour les GIST sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA et sans déficience de SDH [III-A]. Toutefois, il est précisé que les tumeurs portant un réarrangement de NTRK sont très rares. Compte tenu du fort taux de faux-positifs observés pour la détection de fusions de NTRK par NGS, les auteurs précisent que la recherche de ces altérations moléculaires par NGS n'est pas recommandée en routine (aucun grade de recommandation n'est renseigné ici).	1 - Altérations moléculaires ciblées : mutations de KIT et PDGFRA. Finalité : pronostique et thérapeutique (prédictive), ainsi qu'en confirmation du diagnostic. En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA : autres biomarqueurs tels que NF1, BRAF et NTRK. Finalité pour la recherche d'altérations de NTRK : thérapeutique, NTRK est décrit comme une cible actionnable par une thérapie ciblée. Finalité pour BRAF et NF1 : diagnostique et/ou recherche ?). La recherche d'altérations moléculaires est recommandée dès lors que l'instauration d'un traitement médicamenteux est envisagée (II-A). 2 - Recherche de mutations de KIT et PDGFRA : il n'est pas précisé par quelle technique cette recherche d'altérations moléculaires devrait être effectuée. L'utilisation du NGS est recommandée explicitement chez les patients atteints de GIST sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA (KIT/PDGFRA WT GIST) sans déficience de SDH (III-A).

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
			– Le prélèvement de tissus frais ou la conservation de tissus congelés sont encouragés afin de pouvoir identifier de nouveaux mécanismes moléculaires chez les patients à des stades ultérieurs de la maladie et dans leur propre intérêt, bien qu'avec un grade de recommandation assez bas [V-C]. Les recommandations suivantes désignent la valeur pronostique et thérapeutique (prédictive de la réponse à un traitement) que les auteurs associent à la recherche d'altérations moléculaires : – Un traitement adjuvant par imatinib est fortement recommandé chez les patients atteints de GIST localisées portant des mutations de KIT ou PDGFRA les prédisposant à un haut risque de récurrence [I-A]. Le traitement par imatinib est considéré comme optionnel chez les patients atteints de GIST localisées portant des mutations sur l'exon 9 de KIT [IV-C]. – La caractérisation moléculaire du statut mutationnel de KIT et de PDGFRA est obligatoire avant l'instauration d'un traitement adjuvant chez les patients atteints de GIST localisées [II-A]. – Le génotypage est obligatoire, de même pour le traitement des patients atteints de GIST métastatiques [II-A]. – Le traitement par double dose d'imatinib (soit 400 mg deux fois par jour, au lieu de la dose standard établie à 400 mg une fois par jour) est recommandé pour les patients atteints de GIST métastatique portant une mutation de l'exon 9 de KIT [II-A]. – Les auteurs se déclarent incertains concernant le traitement par imatinib des patients atteints de GIST métastatiques sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA [IV-C]. – L'avapritinib est recommandé dès la première ligne de traitement des patients atteints de GIST métastatiques portant une mutation D842V de PDGFRA [III-A]. En outre, aucun élément ne précise le besoin éventuel de renouveler les tests de biologie moléculaire (ni la périodicité, le cas échéant), la recherche de mutations secondaires dans la prise en charge des GIST, ni la possibilité de recourir à des biopsies liquides.	

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
Royaume-Uni ; <i>British Sarcoma Group</i> ; Judson et al., 2017 (31)				
6	RBP relative à la prise en charge des GIST	Méthode d'élaboration basée sur le niveau de preuves scientifiques et les avis d'experts. Les scores des RBP en niveaux de preuves sont supposés dépendre des preuves scientifiques ainsi que des avis d'experts. La méthode est bien décrite. LoE/GoR ; preuves scientifiques basées sur la littérature scientifique et avis d'experts ; méthode de recherche et sélection documentaire non décrite. À noter toutefois que peu ou pas de grade n'est associé à la recommandation portant sur la recherche d'altérations moléculaires	Les principales recommandations en lien avec cette évaluation sont les suivantes : – Les lésions de diamètre supérieur à 2 cm peuvent être diagnostiquées par biopsie à l'aiguille guidée par écho-endoscopie, tout particulièrement les tumeurs situées dans l'estomac. En cas de nécessité d'instaurer un traitement néoadjuvant préopératoire, une biopsie percutanée peut être envisagée seulement lorsque la biopsie guidée par écho endoscopie n'est pas réalisable. – La recherche d'altérations moléculaires est effectuée en cas d'éventuel besoin de confirmation du diagnostic, et avec une finalité thérapeutique et pronostique (bien qu'aucune classification pronostique n'ait pu être établie, d'après les auteurs). – Il est recommandé que cette recherche d'altérations moléculaires soit effectuée de manière centralisée dans des centres spécialisés dans la prise en charge des GIST et dont l'expertise est avérée par un organisme externe. – Au cours de la prise en charge des GIST, la recherche d'altérations moléculaires est recommandée au moment du diagnostic, notamment en situation préopératoire, afin de pouvoir décider de la juste instauration d'un traitement médicamenteux. À noter la possible exception des GIST non-rectales de taille inférieure à 2 cm. – En cas de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA : la recherche d'altérations de BRAF et NF1 est recommandée avec une finalité thérapeutique, car des traitements sont disponibles au Royaume-Uni, selon les auteurs (bien qu'il ne soit cependant pas spécifié si ces traitements sont autorisés ou remboursés, ou si cette recherche d'altérations aurait lieu dans le cadre de la recherche). Aucune précision n'est donnée quant à la technique de biologie moléculaire par laquelle la recherche d'altérations moléculaires devrait être conduite, selon la société savante. En outre, la recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK n'est pas mentionnée dans le document.	1 - Altérations moléculaires ciblées : KIT et PDGFRA. Finalité : confirmation du diagnostic, pronostique et thérapeutique. En cas de GIST sans mutation de KIT et PDGFRA : autres biomarqueurs : NF1 et BRAF : finalité : thérapeutique. BRAF est décrit comme une cible actionnable. À noter qu'aucune mention de NTRK ne figure dans la RBP. La recherche d'altérations moléculaires est fortement recommandée (sans grade de recommandation) dans les GIST, à l'exception possible des GIST non-rectales de taille < 2 cm, au moment du diagnostic, dès lors qu'un traitement médicamenteux est envisagé, notamment en situation préopératoire. En cas de GIST sans mutation de KIT/PDGFRA : la recherche d'altérations de BRAF et NF1 est recommandée. 2 - Aucune mention ni précision de la technique de biologie moléculaire par laquelle la recherche d'altérations moléculaires devrait être conduite, selon la société savante.

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
			Les recommandations suivantes désignent la valeur pronostique et thérapeutique (prédictive de la réponse à un traitement) que les auteurs associent à la recherche d'altérations moléculaires : – L'analyse mutationnelle des GIST est obligatoire, certaines catégories de GIST n'étant que peu ou pas sensibles au traitement par imatinib (par exemple, les GIST portant la mutation D842V du gène PDGFRA). – L'analyse mutationnelle est critique pour décider de l'instauration d'un traitement adjuvant. Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement adjuvant chez les patients atteints de GIST portant la mutation D842V du gène PDGFRA, compte tenu de leur manque de sensibilité à l'imatinib [IV - A]. – Dans le cas où un traitement par imatinib est envisagé en situation préopératoire, l'analyse mutationnelle est obligatoire avant l'instauration du traitement par imatinib. – Il n'est pas recommandé de traiter tous les patients résistants à l'imatinib par du sunitinib : les patients atteints de GIST portant une mutation secondaire de KIT touchant la boucle d'activation de la protéine KIT, ainsi que les patients atteints de GIST portant une mutation D842V de l'exon 18 du gène PDGFRA résistants à l'imatinib ne devraient pas recevoir de sunitinib car ils y sont également résistants. – Les données suggèrent de traiter les patients atteints de GIST portant une mutation de l'exon 9 du gène KIT par une dose plus élevée d'imatinib. Toutefois, le NICE ne recommande pas cette pratique à la date de publication de ce document.	
Chine ; Chinese society of clinical oncology (CSCO) ; Li et al., 2017 (32)				
7	RBP relative à la prise en charge des GIST	Élaboration par un groupe d'experts listés. Pas de méthodologie décrite concernant la recherche documentaire et pas de classification / score des recommandations.	Les principales recommandations en lien avec cette évaluation sont les suivantes : – En soins courants, est recommandé de conduire la recherche d'altérations moléculaires primaires par la PCR et des techniques dites « directes » dans trois situations : • dès lors que la question de traiter la tumeur par un traitement médicamenteux se pose (y compris dans un contexte préopératoire) ;	1 - Altérations moléculaires ciblées : KIT (recherche de mutations primaires : au moins les exons : 9, 11, 13, et 17 ; recherche des mutations secondaires : exons 14 et 18) et PDGFRA (recherche de mutations primaires : au moins les exons 12 et 18). Finalité : thérapeutique, et en confirmation du diagnostic dans de rares cas. La

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
		Avis d'experts, méthode de recherche et sélection documentaire non décrite.	• pour identifier les GIST sauvages (sans mutation de KIT et PDGFRA) ; • lorsqu'une résistance secondaire à un traitement est détectée. En conclusion : – la recherche d'altérations moléculaires est quasi systématiquement effectuée au moment du diagnostic de GIST ainsi que dans le cas de l'apparition de mutations secondaires de résistance au traitement. Le NGS n'est pas recommandé pour ces tests dans le cadre du soin courant. – La recherche mutationnelle devrait porter au moins sur les altérations moléculaires suivantes : KIT (au moins les exons 9, 11, 13 et 17) et PDGFRA (au moins les exons 12 et 18). – Le NGS n'est pas recommandé en routine mais dans un contexte de recherche exploratoire. Les techniques de biologie moléculaire recommandées pour la prise en charge des GIST en routine sont la PCR ou les techniques de séquençage dites « directes ». – Dans le cas de GIST sauvages sans mutation de KIT et PDGFRA pour lesquelles l'immunohistochimie de SHD-B est positive (donc hors GIST SDH-déficientes), les altérations moléculaires de NF1, KRAS/NRAS et BRAF peuvent être recherchées (mais pas de recherche recommandée en routine pour ces altérations). – L'apparition de mutations secondaires est à rechercher lorsqu'une résistance au traitement est établie (mêmes altérations moléculaires que lors de la recherche initiale, et en complément : les exons 14 et 18 de KIT). Pour cette recherche moléculaire, le NGS n'est à utiliser que dans un contexte de recherche exploratoire et non en routine. En soin courant, la PCR et des techniques de séquençage dites « directes » sont recommandées, de même que pour les recherches d'altérations moléculaires primaires. – Les biopsies liquides ne sont à envisager que dans un contexte de recherche exploratoire. – En routine, les biopsies (tissulaires) ne sont pas recommandées dans le cas de GIST résécables. Une biopsie ne devrait être effectuée que pour les GIST nécessitant un traitement médicamenteux préopératoire.	recherche de ces altérations moléculaires ciblées doit survenir : 1) lorsque la question d'instaurer ou non un traitement médicamenteux se pose (y compris dans un contexte préopératoire) ; 2) pour identifier les GIST WT (sans mutation de KIT et PDGFRA) ; et 3) lorsqu'une résistance secondaire à un traitement est détectée. En conclusion : la recherche d'altérations moléculaires est quasi systématiquement effectuée au moment du diagnostic de GIST ainsi que dans le cas de l'apparition de mutations secondaires de résistance au traitement. 2 - Le NGS n'est pas recommandé en routine mais dans un contexte de recherche exploratoire. Les techniques de biologie moléculaire recommandées pour la prise en charge des GIST en routine sont la PCR ou les techniques de séquençage directes.

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
			Les recommandations suivantes désignent la valeur thérapeutique (prédictive de la réponse à un traitement) que les auteurs associent à la recherche de mutations primaires et secondaires : – Les GIST portant une mutation de l'exon 11 de KIT sont celles ayant la meilleure réponse au traitement par l'imatinib en première ligne. En seconde ligne de traitement, les patients atteints de GIST portant mutation de l'exon 9 de KIT ou de GIST sauvage sans mutation de KIT et PDGFRA montrent une meilleure survie grâce au traitement par le sunitinib. – En ce qui concerne les mutations secondaires des GIST, les patients portant une mutation de l'exon 13 ou 14 de KIT montrent une meilleure réponse au sunitinib que les patients atteints de GIST portant une mutation sur l'exon 17 ou 18 de KIT. – En troisième ligne de traitement, les patients portant une mutation secondaire de l'exon 17 du gène KIT montrent une bonne réponse au traitement regorafenib, alors que les GIST atteintes de mutation D816V ou D842V de PDGFRA peuvent être résistants à ces trois ITK (imatinib, sunitinib et regorafenib). Dans ce document à nouveau, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires (données comparatives et/ou comparatives entre les différentes techniques).	
Etats-Unis ; American society of clinical oncology (ASCO) ; Chakravarty et al., 2022 (33)				
8	RBP relative à la recherche d'altérations moléculaires somatiques dans les tumeurs avancées ou métastatiques	Méthode d'élaboration basée sur les avis d'experts (et sur les preuves scientifiques bien que celles-ci ne soient pas détaillées). La force des RBP (forte, modérée ou faible) dépend des avis d'experts. La méthode d'attribution des scores des recommandations est décrite	Les principales recommandations en lien avec cette évaluation sont les suivantes : – De manière générale, pour les tumeurs avancées ou métastatiques, la technique du NGS pour la recherche d'altérations moléculaires est recommandée lorsque plus d'une altération moléculaire est à rechercher (recommandation ne portant pas sur les GIST spécifiquement). – Sont à rechercher avec une finalité thérapeutique spécifiquement pour les GIST, en lien avec une thérapie approuvée par la <i>Food and drug administration</i> (FDA), les altérations moléculaires ciblées suivantes : • PDGFRA exon 18 (thérapie liée : avapritinib) ;	1 - Altérations moléculaires ciblées : spécifiquement pour les GIST : KIT exons (11, 9, 13, 14 et 17) ; PDGFRA exon 18 et pour les tumeurs solides en général : fusions de NTRK1/2/3. Seule la finalité thérapeutique est considérée dans cette publication. 2 - Recommandation d'utiliser le NGS pour la recherche d'altérations moléculaires lorsque plus d'une altération est à rechercher (ce qui semble être le cas des GIST).

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
		mais pas la méthode de recherche documentaire. <i>Strength of recommendation (weak / medium / strong)</i> ; preuves scientifiques basées sur les avis d'experts (et la littérature scientifique, quoique selon des critères non précisés) ; méthode de recherche et sélection documentaire non décrite	• KIT (non liée à une thérapie mais altération caractéristique des GIST) exons 9, 11, 13, 14 et 17 (thérapies approuvées par la FDA dans l'ordre des indications : imatinib, sunitinib, regorafenib et ripretinib). – Sont à rechercher avec une finalité thérapeutique dans des indications agnostiques (c'est-à-dire pouvant toucher toutes les tumeurs solides), en lien avec une thérapie approuvée par la <i>Food and drug administration</i> (FDA), les altérations moléculaires suivantes : • Fusions de NTRK1/2/3 (thérapies liées : entrectinib, larotrectinib) ; • MSI-H, TMB-H³ (thérapie liée : pembrolizumab), qui toutefois ne semblent pas être observées dans les GIST. Dans ce document à nouveau, aucun élément ne précise la fiabilité des tests de recherche d'altérations moléculaires (données comparatives et/ou comparatives entre les différentes techniques).	
Singapour ; Lim et al., 2022 (34)				
9	RBP relative à la recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK dans les tumeurs pouvant présenter des fusions de NTRK	Consensus d'experts. La méthode d'élaboration des RBP n'est pas davantage renseignée. Niveau de preuve non renseigné	– Dans le cas de GIST localement avancée ou métastatique portant les altérations moléculaires suivantes : KIT, PDGFRA, SDH, NF1 ou BRAF, la recherche des fusions de NTRK n'est pas recommandée en routine chez les adultes. – Les GIST localement avancées ou métastatiques sauvages sans altération de KIT et PDGFRA sont considérées comme des sarcomes avec une faible fréquence de fusion de NTRK. Le test initial de recherche des fusions de NTRK à privilégier, selon la RBP, est l'immunohistochimie. En cas de test positif accompagné de différenciation de type neurale ou myogénique, le résultat du test par IHC doit être interprété avec prudence, compte tenu du haut nombre de faux positifs détectés, auquel cas, un test de confirmation par NGS est recommandé. En cas de test négatif, une confirmation du résultat du test initial n'est pas recommandée. – Le test de confirmation recommandé est le NGS, mais la FISH ou la RT-PCR peuvent être utilisées en cas d'impossibilité d'utiliser du NGS.	NA

³ MSI-H : *Microsatellite instability-high* ; TMB-H : *Tumor mutational burden-high*.

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des RBP et niveau de preuve	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
			– Dans le cas de sarcomes pédiatriques (y compris les GIST pédiatriques), la recherche des fusions de NTRK par NGS est recommandée. En cas d'impossibilité d'utiliser du NGS, la FISH ou la RT-PCR peuvent être utilisées.	
International ; World Sarcoma Network ; Demetri et al., 2020 (35)				
10	RBP relative à la recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK dans les sarcomes (y compris les GIST)	Consensus d'experts. La méthode d'élaboration des RBP n'est pas davantage renseignée. Niveau de preuve non renseignée	Recommandations gradées selon trois niveaux de priorité pour la recherche d'altérations de NTRK, à savoir : [+++], [++] et [+]. – Pour les tumeurs localisées : la recherche de fusion de NTRK en routine n'est pas recommandée. – Pour les GIST localement avancées et non-résécables ou métastatiques présentant les altérations moléculaires suivantes : KIT, PDGFRA, SDH, NF1 ou BRAF la recherche de fusions de NTRK est recommandée avec un grade [+] à des fins de recherches uniquement. – Pour les GIST localement avancées et non-résécables ou métastatiques sauvages ; la recherche de fusions de NTRK est recommandée avec un grade [++] par immunohistochimie Pan-TRK. Si l'IHC est positive, une confirmation du statut de NTRK est recommandée par NGS. Si l'IHC est négative, aucun test supplémentaire n'est recommandé.	NA

AMM : autorisation de mise sur le marché ; EMA : Agence européenne du médicament (pour *European medicines agency*) ; FDA : agence américaine *Food and drug administration* ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales (pour *gastrointestinal stromal tumors*) ; GoR : grade de la recommandation (pour *grade of recommendation*) ; IHC : immunohistochimie ; LoE : niveau de preuve (pour *level of evidence*) ; MAJ : mise à jour ; NGS : séquençage haut débit (pour *next-generation sequencing*) ; NA : non applicable ; PCR : réaction de polymérase en chaîne (pour *polymerase reaction chain*) ; PDGFRA : récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes ; RBP : recommandation de bonnes pratiques professionnelles ; SDH : succinate déshydrogénase ; WT : sauvage (pour *wild type*).

Annexe 10. Classification ESCAT de l'ESMO

Tableau 9 : Classification ESCAT de l'ESMO, d'après Mateo *et al.*, 2018 (19)

Figure réalisée d'après Mateo *et al.*, 2018 (19). La classification ESCAT permet de hiérarchiser les altérations moléculaires sur la base des preuves disponibles, selon leur valeur en tant que cibles cliniques.

Tier	Niveau de preuve requis
I	Altérations pour lesquelles des médicaments ciblés ont fait leur preuve et ont démontré un bénéfice clinique
	I-A : études prospectives randomisées
	I-B : études prospectives non randomisées
	I-C : études « panier »
II	Altérations susceptibles de bénéficier d'un médicament ciblé, mais pour lesquelles des données supplémentaires sont nécessaires
	II-A : études rétrospectives
	II-B : études prospectives
III	Altérations pour lesquelles un bénéfice clinique a été démontré :
	III-A : dans d'autres types de tumeurs
	III-B : pour des cibles moléculaires similaires
IV	Altérations pour lesquelles il existe des preuves précliniques du bénéfice des thérapies ciblées :
	IV-A : dans des modèles <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>
	IV-B : <i>in silico</i>
V	Altérations pour lesquelles des médicaments ciblés entraînent une réponse, mais sans bénéfice clinique et pour lesquelles des combinaisons peuvent être envisagées
X	Altérations pour lesquelles il n'existe pas de preuve clinique ou préclinique quant à leur utilité en tant que cible thérapeutique

ESMO : *European society for medical oncology* ; ESCAT : *ESMO scale for clinical actionnability for molecular targets*.

Annexe 11. Présentation des bases de données des classifications des variants somatiques en oncologie analysées

Tableau 10 : Synthèse des résultats issus des bases de données des classifications des variants somatiques en oncologie analysées (recherche portant sur les GIST)

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des bases de données et niveau de preuves	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
Etats-Unis ; Base de données OncoKB™ (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (36)				
1	OncoKB™ est un système de classification des altérations moléculaires / biomarqueurs en lien avec les thérapies ciblées associées. Le niveau de preuve est attribué en fonction de la valeur pronostique et prédictive de la thérapie, ainsi que de l'AMM de la FDA. Cette base de données renseigne les altérations moléculaires, les variants, les cancers concernés, les thérapies ciblées et les finalités cliniques pour chaque cas de figure. Ces données sont disponibles en accès libre sur Internet et la base est alimentée de manière continue selon les données de la FDA, les recommandations du NCCN, les avis d'experts et la littérature médicale. À noter que les finalités thérapeutiques mais aussi pronostiques et diagnostiques sont renseignées dans cette BDD.	Des conservateurs (« <i>curators</i> ») employés d'OncoKB et supervisés par 22 experts du MSKCC (<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>) membres du Comité d'annotation de génomique clinique (CGAC) mettent à jour la base de données en temps réel. Niveau de preuve selon les données de la FDA, les recommandations du NCCN, les avis d'experts et la littérature médicale	Les altérations moléculaires en lien avec des thérapies ciblées identifiées comme portant le niveau 1 dans le traitement des GIST sont : – les mutations oncogéniques du gène KIT actionnables par l'imatinib, le sunitinib, le regorafenib et le ripretinib ; – des altérations de l'exon 18 du gène PDGFRA actionnables par l'avapritinib. Les altérations moléculaires portant le niveau 1 dans le traitement de toutes les tumeurs solides sont : – les fusions de NTRK1/2/3 actionnables par les thérapies ciblées entrectinib et larotrectinib ; – l'altération V600E de BRAF actionnable par la combinaison de thérapies ciblées dabrafenib + trametinib ; – d'autres biomarqueurs : MSI-H et TMB-H actionnables par la thérapie ciblée pembrolizumab ; – les fusions du gène RET actionnables par la thérapie ciblée selpercatinib. Les altérations moléculaires portant le niveau R1 de résistance à un traitement sont : – l'altération D842V de PDGFRA conférant une résistance à un traitement par imatinib dans les GIST ; – certaines altérations moléculaires de NTRK1 (G595R) et NTRK 3 (F617L, G623R et G696A) conférant une résistance au larotrectinib dans toutes les tumeurs solides.	1 - Altérations moléculaires : finalité thérapeutique de niveau 1 : KIT, PDGFRA (spécifiques des GIST) et NTRK (toutes les tumeurs solides). Résistance thérapeutique : mutation D842V de PDGFRA (imatinib, GIST) ; des altérations moléculaires de NTRK 1 (G595R) et NTRK 3 (F617L, G623R et G696A) (larotrectinib, toutes les tumeurs solides). 2 - NA.

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des bases de données et niveau de preuves	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
Australie ; TOPOGRAPH : Therapy Oriented Precision Oncology Guidelines for Recommending Anticancer Pharmaceuticals (37)				
2	TOPOGRAPH est un système de classification des thérapies ciblées en lien avec des biomarqueurs et des types de cancers, suivant leur accessibilité (en accord avec la réglementation nationale australienne), leur efficacité et leur activité de supprimeur de tumeur (ou leur absence). Son objectif est de fournir un recueil clinique d'aide à la décision aux oncologues afin de faciliter la prise en charge des patients atteints de tumeurs avancées ou métastatiques ou d'hémopathies malignes. Ces données sont disponibles en accès libre sur Internet et la base de données est alimentée de manière continue selon les données de la TGA (agence australienne) et du PBS (programme australien), de la FDA, de l'EMA, mais aussi selon les recommandations du NCCN, les avis d'experts et la littérature médicale. À noter que seules les finalités thérapeutiques sont renseignées dans cette base de données.	Élaboration par un groupe d'experts listés. La méthodologie de recherche documentaire est décrite. Niveau de preuve : classification des recommandations par Tiers selon les données de la TGA, du PBS, de la FDA, de l'EMA, les recommandations du NCCN, la base de données OncoKB™, les avis d'experts et la littérature médicale.	Recherche par type de cancer « Gastrointestinal stromal tumour » : Les altérations moléculaires en lien avec des thérapies ciblées identifiées comme faisant partie du Tier 1 dans le traitement des GIST sont : – l'expression de la protéine KIT actionnable par les thérapies ciblées imatinib et sunitinib. Les altérations moléculaires en lien avec des thérapies ciblées identifiées comme faisant partie du Tier 1B dans le traitement des GIST sont : – L'expression de la protéine KIT actionnable par la thérapie ciblée regorafenib [NB : les commentaires et le niveau de classification (ici 1B) semblent discordants. En effet, il est indiqué dans les commentaires que le regorafenib est approuvé par la TGA et remboursé selon la liste du PBS, malgré un niveau de classification 1B.] – Les mutations oncogéniques de KIT actionnables par la thérapie ciblée ripretinib (autorisé après traitement préalable par au moins trois ITK). – Les mutations oncogéniques de PDGFRA actionnables par la thérapie ciblée ripretinib. Recherche par type de cancer « Solid tumours » : – Les fusions et diverses mutations des gènes NTRK1/2/3 font partie du Tier 1 pour le traitement de toutes les tumeurs solides par le larotrectinib mais le traitement n'est remboursé que pour les tumeurs pédiatriques solides et certains carcinomes sécrétoires chez l'adulte). – MSI-H et dMMR actionnables par le pembrolizumab (autorisation temporaire de la TGA) : Tier 1B.	1 - Altérations moléculaires à finalité thérapeutique : spécifiques des GIST : KIT (Tier 1 avec imatinib et sunitinib, Tier 1B avec regorafenib et ripretinib), PDGFRA (Tier 1B avec ripretinib) et NTRK (Tier 1 avec le larotrectinib pour toutes les tumeurs solides mais remboursement uniquement pour les tumeurs pédiatriques solides ; Tier 1B avec l'entrectinib) et MSI-H et dMMR (Tier 1B avec le pembrolizumab). 2 - NA

Réf.	Objectif(s)*	Méthode générale d'élaboration des bases de données et niveau de preuves	Éléments apportés relatifs à la recherche d'altérations moléculaires et au NGS	Réponses aux questions (1) et (2) de l'évaluation
			– Fusions et diverses mutations de NTRK1/2/3 actionnables par l'entrectinib : Tier 1B.	

dMMR : *Mismatch repair deficiency* ; GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales (pour *gastrointestinal stromal tumors*) ; GoR : grade de la recommandation (pour *grade of recommendation*) ; IHC : immunohistochimie ; LoE : niveau de preuve (pour *level of evidence*) ; MSI-H : *Microsatellite instability-high* ; NA : non applicable ; NGS : séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*) ; PBS : programme australien *Pharmaceutical benefits scheme* ; PDGFRA : récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes ; SDH : succinate déshydrogénase ; TGA : agence australienne *Therapeutic goods administration* ; TMB-H : *Tumor mutational burden-high*.

Annexe 12. Réponses des parties prenantes

Conseil national professionnel de biologie médicale



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

23T820 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro-intestinales

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has_seap.secretariat@has-sante.fr

Expert 1

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Commentaires/Précisons :

L'expert du CNP de BM valide le choix des cibles à évaluer mais souhaite que le statut mutationnel des gènes puisse être établi par NGS et que la recherche de fusion puisse être faite également par NGS (RNA Seq).

Expert 2

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui

☒ Non

Commentaires/Précisons :

1 Je suis en accord avec le choix des cibles à évaluer au diagnostic : Statut mutationnel des gènes KIT/PDGFRa et recherche des fusions des gènes NTRK1/2/3

2 En revanche, je ne suis pas d'accord avec les options techniques proposées. En 2024, proposer une évaluation du statut mutationnel somatique par le séquençage sanger alors que les limites de détection, difficilement en deçà de 20%, sont parfaitement connues. J'en veux pour preuve le poster du programme d'EEQ GEN&Tiss présenté cette année aux assises de génétique (séance communication affiché du mercredi 10 janvier 2024) présentant l'évolution de la sensibilité de la recherche somatique des variants via le switch progressif des laboratoires vers le séquençage haut débit (P277 Gen&Tiss : dix années d'évaluation nationale de la qualité en génétique somatique des tumeurs sur tissu fixé et inclus en paraffine. Etienne ROULEAU et al).

L'autre proposition pour laquelle je ne suis pas d'accord est la possible utilisation d'une technique ciblée pour l'évaluation du statut mutationnel de KIT et de PDGFRa : Alors que le rapport mentionne la diversité des altérations possiblement retrouvées avec 150 altérations décrites en 2013 (JF.Emile et al ; Med Sci (Paris) 2013 ; 29 : 630–636), la liste est, en 2024, plus longue et les altérations sont représentées par des substitutions/délétions/insertions/duplications ou encore une combinaison de ces altérations dans les exons 9 ;11 ;13 et 17 de KIT et 12 ;14 et 18 de PDGFRa. Seule une technique telle que le séquençage haut débit (NGS) peut permettre de rechercher l'ensemble de ces altérations. L'utilisation d'une thérapie ciblée est soumise à la présence

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels

5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

has_seap.secretariat@has-sante.fr

- d'une ou plusieurs de ces altérations retrouvées dans 85% des GIST selon les articles du rapport. C'est pourquoi, toute perte d'exhaustivité se traduit forcément par une perte de chance pour les patients dont l'analyse de la tumeur pourrait être rendu négative à tort lors de la recherche d'altération par une technique ciblée.
- 3 Aucune mention n'est faite du rôle d'adaptation de la posologie en fonction du type d'altération sur KIT : doublement de la posologie usuelle de 400mg d'Imatinib lors de la mise en évidence d'un variant de type duplication dans l'exon 9.
 - 4 Pour la recherche de fusion de NTRK, la recherche par RNAseq présente les meilleures spécificité et sensibilité c'est pourquoi elle est préconisée par le laboratoire qui commercialise l'Entrectinib pour éviter les faux positifs par la technique FISH. L'Ac anti NTRK ayant, selon les anapaths, la meilleure spécificité en IHC (ref du clone EPR17341) n'est pas d'une lecture aisée et est le plus cher du marché ce qui rend le schéma de testing difficilement réalisable au vu de l'élargissement de l'accès aux techniques de RNAseq en France. La technique de RNAseq permet d'ailleurs d'obtenir l'information très importante du partenaire moléculaire impliqué dans la fusion (dans les techniques par IHC et FISH, celui-ci reste une inconnue), elle pourrait devenir, dans un avenir proche, une information importante pour la réponse au traitement ou le choix de la molécule car d'autres inhibiteurs sont en développement.
 - 5 La restriction de la recherche des fusions NTRK aux cas pédiatriques non KIT ou PDGFRA me semble étonnant alors que l'AMM du représentant actuel de cette classe inclut les cas adultes.

Expert 3

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ☒ Non

Ce rapport propose la réalisation de l'analyse des gènes KIT, PDGFRA et NTRK (sans précision entre NTRK1, NTRK2 et NTRK3) dans la prise en charge des GIST localisées à risque intermédiaire à élevé de récurrence, localement avancées ou métastatiques.

- Pour la recherche des mutations de KIT et PDGFRA, une analyse par NGS ou par séquençage Sanger est proposée.
- La recherche des fusions des gènes NTRK est proposée uniquement dans un contexte pédiatrique. Il est proposé soit une approche séquentielle, par immunohistochimie pan-Trk suivie d'une confirmation par NGS en cas de positivité, par NGS seul d'emblée, ou à défaut par FISH ou par RT-PCR.

Remarques concernant le contenu du rapport :

- Il semble capital de distinguer le séquençage NGS sur ADN (DNAseq) du séquençage NGS sur ARN (RNAseq). Il s'agit de deux analyses bien distinctes qui, bien qu'elles s'appuient sur une technologie commune, nécessitent à l'heure actuelle des prélèvements distincts, des méthodes préanalytiques et analytiques spécifiques, et ne permettent d'explorer chacune qu'une partie des biomarqueurs d'intérêt thérapeutique cités dans ce rapport : le DNAseq est adapté à la détection des mutations (KIT, PDGFRA) tandis que le RNAseq est principalement adapté à la détection des fusions géniques (NTRK1/2/3). Dans ce contexte, **il apparaît capital que ces deux analyses distinctes fassent également l'objet de cotations distinctes, et non d'une cotation commune.**
- Les GIST sont porteuses d'une mutation du gène KIT dans 75% des cas. Le principal intérêt de la caractérisation moléculaire des mutations de KIT – non évoqué dans ce rapport – est de **conditionner la posologie de l'imatinib en première ligne de traitement des GIST métastatiques [1] :**

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
has_seap.secretariat@has-sante.fr

- Les GIST porteuses d'une mutation de l'exon 9 du gène KIT sont habituellement moins sensibles à l'imatinib : une posologie de 800 mg/j est recommandée dans cette situation ;
- Les GIST porteuses d'une mutation p.D842V de PDGFRA sont résistantes à l'imatinib, et doivent être traitées par avapritinib ;
- Dans les autres cas, une posologie de 400 mg/j d'imatinib est recommandée en première ligne

Il existe donc un intérêt thérapeutique réel au génotypage de KIT au stade métastatique, contrairement à ce que le rapport indique. L'imatinib est également indiqué en traitement adjuvant des GIST opérables, néanmoins le bénéfice associé à la même adaptation posologique pour les GIST mutées-KIT exon 9 n'est pas formellement établi dans ce contexte. Au demeurant, le génotypage des GIST opérable reste tout de même indiqué pour la recherche des mutations de PDGFRA, sur la même base thérapeutique que les GIST métastatiques.

- **Le NGS est la méthode d'analyse à privilégier par rapport au séquençage Sanger pour des raisons de sensibilité analytique.** Il s'agit d'un fait clairement établi pour de nombreux cancers [2], bien qu'il n'ait peut-être pas été spécifiquement réévalué pour l'analyse des GIST. La limite de détection du séquençage Sanger est habituellement estimée à environ 20% de fraction allélique : cela signifie que le séquençage Sanger n'a pas une sensibilité suffisante pour détecter les mutations de KIT dans les échantillons de GIST contenant moins de 40% de cellules tumorales (dans l'hypothèse d'un variant clonal hétérozygote, cas le plus fréquent).

Cette faible sensibilité est susceptible d'entraîner un défaut d'identification des mutations tumorales, et d'entraîner une prise en charge inadaptée avec un risque de perte de chance pour le patient. Le NGS, à contrario, possède une limite de détection de l'ordre de 1% de fréquence allélique, permettant l'analyse d'échantillons à faible infiltration tumorale, ainsi que la détection d'éventuels variants sous-clonaux. Les autres analyses ciblées (PCR allèle-spécifique) ne permettent, pour leur part, de détecter uniquement un nombre réduit de mutations, prédéterminé par la conception de l'analyse. Elles ne sont pas adaptées à l'exploration moléculaire des GIST, en raison de la grande variété des mutations de KIT et de PDGFRA pouvant être rencontrées.

Concernant la recherche des fusions des gènes NTRK1/2/3 dans les GIST KIT et PDGFRA WT :

- L'immunohistochimie (IHC) pan-Trk a été suggérée comme test de dépistage des fusions des gènes NTRK1/2/3 : cette analyse ne détecte pas directement ces fusions, mais un niveau d'expression anormalement élevé des protéines de fusion habituellement associé aux fusions. La positivité de l'IHC impose par conséquent une confirmation de la fusion par des analyses moléculaires. Néanmoins, dans une méta-analyse récente, la sensibilité de l'IHC pan-Trk était estimée à 82% seulement : l'IHC omettrait ainsi 18% des fusions de NTRK, et en particulier les fusions de NTRK3 [3]. **Ce défaut de sensibilité semble critique, en particulier dans le contexte pédiatrique dans lequel est envisagé cette recherche.**
- La FISH et les approches de RT-PCR sont des approches spécifiques, et possèdent une bonne sensibilité pour la détection des fusions canoniques. En revanche, elles ne permettent pas la détection de fusions des gènes NTRK1/2/3 impliquant des partenaires de fusion inconnus [4].
- Dans ce contexte, **l'usage du NGS RNAseq semble être la méthode la plus sensible et la plus spécifique pour la détection et la caractérisation des fusions de NTRK1/2/3 dans les GIST pédiatriques KIT et PDGFRA WT [3, 4].**

1. 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;28: 1247-53

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
has.seap.secretariat@has-sante.fr

2. Clinical Application of Targeted Next Generation Sequencing for Colorectal Cancers. Int J Mol Sci. 2016 Dec 16;17(12):2117
3. The sensitivity of pan-TRK immunohistochemistry in solid tumours: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2022 Sep;173:229-237.
4. Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. Cancer Res. 2019 Jul 1;79(13):3163-3168.

Nom de l'organisme :

CNP de Biologie Médicale

Date et Signature :

A Issy lès Moulineaux, le 26-01-24,

Les membres du CA du CNP de Biologie Médicale

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
has.seap.secretariat@has-sante.fr

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

23T820 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro-intestinales

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ☒ Non

Commentaires et précisions à apporter :

- 1) Souligner l'importance de pouvoir faire évoluer rapidement le panel recommandé en fonction de l'avancée des connaissances et de l'évolution des indications.
- 2) La technique par NGS devrait être préférée à celle par Sanger en raison d'une meilleure sensibilité de détection des mutations et d'un temps d'analyse plus court.
- 3) La recherche de l'apparition de mutations sur l'ADNtc peut rapidement devenir une référence pour adapter les traitements ciblés. Page 41 et 42 : les résultats du riprétinib en L2 selon mutations secondaires de KIT en biopsie liquide ne sont pas évoqués dans perspectives page 42 (cf étude ancillaire de l'étude INTRIGUE Bauer et al ASCO GI 2023 J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 36; abstr 397784)) intérêt thérapeutique majeure selon mutation 13/14 ou 17/18 (essai phase III (INSIGHT) en cours et perspective de test compagnon biopsie liquide Guardant 360 ADNtc). La recommandation peut donc être amenée à évoluer rapidement. Cette perspective doit être évoquée. Notamment, il doit être admis qu'une biopsie liquide puisse être faite en cas de GIST localisée non résécable avec biopsie invasive non réalisable ou non contributive
- 4) Remarques de forme :
 - a. page 22 : confusion entre TNCD inter-groupe et SNFGE "La recommandation française issue du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (1) a été élaborée par la société savante Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)".
 - b. Page 42 tableau 10 Colonne stratégie thérapeutique: "avant l'instauration de la 1^{ière} ligne" fait impasse sur traitement adjuvant des formes localisées (important car pas d'imatinib si exon 18 D842V).

Experts participants : Pr Thomas Aparicio (Paris), Pr Olivier Bouché (Reims), Pr Jean François Emile (Boulogne), Dr Vincent Hautefeuille (Amiens), Pr Pierre Laurent Puig (Paris)

Nom de l'organisme : *CNP Hépatogastroentérologie*

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

23T820 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro-intestinales

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Réponse à la première question de l'évaluation : Altérations moléculaires, finalité(s) et place de cette recherche d'altérations moléculaires dans la stratégie thérapeutique

*Recommandations HAS proposée : Recherche d'altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA au moment du diagnostic, qu'elle ait pour but d'en apporter la confirmation, ou qu'elle soit nécessaire à l'instauration d'un traitement médicamenteux ou à la détermination du pronostic de la maladie :

Le CNPath est en accord avec cette recommandation

*Inclusion des altérations moléculaires de BRAF, NF1 et FGFR1 au panel de gènes à rechercher en soin courant pour la prise en charge des GIST, non recommandée par l'HAS compte tenu :

- de la divergence des conclusions issues de la littérature synthétique et des recommandations pour la pratique clinique professionnelles vis-à-vis de ces gènes ;
- des scores ESCAT (de Tier inférieurs au Tier I ou non renseignés) ; et
- de l'absence d'avis favorables de la CT de la HAS pour les thérapies ciblées associées.

Le CNPath reconnaît l'absence d'avis favorables de la CT de la HAS pour les thérapies ciblées associées mais observe que la recherche de ces anomalies ciblées dans une population limitée de patients (ceux sans mutations KIT et PDGFR, soit 15 % des patients avec GIST, donc au maximum 150 patients par an) permet une orientation rapide vers des essais cliniques ou des autorisations compassionnelles via les RCP moléculaires ou RCP de recours sarcomes (qui indiquent quasi-systématiquement la recherche de ces altérations) (SNFGE)

Réponse à la deuxième question de l'évaluation : Place du NGS dans cette recherche mutation-nelle

* L'HAS recommande d'effectuer la recherche des altérations moléculaires des gènes KIT et PDGFRA soit par la technique de séquençage de Sanger, soit par NGS, tel qu'il l'est recommandé par l'ESMO (5).

Le CNPath est d'accord avec cette proposition concernant la place du NGS dans cette recherche.

* L'HAS recommande d'effectuer la recherche d'altérations moléculaires du gène NTRK dans la population pédiatrique atteinte de GIST au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute de préférence par immunohistochimie avec confirmation du résultat par NGS si l'immunohistochimie est positive, ou à défaut par NGS seul, comme le recommande notamment la SNFGE (1), et en accord avec les préconisations des deux recommandations portant spécifiquement sur la recherche d'altérations de NTRK (25, 26). A défaut d'accès au NGS, la confirmation du résultat de l'IHC pourra être effectuée par FISH ou RT-PCR33.

Le CNPath est d'accord avec cette proposition. Même remarque cependant concernant la restriction d'indication à la population pédiatrique et l'exclusion des patients adultes sans mutation KIT et PDGFR.

Autre publication (recommandations) sur la détection des fusions NTRK :

Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, Hechtman JF, Troiani T, López-Rios F, Douillard JY, André F, Reis-Filho JS. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019 Sep 1;30(9):1417-1427. doi: 10.1093/annonc/mdz204. PMID: 31268127.

Perspectives

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
has.seap.secretariat@has-sante.fr

* La composition du panel de gènes par la technique du NGS ciblé pourra être amenée à évoluer en fonction de l'identification de nouvelles données probantes et/ou de la publication de nouveaux avis de la CT de la HAS.

Le CNPath est d'accord avec cette proposition

Remarques complémentaires

* L'utilisation de la biopsie liquide dans la prise en charge des GIST reste préconisée dans un cadre restreint à la recherche, et ne doit pas être effectuée en soins courants. Il est donc recommandé d'effectuer les analyses de biologie moléculaire dont cette évaluation fait l'objet sur des biopsies tissulaires (ou sur pièce opératoire le cas échéant).

* Le renouvellement des analyses de biologie moléculaire (notamment afin de rechercher l'apparition d'éventuelles mutations secondaires de résistance aux ITK) dans le cadre du soin courant n'est pas recommandé dans la prise en charge des GIST.

Le CNPath est d'accord avec ces propositions

Nom de l'organisme :

CNPath

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

23T820 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro-intestinales

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

- En accord avec les décisions concernant PDGFRA et KIT en NGS ; la place du Sanger est plus discutable car de moins en moins réalisés dans les laboratoires de génétique des tumeurs. Pour les fusions NTRK pour les GIST pédiatriques, il est indiqué que l'IHC est plus performante et plus rapide que le NGS. Il faudrait rappeler que le NGS doit être proposés dans les cas atypique et donc pris en charge.

Nom de la structure :

Groupe francophone de cytogénomique oncologique

Date et Signature :

A Villejuif, le 19/01/2024

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

23T820 Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro-intestinales

Fiche à nous retourner par courrier avant le 19 janvier 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has_seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Cf commentaires infra.....
.....

OPINIONS DES PARTIES PRENANTES

Tableau 10. Synthèse des conclusions de l'évaluation

Altérations moléculaires dans le panel de gènes	Finalité(s) de la recherche d'altérations moléculaires	Test de recherche d'altérations moléculaires	Population concernée	Place dans la stratégie thérapeutique
KIT	Confirmation du diagnostic Pronostique Thérapeutique	NGS ou technique ciblée par séquençage de Sanger	Patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de GIST localement avancées ou métastatiques	Au diagnostic, avant l'instauration de la 1 ^{ère} ligne de traitement médicamenteux par thérapie ciblée
PDGFRA	Confirmation du diagnostic Pronostique Thérapeutique	NGS ou technique ciblée par séquençage de Sanger	Patients atteints de GIST localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, de GIST localement avancées ou métastatiques	Au diagnostic, avant l'instauration de la 1 ^{ère} ligne de traitement médicamenteux par thérapie ciblée
NTRK 1-2-3	Thérapeutique	De préférence : technique ciblée IHC avec confirmation par NGS en cas d'IHC positive ; ou à défaut NGS seul. A défaut d'accès au NGS : FISH ou RT-PCR	Patients pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute	Au diagnostic, avant l'instauration de la 1 ^{ère} ligne de traitement médicamenteux par thérapie ciblée

FISH : Hybridation fluorescente *in situ* ; IHC : Immunohistochimie ; NGS : Séquençage haut débit (pour *Next-generation sequencing*) ; RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
has_seap.secretariat@has-sante.fr

Réponse :

Le groupe NETSARC est d'accord avec ces propositions. IL est souligné que la recherche de mutation des gènes SDH-5-9 % des GIST peut être approchée par l'analyse immunohistochimique, qui peut être réalisée chez les patients dont la tumeur ne porte pas de mutations de KIT ni de PDGFRA.

La séquence exacte des mutations de KIT (exon, codon) doit être décrite dans le rapport. La recherche de mutation sur l'ADN tumoral circulant est une option lorsque l'analyse sur la tumeur n'est pas possible.

Les tests NGS doivent être préférés à la technique Sanger.

→ Que pensez-vous de ces propositions ci-dessus en ce qui concerne la technique de recherche des altérations moléculaires du gène NTRK (1-2-3) chez les patients pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute, à savoir :

- de préférence : technique ciblée IHC avec confirmation par NGS en cas d'IHC positive
- à défaut : NGS seul
- à défaut d'accès au NGS : FISH ou RT-PCR ?

→ Avez-vous d'autres remarques ? Merci d'argumenter votre retour.

Commentaires :

La technique IHC est limitée par un taux élevé de faux positifs et négatif. La réduction du coût par cette étape intermédiaire ne paraît pas évidente compte tenu du nombre minimal de patient à tester annuellement (20 ?).

Après confirmation de l'absence de mutations de KIT, PDGFRA, et de la conservation de l'expression de SDH, un test NGS (RNAseq) peut être proposé.

Ce test doit être fait si le médicament ciblé adapté est pris en charge.

La recherche de mutations de BRAF (5 patients par an), ou de NF1 (10-15 patients par an) pourra être discutée dans la mesure où elle peut conduire à une abstention de traitement ou à un choix spécifique.

Nom de l'organisme : NETSARC+

Annexe 13. Remarques de l'Institut national du cancer (INCa)

L'INCa a répondu par courrier du 17 janvier 2024. Ce courrier était en lien avec plusieurs rapports d'évaluation ; seuls les éléments en lien avec la présente évaluation seront rapportés ci-dessous.

« [...] La définition des objectifs en particulier, qui varie au cours du texte, mériterait d'être affichée plus précisément d'emblée : évaluation de la technique, de l'identification des mutations pertinentes... En effet sous l'intitulé générique : « Évaluation de la technique en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie », nous pouvons en fait lire :

[...]

Doc 3 (Tumeurs stromales gastrointestinales) :

. page 7 : « Cette évaluation porte sur l'examen d'un panel de gènes par séquençage haut débit (ou NGS, pour Next Generation sequencing) ciblé dans le cancer du poumon »

. page 14 : « L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt actuel de l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes en oncologie somatique, dans le cadre des soins courants. »

Si la méthodologie relative à l'évaluation est bien définie, les critères qui justifient la décision finale ne sont pas explicités et se comprennent a posteriori. Par ailleurs certaines justifications pourraient être reprises dans tous les documents.

[...]

L'analyse des HTA et de la revue systématique est détaillée pour chaque type de document. Celle des RBP est globale, un peu plus critique.

[...]

Il est au final difficile d'apprécier ce qui a été considéré dans les différentes RBP.

[...]

Doc 3 (tumeurs stromales gastro-intestinales »

Page 22 :

« S'agissant de l'unique recommandation de bonnes pratiques française retenue dans cette analyse, **les opinions d'experts exprimés dans ce document sont celles qui peuvent le mieux s'appliquer au contexte français dans lequel cette évaluation a lieu.** À ce titre, et malgré les limites méthodologiques identifiées, ces recommandations revêtent une importance notoire dans le cadre de cette évaluation »

« qui émergent d'un consensus au niveau européen, **donc applicables directement au contexte français.** »

Page 23 : « De manière évidente, le score ESCAT attribué à chaque biomarqueur en lien avec sa thérapie ciblée associée ainsi que la/les techniques de biologie moléculaire recommandées par l'ESMO **revêtent une importance majeure** dans le cadre de cette évaluation. »

Page 33 : « Ces classifications soulèvent **la nécessité de tenir compte de la réglementation locale française**, au même titre que de la littérature synthétique disponible, pour évaluer quelles altérations moléculaires peuvent être considérées comme pertinentes dans la prise en charge des patients atteints de GIST **dans le contexte français** »

Page 35 : « En conclusion, l'existence d'une thérapie ciblée faisant l'objet d'un avis favorable de la CT de la HAS en lien avec une altération moléculaire constitue l'un des critères décisionnels permettant de définir le panel de gènes à rechercher en soin courant dans la prise en charge des GIST dans la présente évaluation »

À la lecture de ces différents passages, et au-delà des critères classiques (nombre d'essais cliniques considérés dans l'étude, conflits d'intérêts des experts avec les industriels, qualité méthodologique...) il serait peut-être intéressant de préciser en amont des arbitrages de la HAS:

- Les considérations qui doivent être prises en compte pour le choix des gènes à inclure dans le panel (rapport INESSS),
- Les réserves qui seront prises ou non sur les avis des experts,
- L'importance du score ESCAT pour le choix des gènes du panel,
- L'importance de la prise en considération de la réglementation française et de l'application au contexte français,

Ainsi que la nécessité d'un avis favorable de la CT de la HAS pour la thérapie ciblée en lien avec l'altération moléculaire considérée. [...] »

Annexe 14. Recherches complémentaires portant sur le choix de la technique

Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- Medline ;
- Embase.

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 2015 à janvier 2024.

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le Tableau 11 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline et Embase.

Tableau 11 : Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Medline et Embase

Type d'étude / Sujet				Période de recherche
Termes utilisés				
Recherche 1 : Performances diagnostiques NGS / séquençage de Sanger pour les gènes KIT et PDGFRA				
Étape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(NGS) OR TI,AB,IF(next PRE generation PRE sequencing)			Janv. 2015 - janv. 2024
AND				
Étape 2	TI,AB,IF(sanger) OR MJEMB.EXACT("Sanger sequencing")			
AND				
Étape 3	MESH.EXACT(Sensitivity and Specificity) OR EMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MESH.EXACT(Predictive Value of Tests) OR EMB.EXACT.EXPLODE("predictive value") OR MESH.EXACT(False Negative Reactions) OR EMB.EXACT.EXPLODE("false negative result") OR MESH.EXACT(False Positive Reactions) OR EMB.EXACT.EXPLODE("false positive result") OR MESH.EXACT(diagnostics errors) OR EMB.EXACT.EXPLODE("diagnostic error") OR MESH.EXACT(observer variation) OR MESH.EXACT(Reproducibility of Results) OR EMB.EXACT("reproducibility") OR MESH.EXACT(Quality control) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR DTYPE(Evaluation Studies) OR TI,AB,IF(reproducibility) OR TI,AB,IF(reliability) OR TI,AB,IF(reliable) OR TI,AB,IF(specific) OR TI,AB,IF(specificity) OR TI,AB,IF(sensitive) OR TI,AB,IF(sensitivity) OR TI,AB,IF(predictive PRE value) OR TI,AB,IF(prognostic PRE value) OR TI,AB,IF(false negative OR false positive)			
AND				
Étape 4	TI,AB,IF(*KIT OR *PDGFRA*)			
Recherche 2 : Performances diagnostiques NGS / Immunohistochimie pour les gènes NTRK				
Étape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(NGS) OR TI,AB,IF(next PRE generation PRE sequencing)			Janv. 2015 - janv. 2024
AND				

Type d'étude / Sujet		Période de recherche
Termes utilisés		
Étape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("Immunohistochemistry") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("immunohistochemistry") OR TI,AB,IF(immunohistochemistry)	
AND		
Étape 3	MESH.EXACT(Sensitivity and Specificity) OR EMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MESH.EXACT(Predictive Value of Tests) OR EMB.EXACT.EXPLODE("predictive value") OR MESH.EXACT(False Negative Reactions) OR EMB.EXACT.EXPLODE("false negative result") OR MESH.EXACT(False Positive Reactions) OR EMB.EXACT.EXPLODE("false positive result") OR MESH.EXACT(diagnostics errors) OR EMB.EXACT.EXPLODE("diagnostic error") OR MESH.EXACT(observer variation) OR MESH.EXACT(Reproducibility of Results) OR EMB.EXACT("reproducibility") OR MESH.EXACT(Quality control) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR DTYPE(Evaluation Studies) OR TI,AB,IF(reproducibility) OR TI,AB,IF(reliability) OR TI,AB,IF(reliable) OR TI,AB,IF(specific) OR TI,AB,IF(specificity) OR TI,AB,IF(sensitive) OR TI,AB,IF(sensitivity) OR TI,AB,IF(predictive PRE value) OR TI,AB,IF(prognostic PRE value) OR TI,AB,IF(false negative OR false positive)	
AND		
Étape 4	TI,AB,IF(NTRK*)	

Résultats des recherches documentaires dans les bases de données

- La première recherche portant sur les performances diagnostiques du NGS par rapport au séquençage de Sanger pour les gènes KIT et PDGFRA a livré 22 résultats ; aucun en littérature synthétique.
- La deuxième recherche portant sur les performances diagnostiques du NGS par rapport à l'immunohistochimie pour les gènes NTRK1/2/3 a livré 78 résultats, dont un seul en littérature synthétique.

Publications retenues dans le cadre de l'évaluation

➔ Recherche 1 : Performances diagnostiques du NGS par rapport au séquençage de Sanger pour les gènes KIT et PDGFRA

Parmi les résultats de la recherche documentaire systématique, trois publications ont été retenues et dix-neuf ont été considérées hors champ. En complément, les publications identifiées par la cheffe de projet et celles renseignées par les parties prenantes ont été prises en compte et retenues lorsqu'elles apparaissaient pertinentes.

Tableau 12 : Liste des publications retenues dans le cadre de la recherche 1

Publications (études)	Identification via des bases de données / d'autres sources
Giardina <i>et al.</i> , 2018 (39)	Bases de données
Gao <i>et al.</i> , 2016 (40)	Bases de données et les parties prenantes
Unk <i>et al.</i> , 2022 (41)	Bases de données
Astolfi <i>et al.</i> , 2020 (42)	Identifiée dans la publication Unk <i>et al.</i> , 2022 (41)

➔ Recherche 2 : Performances diagnostiques du NGS par rapport à l'immunohistochimie pour le gène NTRK1/2/3

Parmi les résultats de la recherche documentaire systématique, seule une méta-analyse a été identifiée et retenue, s'agissant de littérature synthétique. À noter que cette méta-analyse avait également été fournie par une partie prenante.

En complément, une recommandation professionnelle de l'ESMO a été retenue, identifiée conjointement par les parties prenantes et la cheffe de projet.

Tableau 13 : Liste des publications retenues dans le cadre de la recherche 2

Publications	Type de publications	Identification <i>via</i> des bases de données / d'autres sources
Hondelink <i>et al.</i> , 2022 (43)	MA	Bases de données et les parties prenantes
Marchiò <i>et al.</i> , 2019 (44)	RBP	Autre source : identifiée conjointement par les parties prenantes et la cheffe de projet

MA : méta-analyse ; RBP : recommandation professionnelle de bonnes pratiques.

Références bibliographiques

1. Boonstra PA, Gietema JA, Suurmeijer AJH, Groves MR, de Assis Batista F, Schuurin E, *et al.* Tyrosine kinase inhibitor sensitive PDGFRA mutations in GIST: two cases and review of the literature. *Oncotarget* 2017;8(65):109836-47.
<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.22663>
2. Ding H, Yu X, Yu Y, Lao X, Hang C, Gao K, *et al.* Clinical significance of the molecular heterogeneity of gastrointestinal stromal tumors and related research: a systematic review. *Oncol Rep* 2020;43(3):751-64.
<http://dx.doi.org/10.3892/or.2020.7470>
3. Søreide K. Cancer biology of small gastrointestinal stromal tumors (<2 cm): what is the risk of malignancy? *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1344-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.240>
4. Académie nationale de médecine, Galibert F, Jarry B. Rapport et recommandations sur la mise en œuvre en France des techniques de séquençage de nouvelle génération. Séance du 23 février 2016. *Bull Acad Natle Méd* 2016;200(2):367-77.
5. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
6. Australia and New Zealand Sarcoma Association. Clinical practice guidelines for the management of sarcomas. Melbourne: ANZSA; 2022.
<https://sarcoma.org.au/web/public/pages/sarcoma-guidelines>
7. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Centre du cancer, Institut scientifique de santé publique. Next generation sequencing gene panels for targeted therapy in oncology and haemato-oncology. Brussels: KCE; 2015.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_240_Targeted%20therapy_Scientific%20Report.pdf
8. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31(11):1491-505.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
9. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques. Rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Québec: INESSS; 2022.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Stratification_variants_EC.pdf
10. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Validation analytique de tests cliniques effectués par séquençage de nouvelle génération (SNG) en génétique humaine et en oncologie. Recommandations de bonnes pratiques. Québec: INESSS; 2021.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Validation_SNG_GN.pdf
11. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Rouleau G, Boily G. Séquençage génétique des cancers. Note informative. Québec: INESSS; 2015.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequencage_genetique.pdf
12. Institut national du cancer. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique /validation de méthode. Boulogne-Billancourt: INCA; 2016.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjnhdnLs938AhW7TaQEHSTrCOMQFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F148150%2F1859133%2Ffile%2FValidation%2520de%2520m%25C3%25A9thode%2520ONGS_FR%2520FINAL%2520compil%25C3%25A9.pdf&usq=A0vVaw1xJHjFMMUy2y_ZcXr0sYx
13. National Institute for Health and Care Excellence. Next-generation sequencing panel for solid tumour cancers in children. Medtech innovation briefing. London: NICE; 2018.
<https://www.nice.org.uk/advice/mib133/resources/nextgeneration-n-sequencing-panel-for-solid-tumour-cancers-in-children-pdf-2285963394018757>
14. Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, Lee LS, Park WG, Sauer BG, *et al.* ACG clinical guideline: diagnosis and management of gastrointestinal subepithelial lesions. *AJG* 2023;118(1).
15. Li MM, Cottrell CE, Pullambhatla M, Roy S, Temple-Smolkin RL, Turner SA, *et al.* Assessments of somatic variant classification using the Association for Molecular Pathology/American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines: a report from the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2023;25(2):69-86.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.11.002>
16. Xu L, Zhang M, Xu M. Primary hepatic gastrointestinal stromal tumor with right adrenal gland invasion: a case report and systematic literature review. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(20):e15482.
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015482>
17. Yoon S, Kim M, Hong YS, Kim HS, Kim ST, Kim J, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing and the molecular tumor board for patients with advanced cancer: a report from KSMO and KCSG precision medicine networking group. *Cancer Res Treat* 2022;54(1):1-9.
<http://dx.doi.org/10.4143/crt.2021.1115>
18. Arzoun H, Srinivasan M, Adam M, Thomas SS, Kuta A, Sandoval S. Evaluation of and current trends in the management of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Cureus* 2022;14(7):e26848.
<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.26848>
19. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy263>
20. National Cancer Institute. Childhood gastrointestinal stromal tumors treatment (PDQ®) – Health professional version [En ligne]. Bethesda: NCI; 2023.
https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-gist-treatment-pdq#_2305

21. National Cancer Institute. Gastrointestinal stromal tumors treatment (PDQ®)– Health professional version [En ligne]. Bethesda: NCI; 2023.
<https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/gist-treatment-pdq#top>
22. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes Focus PanelMC (IlluminaMC) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. Québec: INESSS; 2022.
<https://www.INESSS.gc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illumina-mc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>
23. Yan L, Zou L, Zhao W, Wang Y, Liu B, Yao H, *et al.* Clinicopathological significance of c-KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:13718.
<http://dx.doi.org/10.1038/srep13718>
24. Jiang Z, Zhang J, Li Z, Liu Y, Wang D, Han G. A meta-analysis of prognostic value of KIT mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Onco Targets Ther* 2016;9:3387-98.
<http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S101858>
25. Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, *et al.* Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2019;51(9):1223-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2019.07.006>
26. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Thésaurus national de cancérologie digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Chapitre 12. Version 24/07/2022 [En ligne]. Paris: SNFGE; 2022.
<https://www.snfge.org/download/file/fid/4666>
27. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, *et al.* Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(1):20-33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
28. National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal stromal tumors. Version 1.2023. Plymouth Meeting: NCCN; 2023.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf
29. Serrano C, Álvarez R, Carrasco JA, Marquina G, Martínez-García J, Martínez-Marín V, *et al.* SEOM-GEIS clinical guideline for gastrointestinal stromal tumors (2022). *Clin Transl Oncol* 2023.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12094-023-03177-7>
30. Serrano C, Martín-Broto J, Asencio-Pascual JM, López-Guerrero JA, Rubió-Casadevall J, Bagué S, *et al.* 2023 GEIS guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:1-18.
<http://dx.doi.org/10.1177/17588359231192388>
31. Judson I, Bulusu R, Seddon B, Dangoor A, Wong N, Mudan S. UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Clinical sarcoma research* 2017;7:6.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13569-017-0072-8>
32. Li J, Ye Y, Wang J, Zhang B, Qin S, Shi Y, *et al.* Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res* 2017;29(4):281-93.
<http://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01>
33. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, *et al.* Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2022;40(11):1231-58.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.02767>
34. Lim KHT, Kong HL, Chang KTE, Tan DSW, Tan IBH, Mohamad F, *et al.* Recommended testing algorithms for NTRK gene fusions in pediatric and selected adult cancers: Consensus of a Singapore Task Force. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022;18(4):394-403.
<http://dx.doi.org/10.1111/ajco.13727>
35. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehagen B, Bovée J, Boye K, Chacón M, *et al.* Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31(11):1506-17.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2232>
36. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, *et al.* OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precision Oncology* 2017;(1):1-16.
<http://dx.doi.org/10.1200/PO.17.00011>
37. Lin FP, Thavaneswaran S, Grady JP, Ballinger M, Kansara M, Oakes SR, *et al.* Criteria-based curation of a therapy-focused compendium to support treatment recommendations in precision oncology. *NPJ Precis Oncol* 2021;5(1):58.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41698-021-00194-z>
38. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, Sicklick JK, Pollack SM, Agulnik M, *et al.* NCCN Guidelines® insights: gastrointestinal stromal tumors, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(11):1204-14.
<http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0058>
39. Giardina T, Robinson C, Grieco-Iacopetta F, Millward M, Iacopetta B, Spagnolo D, *et al.* Implementation of next generation sequencing technology for somatic mutation detection in routine laboratory practice. *Pathology (Phila)* 2018;50(4):389-401.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.01.005>
40. Gao J, Li J, Li Y, Li Z, Gong J, Wu J, *et al.* Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/ PDGFRA mutations in KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget* 2016;7(21):30241-9.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.7148>
41. Unk M, Bombac A, Jezeršek Novaković B, Stegel V, Šetrajčić Dragoš V, Blatnik O, *et al.* Correlation of treatment outcome in sanger/RT-qPCR KIT/PDGFRA wild-type metastatic gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: A single-center report. *Oncol Rep* 2022;48(3).
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3892/or.2022.8382>
42. Astolfi A, Indio V, Nannini M, Saponara M, Schipani A, De Leo A, *et al.* Targeted Deep Sequencing Uncovers Cryptic KIT Mutations in KIT/PDGFRA/SDH/RAS-P Wild-Type GIST. *Frontiers in oncology* 2020;10:504.
<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00504>
43. Hondelink LM, Schrader AMR, Asri Aghmuni G, Solleveld-Westerink N, Cleton-Jansen A-M, van Egmond D,

et al. The sensitivity of pan-TRK immunohistochemistry in solid tumours: A meta-analysis. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2022;173:229-37.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.030>

44. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, *et al.* ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019;30(9):1417-27.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz204>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

