

# **Epidémiologie moléculaire des tumeurs stromales digestives (GIST) en France et valeur pronostique des mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA***

**Pr J.F. Emile**

## **Résumé**

Introduction : Bien que décrites depuis plus de 20 ans les tumeurs stromales digestives (GIST) étaient jusqu'au début du millénaire largement méconnues. La découverte en 1998 du rôle oncogénique majeur de l'oncogène KIT a profondément modifié le diagnostic et le traitement des patients atteints de GIST. Ces sarcomes sont résistants aux traitements anti-cancéreux conventionnels, et les inhibiteurs des récepteurs tyrosine-kinases (RTK) constituent pour les patients atteints de formes graves (métastase ou tumeurs non résecables) la principale ressource thérapeutique. Des mutations activatrices des gènes codant pour les RTK KIT et PDGFRA sont présentes dans environ 85% des GIST. Leur fréquence et leur nature sont toutefois très variables suivant les publications, avec parfois une association à des localisations, des formes histologiques ou un pronostic particuliers. L'analyse moléculaire des GIST de patients traités avec des inhibiteurs de RTK suggère que la présence et la nature de mutations sont fortement corrélées à la réponse tumorale à ces traitements. Les résultats les plus récents suggèrent que le choix des inhibiteurs des RTK et de leurs posologies devront prochainement être adaptés à la nature des mutations.

Objectifs : Les objectifs de cette étude sont :

- 1) Etablir une épidémiologie moléculaire descriptive des GIST en France.
- 2) Mesurer les corrélations entre la présence et la nature des mutations de *KIT* et *PDGFRA* et l'évolution spontanée ou sous traitement par des inhibiteurs de ces RTK.
- 3) Etablir un contrôle de qualité entre les laboratoires effectuant la recherche de ces mutations en France.
- 4) Déterminer la meilleure stratégie pour le diagnostic de GIST : panel d'anticorps pour l'immunohistochimie et/ou recherche de mutations.

Population et méthodes : Cette étude de cohorte prospective multicentrique prévoit d'inclure tous les patients adultes vivant en France et dont le diagnostic de GIST sera établi entre Juin 2006 et Juin 2008 inclus, soit environ 1800 patients (cas incidents). Après inclusion des patients, les prélèvements tumoraux seront recueillis pour confirmation histologique et recherche de mutations de *KIT* et *PDGFRA*. Des données démographiques et cliniques, et notamment l'évolution sous traitement par les inhibiteurs de RTK, seront également collectées.

Origine et nature des données nominatives recueillies : Il s'agit du nom, du prénom, du sexe, de la date et du lieu de naissance, enfin de l'adresse. Ces données seront obtenues auprès des services ayant diagnostiqué, traité ou inclus des patient dans des protocoles et auprès des patients eux-mêmes (déclaration spontanée, relayée par une association de patients). Dans tous les cas, elles ne seront recueillies qu'après signature du consentement éclairé écrit par le patient.

Justification du recours aux données nominatives : Les données nominatives permettent de réaliser le rapprochement des notifications de cas concernant le même patient mais provenant de sources différentes (contrôle des doublons). Par ailleurs, l'adresse permet d'envoyer un questionnaire ou une note d'information au patient. Enfin, la date et le lieu de naissance permettent de récupérer le statut vital auprès de l'état-civil (ou du Cepi-DC de l'INSERM) en cas de perdu de vue.

Durée et modalités d'organisation de la recherche : Il est prévu 2 ans d'inclusion et 2 ans de suivi. Ainsi, le recul moyen, sous l'hypothèse d'un rythme d'inclusion uniforme, s'établit à 36 mois ce qui permet d'observer la plupart des événements significatifs.

Méthodes d'analyse des données : L'analyse portera sur des données exportées de la base et anonymisées (numéro d'inclusion dans l'étude). Les groupes de patients traités et non-traités seront décrits et analysés séparément. Compte tenu de la multiplicité des sources d'informations, il sera mis en œuvre une procédure d'estimation de l'exhaustivité, basée sur l'emploi d'un modèle log-linéaire. La description du taux de survie sans progression et du taux de survie global sera effectuée par la méthode de Kaplan-Meier. La recherche des facteurs pronostiques de décès ou de progression utilisera un modèle de régression multivarié de Cox.