

Programmes nationaux  
d'Évaluation Externe de la Qualité 2018  
*Pilote interprétation des variants*

# Principe



# Classement

- Revue des bases de données (oncokb, cbioportal, publication)
- Evaluation par experts biologistes
- Niveaux
  - Neutre
  - Polymorphisme
  - Variant de signification inconnue
  - Variant oncogénique à discuter en RCP moléculaire
  - Variant oncogénique pouvant être utilisé pour prescrire un médicament
  - Variant oncogénique sans indication théranostique
  - Variant probablement oncogénique à discuter en RCP moléculaire
  - Variant probablement oncogénique pouvant être utilisé pour prescrire un médicament
  - Variant probablement oncogénique sans indication théranostique

## Notation

++ : réponse adéquate au vu des données disponibles sur ce variant

+ : réponse acceptable sans perte de chance ou une erreur de prise en charge pour le patient

- : réponse non acceptable pouvant entraîner une perte de chance ou une erreur de prise en charge pour le patient

# Grille de score

	Poumon				
Options de choix	<i>EGFR:</i> c.2303G>T, p.(Ser768Ile)	<i>EGFR:</i> c.2582T>A, p.(Leu861Gln)	<i>BRAF:</i> c.1397G>T, p.(Gly466Val)	<i>BRAF:</i> c.1799T>A, p.(Val600Glu)	<i>TP53:</i> c.645T>G, p.(Ser215Arg)
Neutre	-	-	-	-	-
Polymorphisme	-	-	-	-	-
Variante de signification inconnue	-	-	-	-	-
Variante oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	+	+	+	++	+
Variante oncogénique –pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	++	++	+	++	-
Variante oncogénique –sans indication thérapeutique	+	+	++	+	++
Variante probablement oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	-	-	-	-	+
Variante probablement oncogénique –pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	-	-	-	-	-
Variante probablement oncogénique –sans indication thérapeutique	-	-	-	-	+
	Colon				
Options de choix	<i>KRAS:</i> c.355G>A, p.(Asp119Asn)	<i>NRAS:</i> c.173C>T, p.(Thr58Ile)	<i>PTEN:</i> c.477G>T, p.(Arg159Ser)	<i>PIK3CA:</i> c.1636C>A, p.(Gln546Lys)	<i>AKT1:</i> c.49G>A, p.(Glu17Lys)
Neutre	-	-	-	-	-
Polymorphisme	-	-	-	-	-
Variante de signification inconnue	+	+	+	-	-
Variante oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	+	+	-	+	++
Variante oncogénique –pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	+	+	-	+	++
Variante oncogénique –sans indication thérapeutique	+	+	-	++	++
Variante probablement oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	++	+	++	-	-
Variante probablement oncogénique –pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	+	++	-	-	-
Variante probablement oncogénique –sans indication thérapeutique	++	+	++	-	-

# Grille de score

Options de choix	Mélanome				
	<i>BRAF:</i> c.1789C>G, p.(Leu597Val)	<i>BRAF:</i> c.1803A>C, p.(Lys601Asn)	<i>NRAS:</i> c.173C>T, p.(Thr58Ile)	<i>RAC1:</i> c.85C>T, p.(Pro29Ser)	<i>KIT:</i> c.2446G>C, p.(Asp816His)
Neutre	-	-	-	-	-
Polymorphisme	-	-	-	-	-
Variant de signification inconnue	-	-	+	-	-
Variant oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	+	+	+	++	++
Variant oncogénique –pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	-	-	+	+	+
Variant oncogénique –sans indication théranostique	+	+	+	++	+
Variant probablement oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	++	++	++	-	-
Variant probablement oncogénique –pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	-	-	+	-	-
Variant probablement oncogénique –sans indication théranostique	++	++	++	-	-

# Résultats Variants Côlon

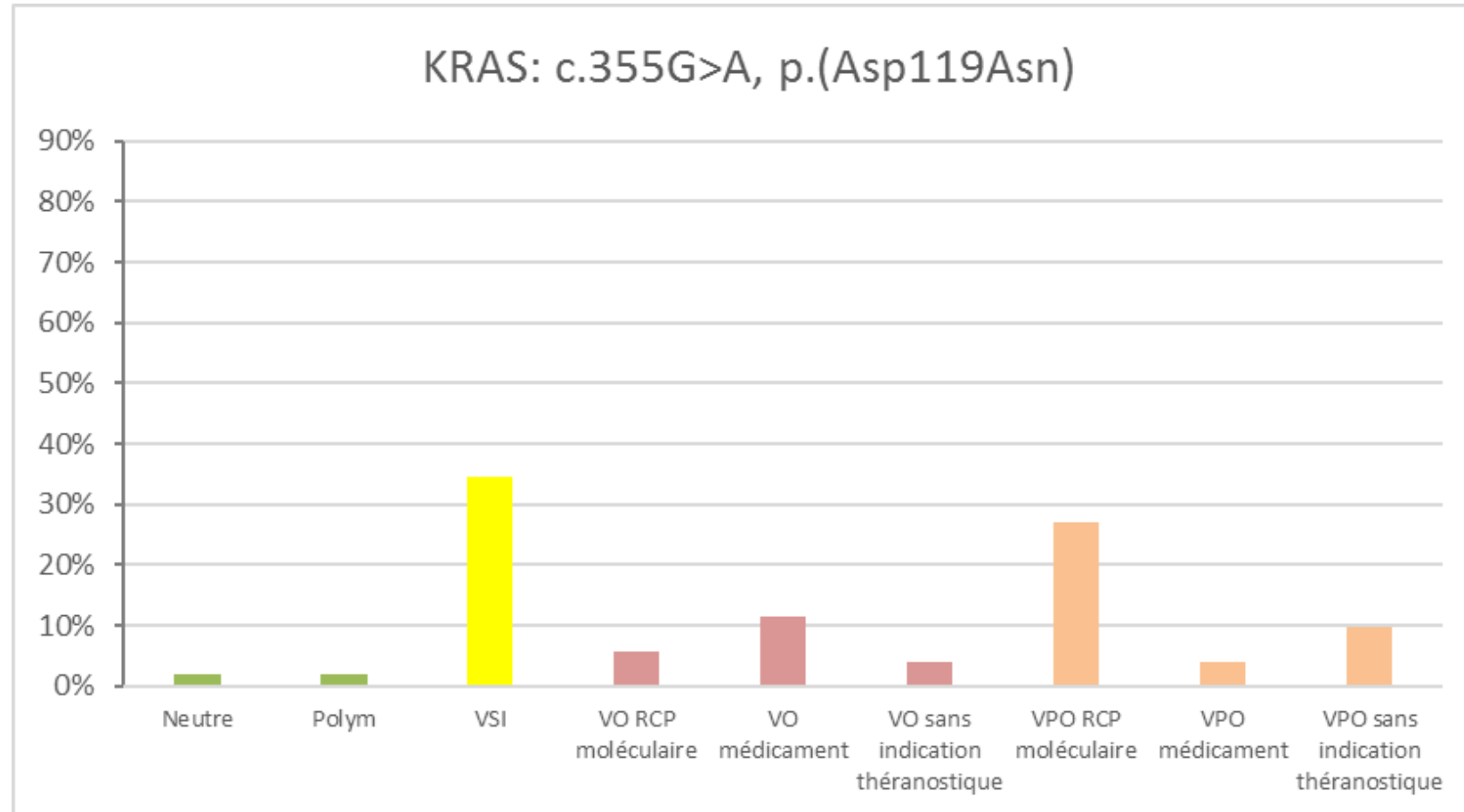


# Côlon - réponses

	KRAS: c.355G>A, p.(Asp119Asn)	NRAS: c.173C>T, p.(Thr58Ile)	PTEN: c.477G>T, p.(Arg159Ser)	PIK3CA: c.1636C>A, (p.Gln546Lys)	AKT1: c.49G>A, p.(Glu17Lys)
Neutre	1	1	1	1	0
Polymorphisme	1	1	1	1	1
Variant de signification inconnue	18	13	10	1	3
Variant oncogénique -à discuter en RCP moléculaire	3	7	14	30	29
Variant oncogénique -pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	6	4	0	1	4
Variant oncogénique -sans indication théranostique	2	2	5	9	5
Variant probablement oncogénique -à discuter en RCP moléculaire	14	14	13	4	4
Variant probablement oncogénique -pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	2	3	0	0	0
Variant probablement oncogénique -sans indication théranostique	5	7	8	5	6



# Côlon

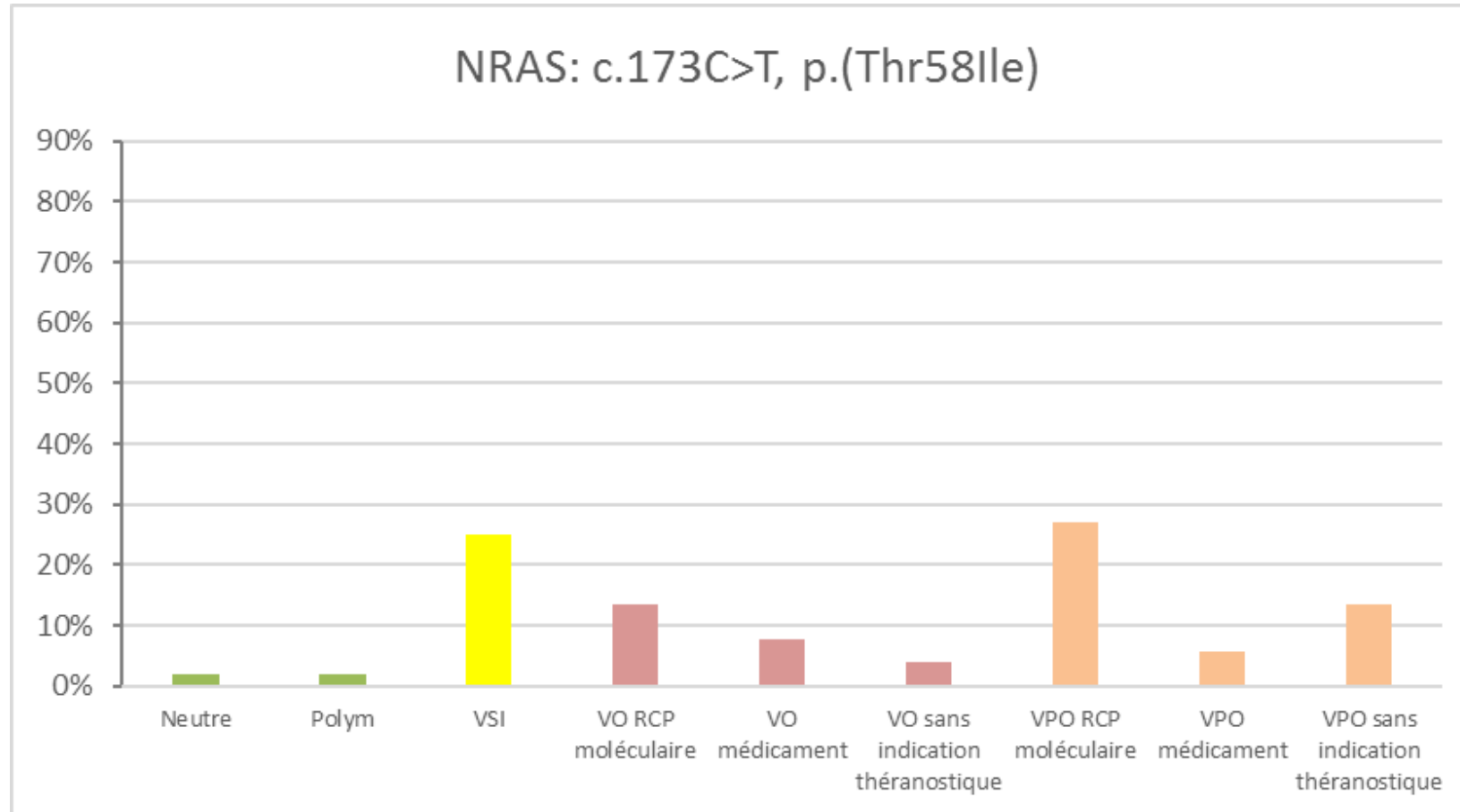


## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

mutation retrouvée associée au syndrome de Noonan ; D'après études in vitro (PMID: 10454576 ) mutation décrite comme activatrice mais à forte concentration ; Mutation activatrice (Razzaque et al., 2012)

# Côlon

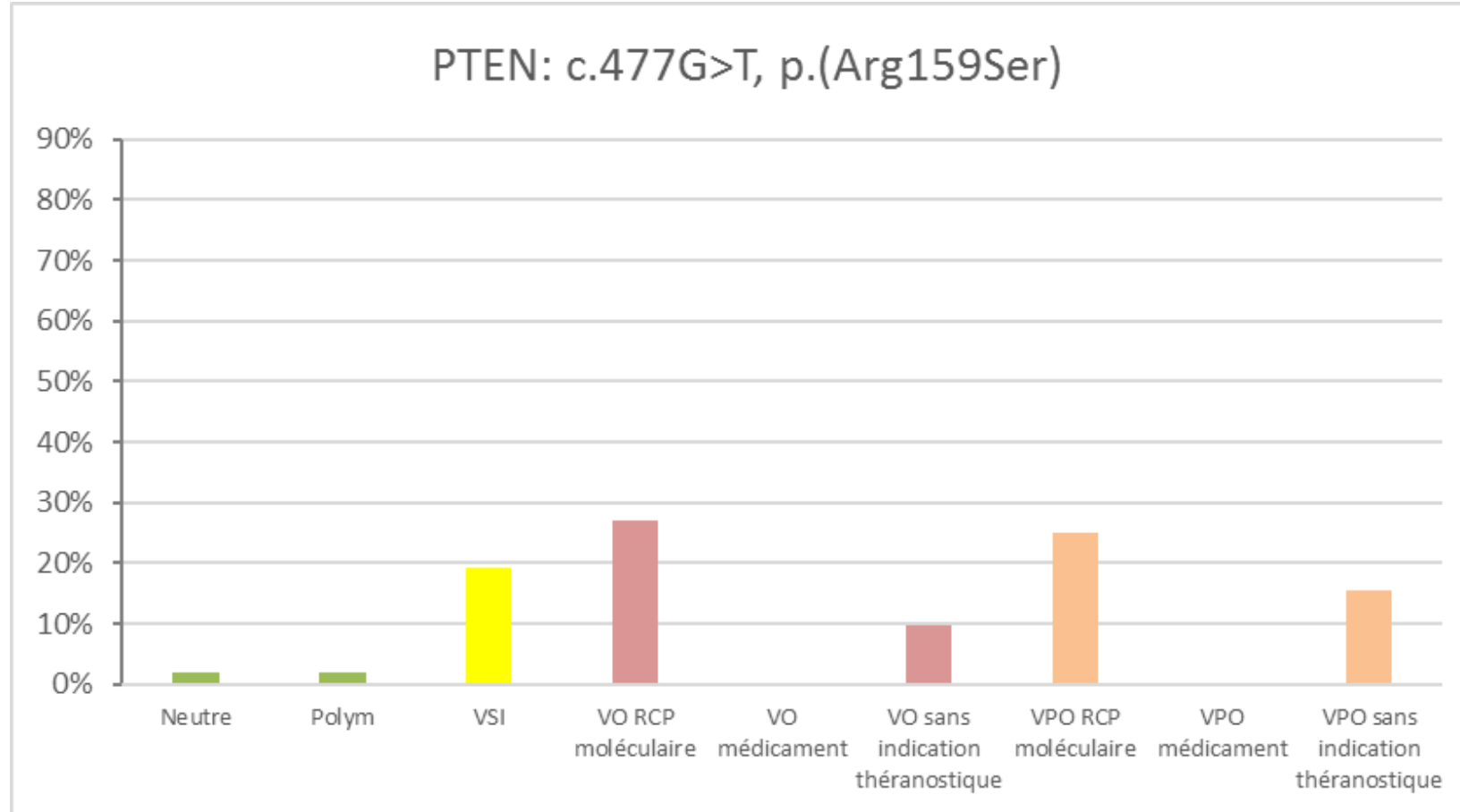


## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Mutation activatrice  
Altmüller et al., 2017  
Schubbert S, Zenker  
M, Rowe SL et al.,  
2006  
Gremer L, Merbitz-  
Zahradnik T, Dvorsky  
R et al., 2011

# Côlon



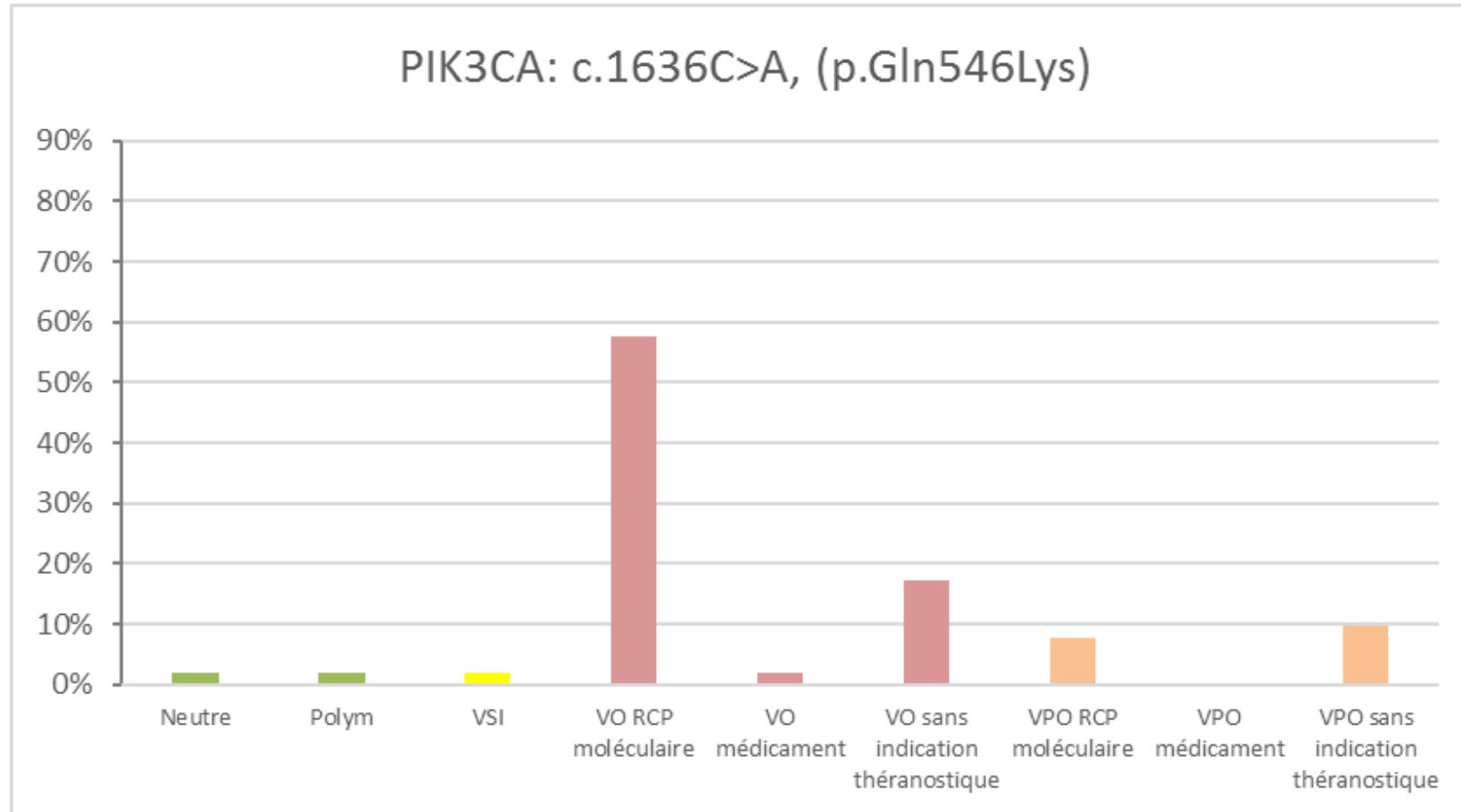
## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

variant décrit dans la base COSMIC (COSM5287) mais peu dans le cancer du colon.

perte de PTEN décrit comme conférant une diminution de la sensibilité aux anticorps anti-EGFR.

# Côlon



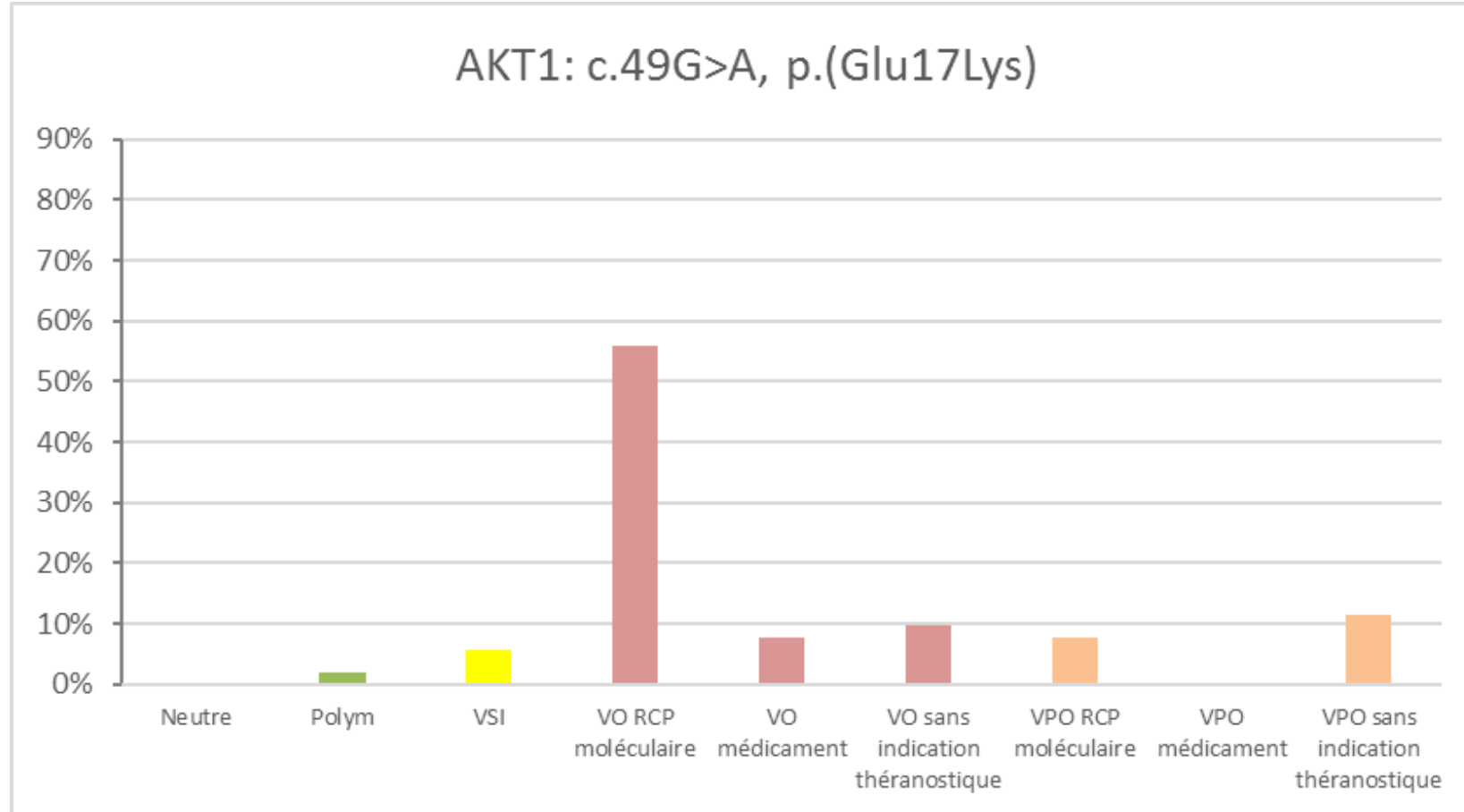
## ARGUMENTS

**PARTICIPANTS** Mutation probablement activatrice. Discussion en RCP afin d'évaluer une potentielle inclusion dans un essai clinique.

PMID: 26627007

mutation activatrice in vitro + sensibilité inhibiteurs voie pi3K/AKT  
PMID 17626883 :  
activation constitutive

# Côlon



## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Mutation activatrice pouvant être à l'origine du syndrome de Protée quand retrouvée en mosaïque. A discuter pour une éventuelle inclusion dans un essai clinique.

PMID 28489509 : mutation ciblable (essai clinique à l'appui)

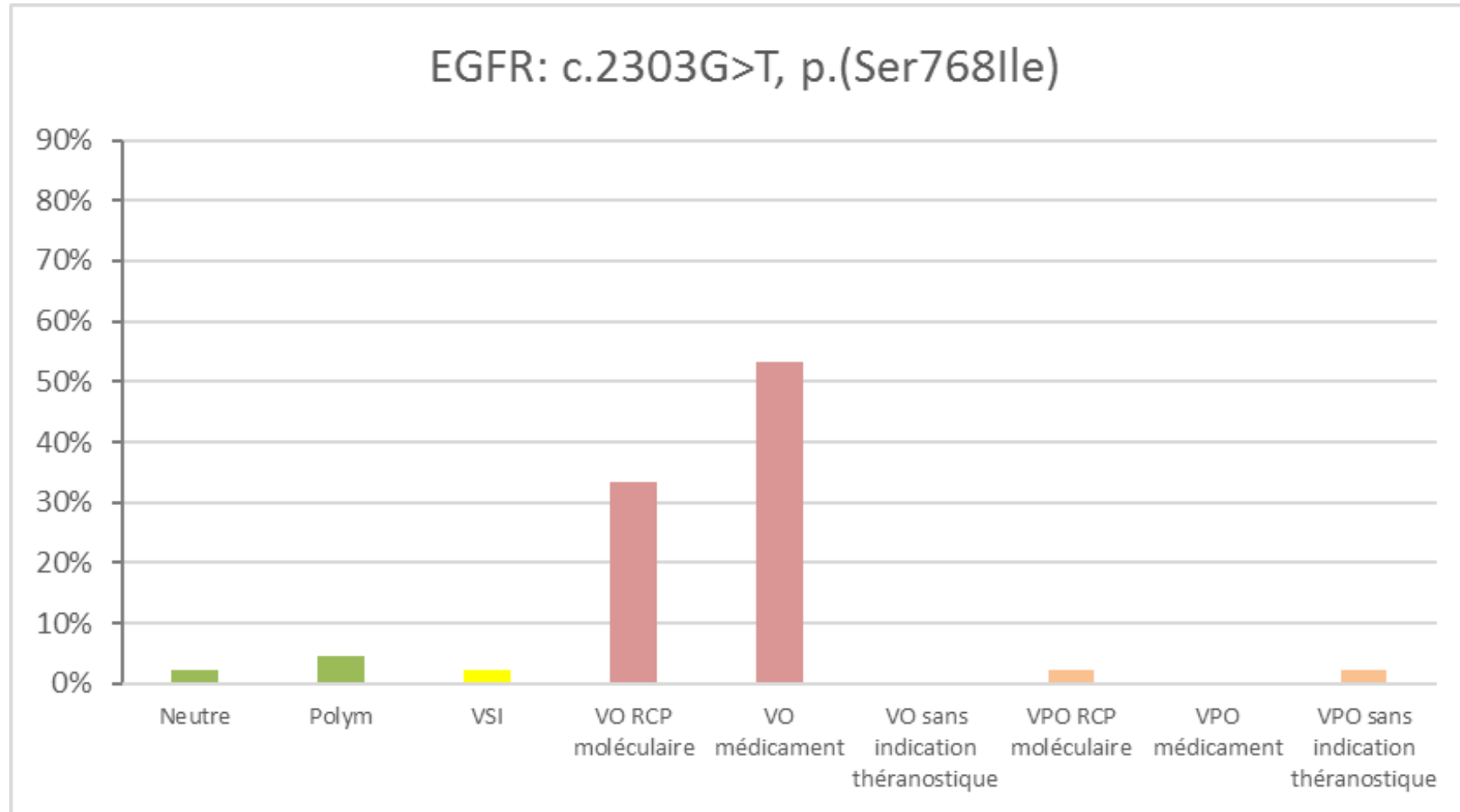
# Résultats Variants Poumon



# Poumon - réponses

	EGFR: c.2303G>T, p.(Ser768Ile)	EGFR: c.2582T>A, p.(Leu861Gln)	BRAF: c.1397G>T, p.(Gly466Val)	BRAF: c.1799T>A, p.(Val600Glu)	TP53: c.645T>G, p.(Ser215Arg)
Neutre	1	1	1	1	4
Polymorphisme	2	1	1	1	1
Variant de signification inconnue	1	0	3	1	9
Variant oncogénique-à discuter en RCP moléculaire	15	1	16	15	2
Variant oncogénique-pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	24	41	0	27	0
Variant oncogénique -sans indication thérapeutique	0	0	14	0	13
Variant probablement oncogénique-à discuter en RCP moléculaire	1	0	5	1	2
Variant probablement oncogénique-pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	0	1	0	1	0
Variant probablement oncogénique-sans indication thérapeutique	1	0	5	0	13

# Poumon



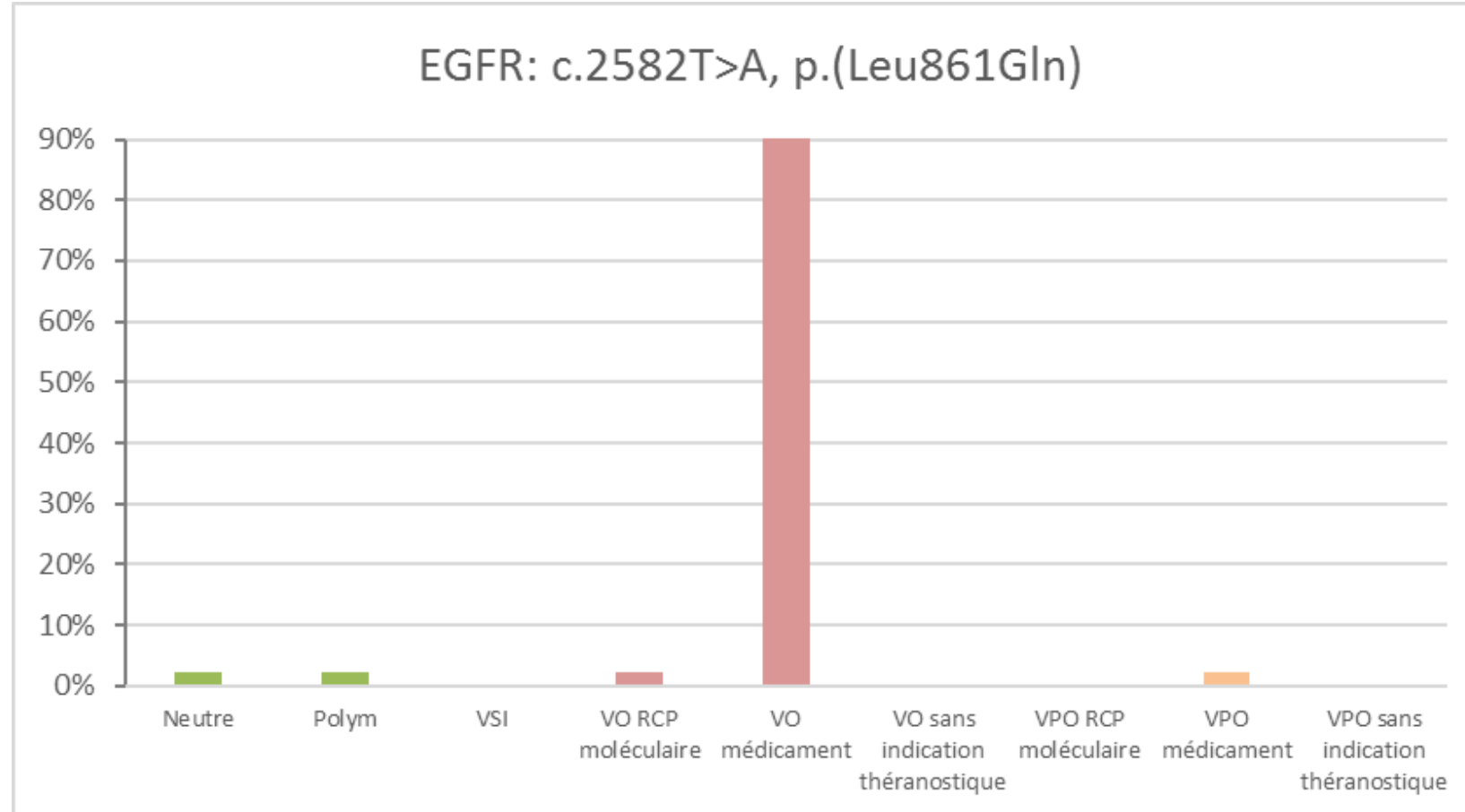
## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Cette mutation d'EGFR rare localisée dans l'exon 20 à un impact sur la réponse aux inhibiteurs d'EGFR reste controversée. Cette mutation S768I est oncogénique activatrice localisée dans l'exon 20 plutôt associée à une sensibilité accrue aux inhibiteurs du domaine kinase de l'EGFR de seconde génération. (Cette mutation est généralement co-occurrence avec une autre mutation d'EGFR).



# Poumon

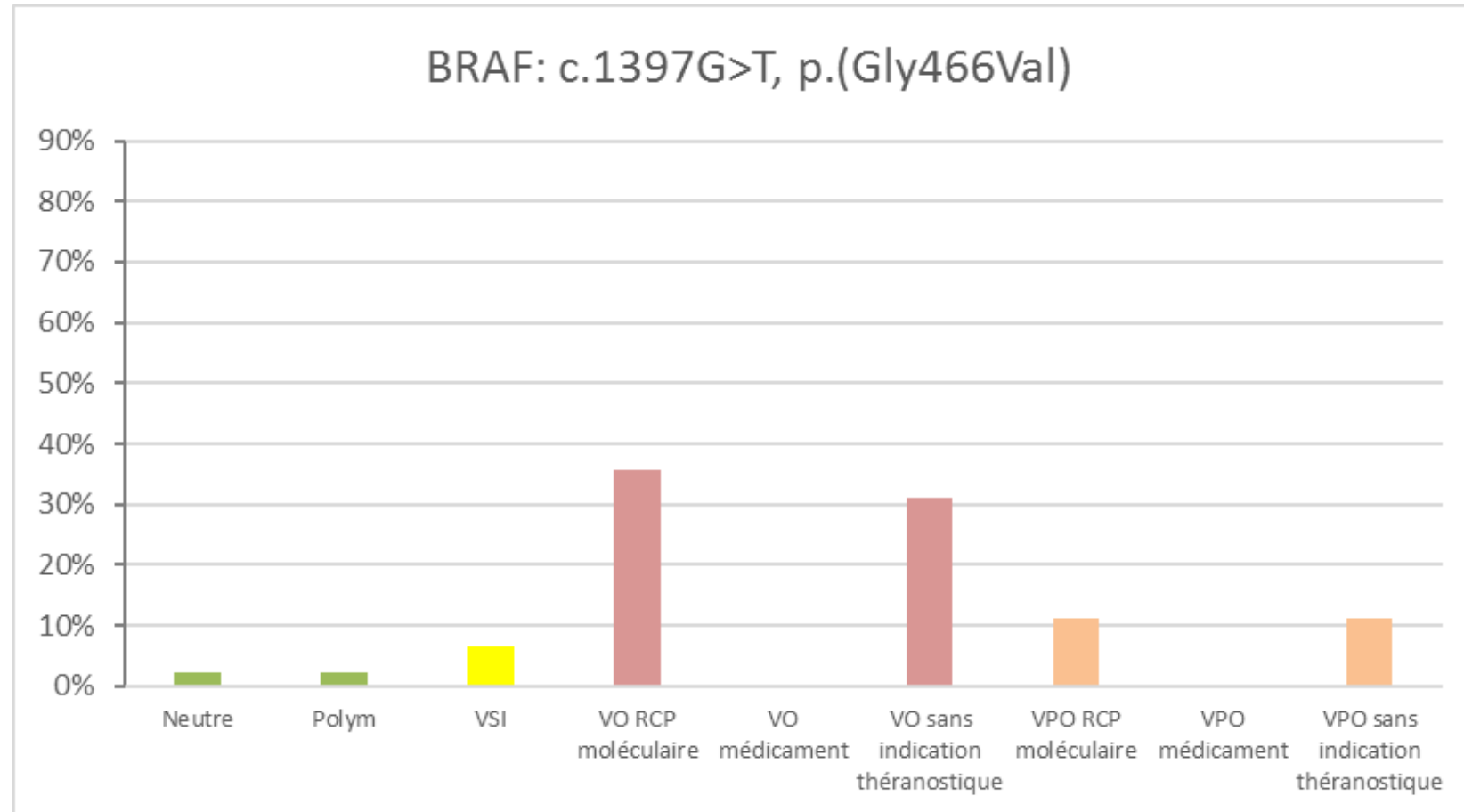


## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Hot Spot récurrent de sensibilité aux inhibiteurs de la tyrosine kinase anti-EGFR de 1ère, 2ème et 3ème génération (afitinib, erlotinib, osimertinib..) dans le cadre de l'AMM.

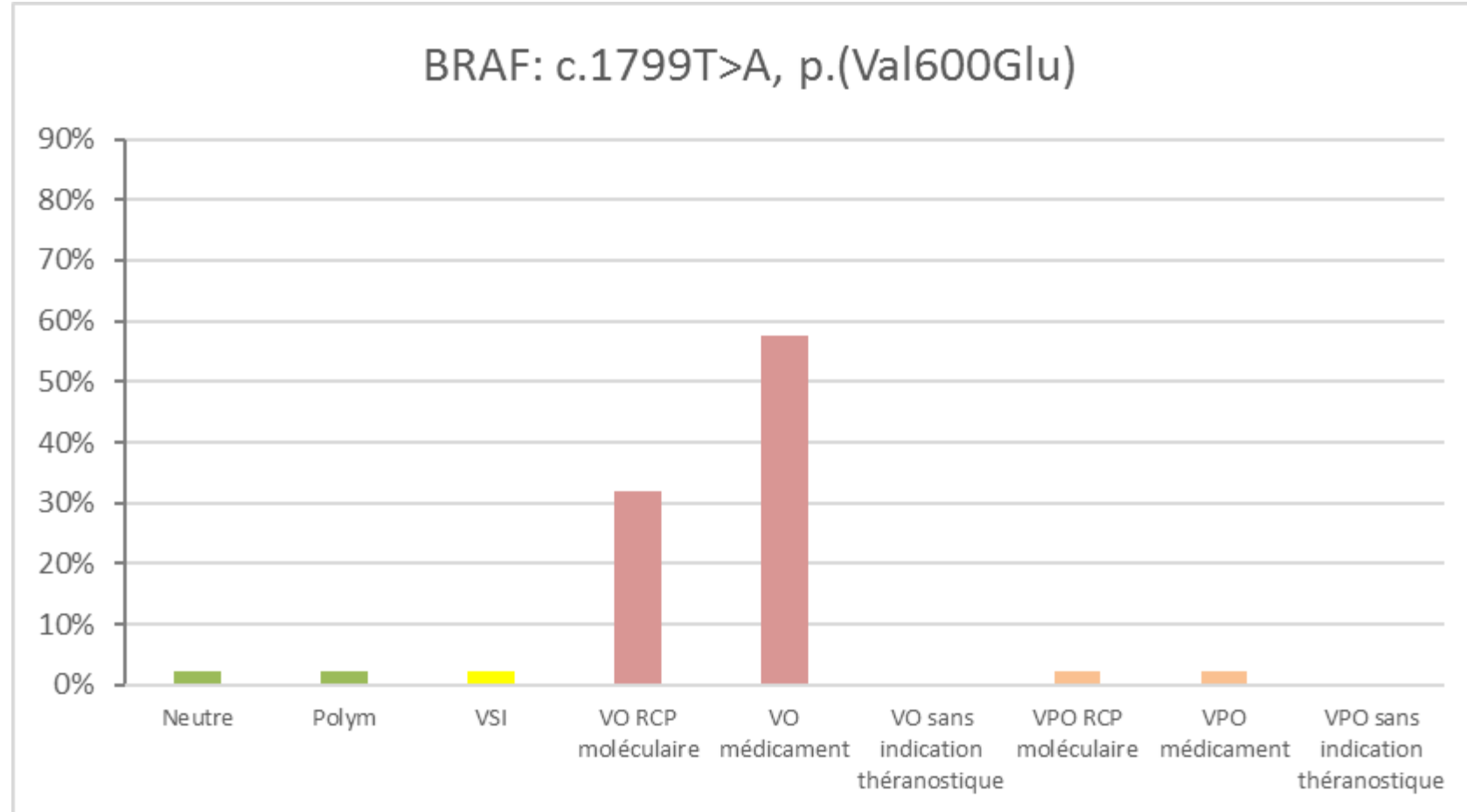
# Poumon



## ARGUMENTS PARTICIPANTS

activité kinase réduite  
 mais activation de la voie  
 des MAPK via cRAF  
 modèles pré cliniques  
 montrent une possible  
 efficacité thérapeutique  
 des combinaisons raf/MEK  
 inhibiteurs dans le cas de  
 mutations non V600E  
 résultats encore très  
 préliminaires mais  
 discussion possible si  
 absence d'autre driver

# Poumon

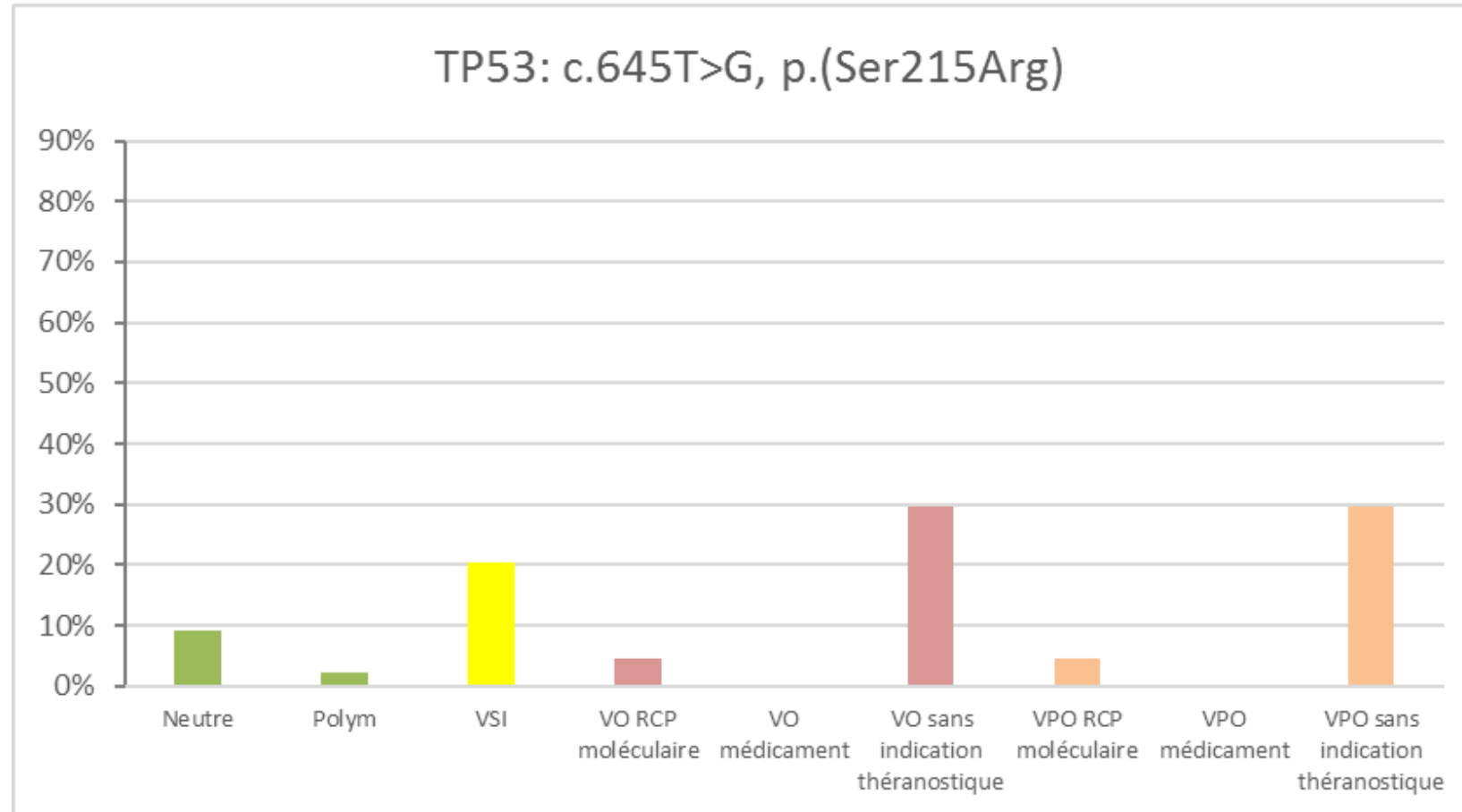


## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Il s'agit d'une mutation oncogénique activatrice localisée dans l'exon 15, ciblée par les inhibiteurs de BRAF. Plusieurs études cliniques préliminaires ont montré l'efficacité des inhibiteurs de BRAF en cas de présence de cette mutation. Efficacité des inhibiteurs de BRAF + MEK (Dabrafenib+trametinib).

# Poumon



## ARGUMENTS PARTICIPANTS

1 citation

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619011>

mutation invalidant la  
fonction transcriptionnelle  
de p53, mais non  
décisionnel thérapeutique  
à ce jour

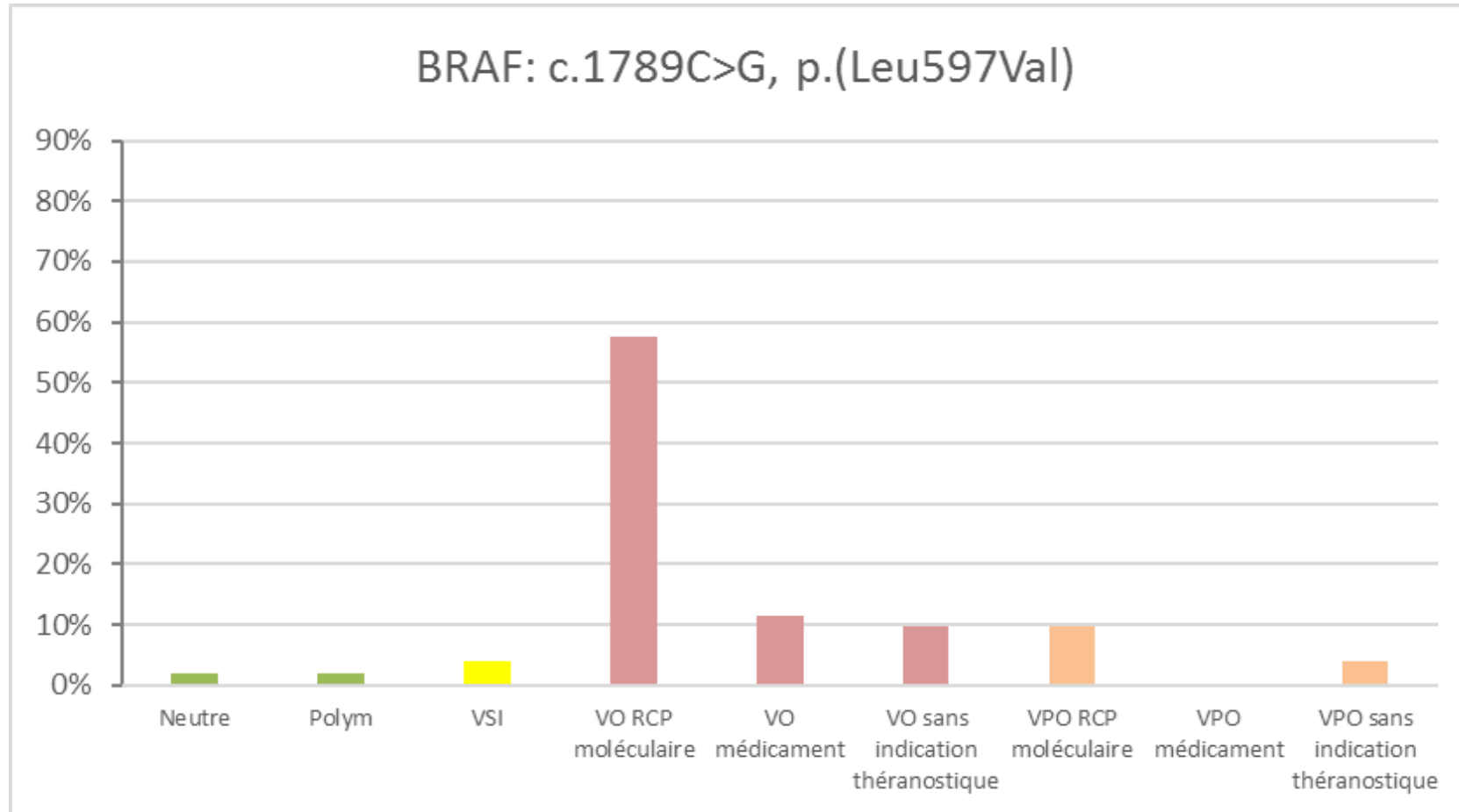
# Résultats Variants Mélanome



# Mélanome - réponses

	BRAF: c.1789C>G, p.(Leu597Val)	BRAF: c.1803A>C, p.(Lys601Asn)	NRAS: c.173C>T, p.(Thr58Ile)	RAC1: c.85C>T, p.(Pro29Ser)	KIT: c.2446G>C, p.(Asp816His)
Neutre	1	1	1	1	1
Polymorphisme	1	1	1	1	1
Variant de signification inconnue	2	1	10	3	2
Variant oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	30	26	6	13	28
Variant oncogénique pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	6	6	1	0	4
Variant oncogénique –sans indication thérapeutique	5	2	7	18	10
Variant probablement oncogénique –à discuter en RCP moléculaire	5	9	16	11	5
Variant probablement oncogénique pouvant être utilisé pour prescrire un médicament	0	1	0	0	0
Variant probablement oncogénique –sans indication thérapeutique	2	5	10	4	1

# Mélanome

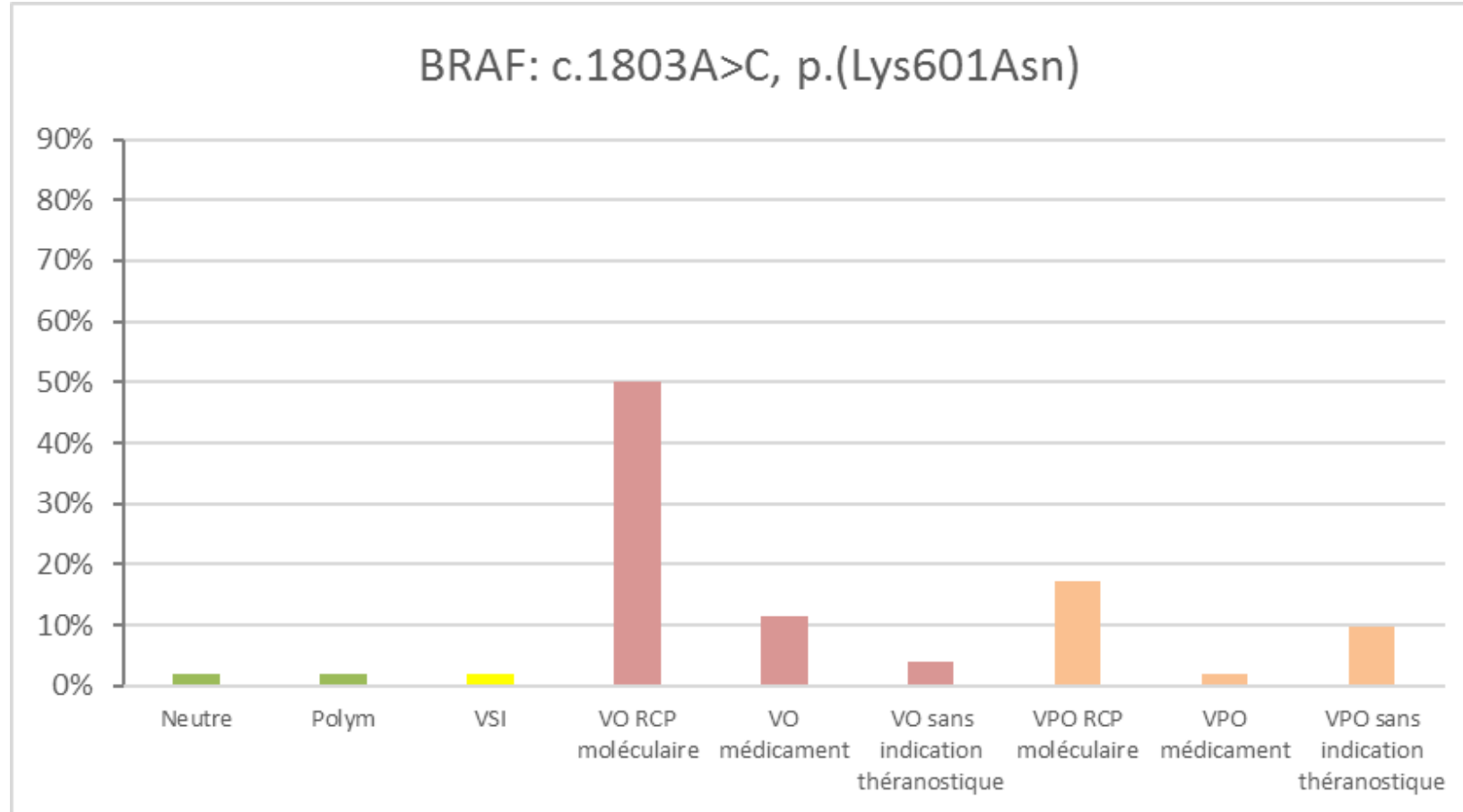


## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Activité kinase augmentée il existe des arguments pre cliniques et quelques cas cliniques rapportés de réponse aux inhibiteurs de MEK en présence d'une mutation du codon 597 à discuter en fonction du contexte clinique et des traitements déjà reçus. Sensibilité aux MEK inhibiteurs décrite (Falchook et al. 2012, Dahlman et al. 2012).

# Mélanome



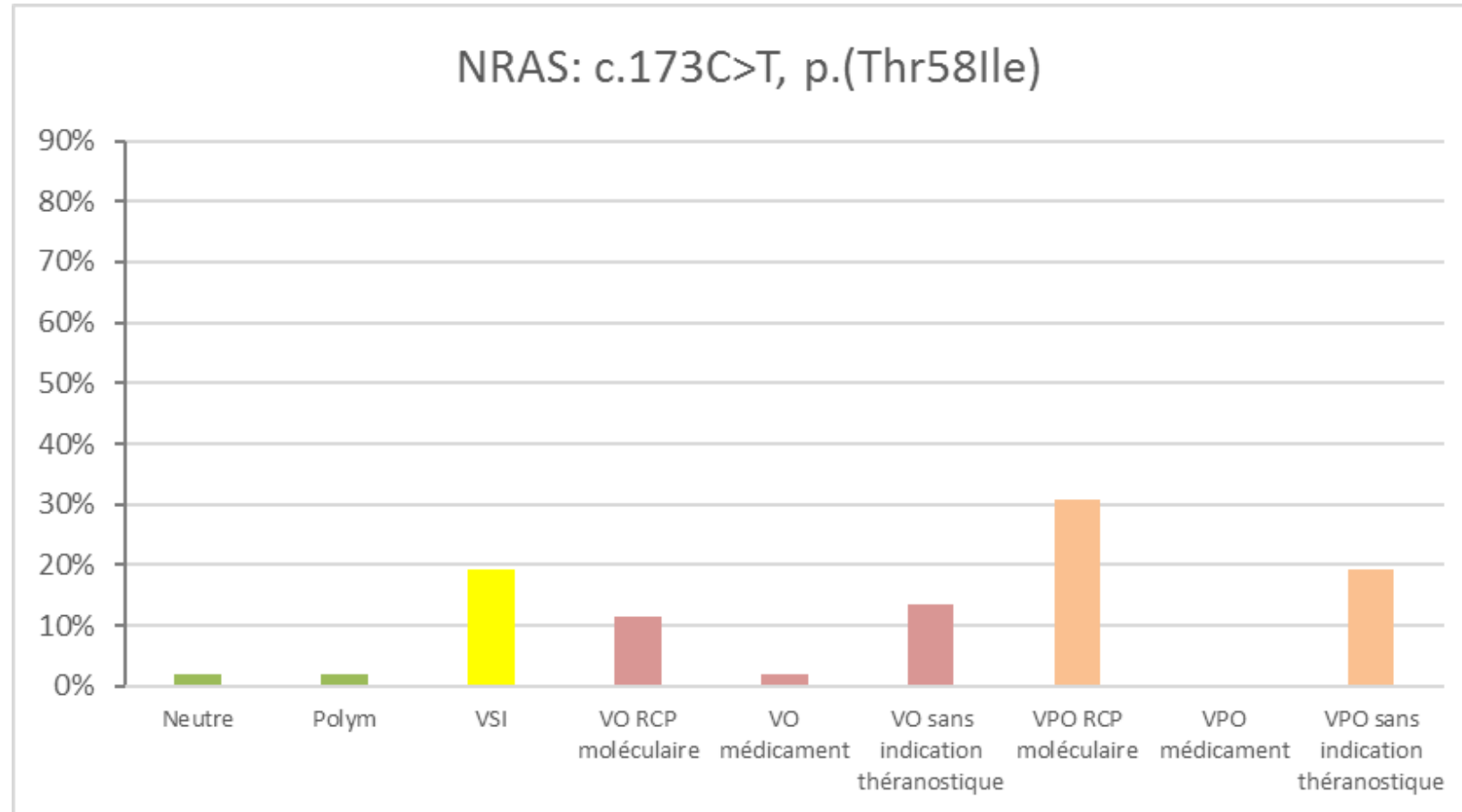
## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Activité kinase augmentée il existe des arguments pre cliniques et quelques cas cliniques rapportés de réponse aux inhibiteurs de MEK en présence d'une mutation du codon 601 à discuter en fonction du contexte clinique et des traitements déjà reçus. Discordance des réponses aux traitements.



# Mélanome

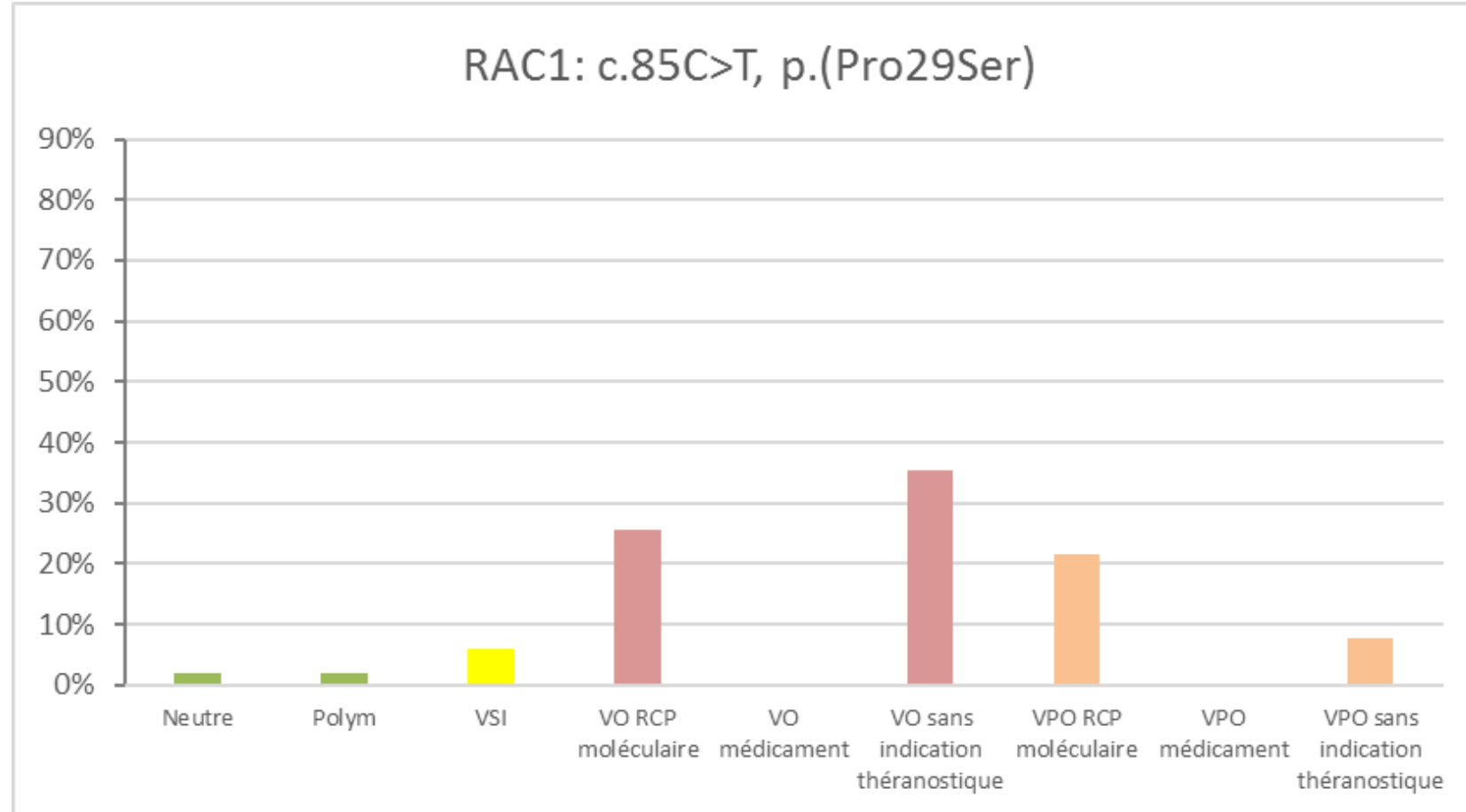


## ARGUMENTS

### PARTICIPANTS

Mutation probablement activatrice de NRAS, car touchant l'un des acides aminés de la poche GTPasique de la protéine. Les mutations activatrices de NRAS confèrent habituellement une résistance aux inhibiteurs de B-Raf, mais ne sont pas des facteurs de résistance aux inhibiteurs de MEK.

# Mélanome

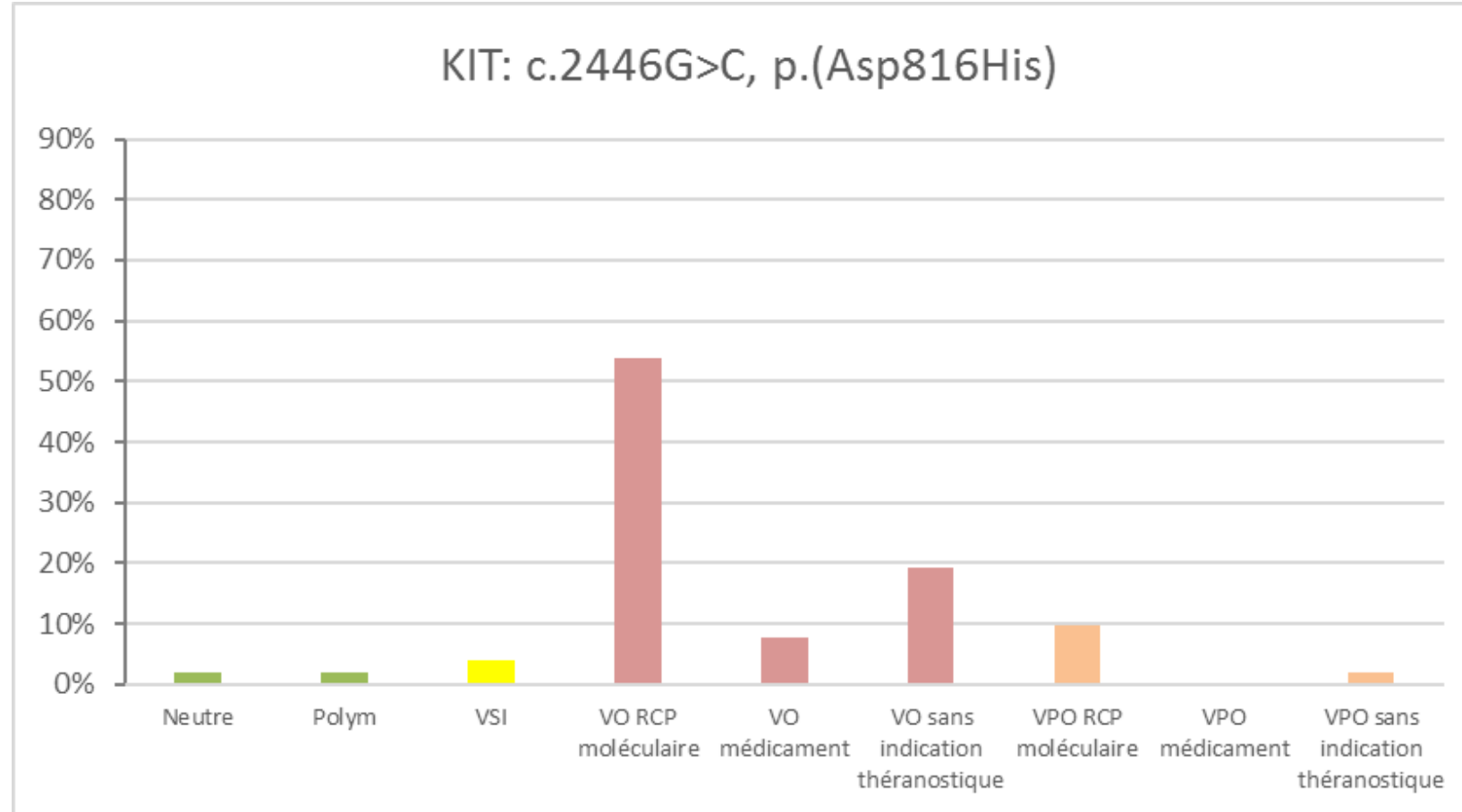


## ARGUMENTS PARTICIPANTS

La mutation P29S de RAC1 est pathogène, elle est activatrice et décrite dans le mélanome (5-9%). Elle entraîne in vitro une association prolongée de la protéine RAC1 à ses effecteurs, et favorise la prolifération et migration cellulaire (Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma; Krauthammer et al; Nature genetics; 2011). Les travaux de Watson in vitro et in vivo sur des lignées cellulaires de mélanome suggèrent que la mutation P29S joue un rôle dans la résistance aux inhibiteurs de RAF en maintenant active la signalisation MAPK (The RAC1 P29S hotspot mutation in melanoma confers resistance to pharmacological inhibition of Raf ; Cancer Research ; 2014). D'après Vu et al (RAC1 P29S regulates PD-L1 expression in melanoma ; Pigment Cell & Melanoma Research; 2016), elle n'affecte pas la sensibilité au tramétinib et est associée à une augmentation de l'expression de PD-L1.

En cas de mutation de BRAF associée, prendre en compte une possible résistance aux inhibiteurs de BRAF.

# Mélanome



## ARGUMENTS PARTICIPANTS

a mutation D816H de KIT, qui se situe au niveau de la boucle d'activation (A-loop) du domaine catalytique, conduit à une augmentation de l'activité kinase, une phosphorylation constitutive de Kit, une activation de la signalisation Stat3, et une transformation de cellules en culture (Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors; Tian Q; Am J Pathol; 1999 / STAT3 activation is required for Asp(816) mutant c-Kit induced tumorigenicity.Ning ZQ; Oncogene; 2001). Cette mutation induit une résistance à l'imatinib et au sunitinib (KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients; Gajiwala KS; Proc Natl Acad Sci U S A.; 2009).

# Résultats Variants *BRCA1/2*



# Grille de score



Options de choix	<i>BRCA1:</i> c.5408G>C, p.(Gly1803Ala)	<i>BRCA1:</i> c. 5545G>T, p.(Glu1849*)	<i>BRCA1:</i> c.4485-1G>T	<i>BRCA1:</i> c. 68_69del, p.(Glu23Valfs*1	<i>BRCA1:</i> duplication de l'exon 20	<i>BRCA2:</i> c.10137T>A, p.(Tyr3379*)	<i>BRCA2:</i> c.8725A>T, p.(Lys2909*)	<i>BRCA2:</i> c.9609C>G, p.(Tyr3203*)	<i>BRCA2:</i> c.8167G>C, p.(Asp2723His)	<i>BRCA2:</i> deletion de l'exon 3
Neutre	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
Variant de signification inconnue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Variant délétère <del>traitement</del> par inhibiteur de PARP possible / si constitutionnel possible prédisposition au cancer	++	++	++	++	++	-	++	++	++	++
Variant probablement délétère <del>pas</del> suffisamment de données pour proposer un traitement par inhibiteur de PARP / si constitutionnel pas suffisamment de données pour un conseil génétique	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Variant probablement délétère <del>traitement</del> par inhibiteur de PARP possible / si constitutionnel pas suffisamment de données pour un conseil génétique	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Variant probablement délétère <del>traitement</del> par inhibiteur de PARP possible/ si constitutionnel possible prédisposition au cancer	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+

			<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>
			c.5408G>C	c.562G>T	c.4485-13_4485-1del	c.5221_5238del	c.5117G>A	c.10137T>A	c.6842_6937del	c.9609C>G	c.8167G>C	Exon 3 deletion
			p.Gly1803Ala	p.Glu188*	splicing	p.Val1741_His1746del	p.Gly1706Glu	p.Tyr3379*	p.Glu2282_Gly2313del	p.Tyr3203*	p.Asp2723His	LRG
Class	PARP-Inhibitor	Familial counselling	V	V	IV	III	V	I	III	V	V	V
V-Causal	YES	YES	16	15	3	1	4	3	3	18	18	14
IV -Likely causal	YES	YES	0	1	8	3	9	0	0	1	1	2
IV -Likely causal	YES	NO	1	3	4	2	6	0	1	0	0	1
IV -Likely causal	NO	NO	0	0	3	3	0	1	1	0	0	0
III -Unclassified variant	NO	NO	1	0	1	10	0	7	14	0	0	2
I- Polymorphism/Neutral	NO	NO	1	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Score			1,74	1,79	1,79	1,21	1,21	1,21	1,47	1,95	1,95	1,63

Gen&tiss 2017 – Interpretation 10 variants in the *BRCA1/2* genes assessment from 19 labs.



			<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>
			c.5408G>C	c.5545G>T	c.4485-1G>T	c.68_69del	Exon 20 duplication	c.10137T>A	c.8725A>T	c.9609C>G	c.8167G>C	Exon 3 deletion
			p.(Gly1803Ala)	p.(Glu1849*)	splicing	p.(Glu23Valfs*17)	LRG	p.(Tyr3379*)	p.(Lys2909*)	p.(Tyr3203*)	p.(Asp2723His)	LRG
Class	PARP-Inhibitor	Familial counselling	V	V	V	V	V	I	V	V	V	V
V-Causal	Yes	Yes	20	11	17	24	9	1	15	21	25	22
IV -Likely causal	Yes	No	1	2	0	0	3	0	2	1	0	1
IV -Likely causal	Yes	Yes	2	5	8	1	5	0	6	2	0	2
IV -Likely causal	No	No	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
III -Unclassified variant	No	No	2	3	0	0	8	10	2	1	0	0
I- Polymorphism/Neutral	No	No	0	2	0	0	0	14	0	0	0	0
Score			1,72	1,16	1,68	1,96	1,04	1,56	1,52	1,8	2	1,88

Gen&tiss 2018 – Interpretation 10 variants in the *BRCA1/2* genes assessment from 25 labs.



EQA ID	BRCA1: c.5408G>C, p.(Gly1803Ala)		BRCA2: c.10137T>A, p.(Tyr3379*)		BRCA2: c.9609C>G, p.(Tyr3203*)		BRCA2: c.8167G>C, p.(Asp2723His)		BRCA2: deletion de l'exon 3	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
++	84%	80%	16%	56%	95%	100%	95%	100%	74%	88%
+	0%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8%
-	16%	12%	84%	44%	5%	0%	5%	0%	26%	4%

Table : répartition des scores en fonction des variants évalués sur les programmex 2017 et 2018

	N	%	% sans les laboratoires avec
Amélioration	12	46%	67%
Détérioration	3	12%	17%
Identique	2	8%	11%
Score complet	1	4%	6%
Participation unique	8	32%	

Table : amélioration des scores entre 2017 et 2018

# Conclusion





## Conclusion

- Premier programme d'évaluation des variants oncogéniques
- Travail à préciser en fonction du niveau de preuves
- Variabilité forte de l'interprétation
- Résultat dépendant des variants proposés
  - Meilleurs résultats pour BRCA1/2
  - Amélioration entre deux années

# Répartition des scores (%) Côlon, Mélanome, Poumon

Répartition / participants

>75%	12
50-75%	38
<50%	5

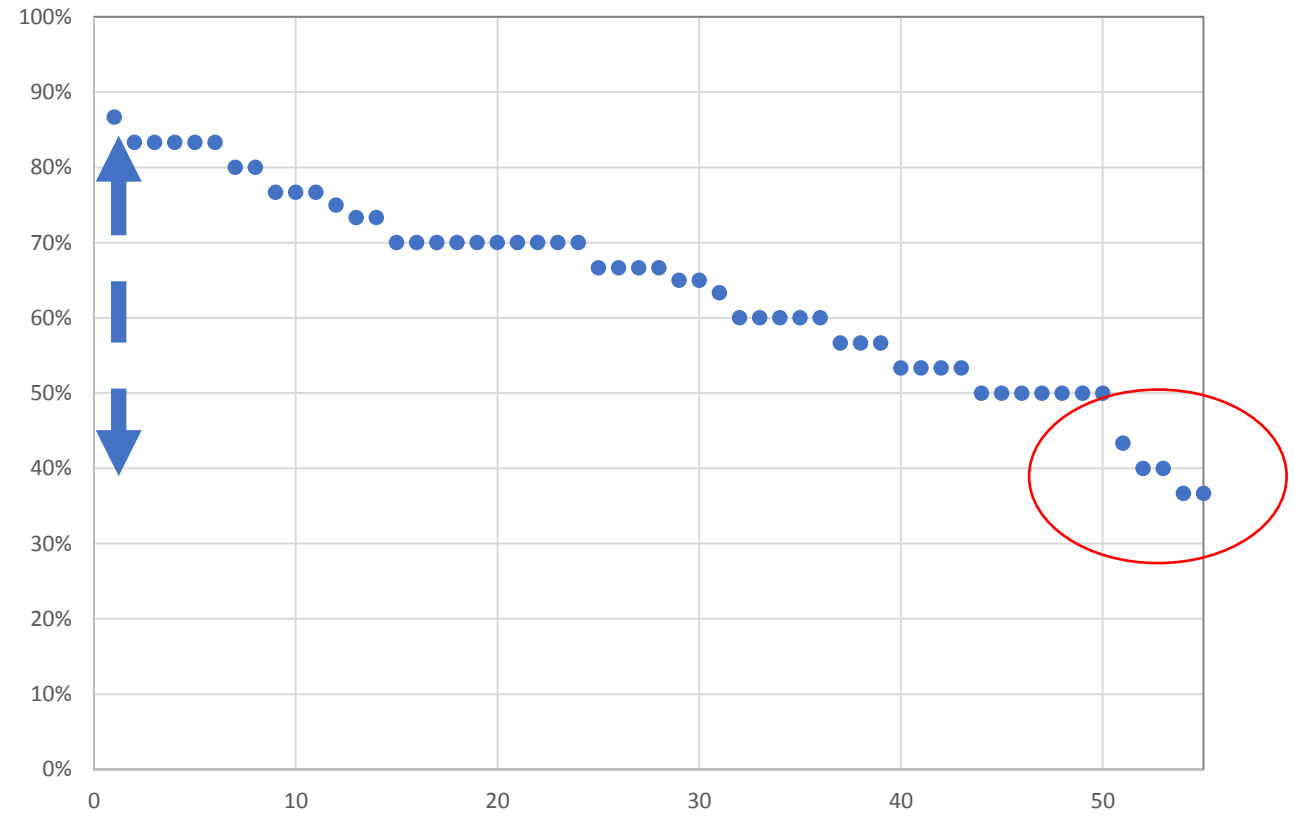


Figure : répartition des scores d'interprétation (côlon, mélanome, poumon)

# Répartition des scores (%)

## BRCA1/2

Répartition / participants

>75%	18
50-75%	5
<50%	2

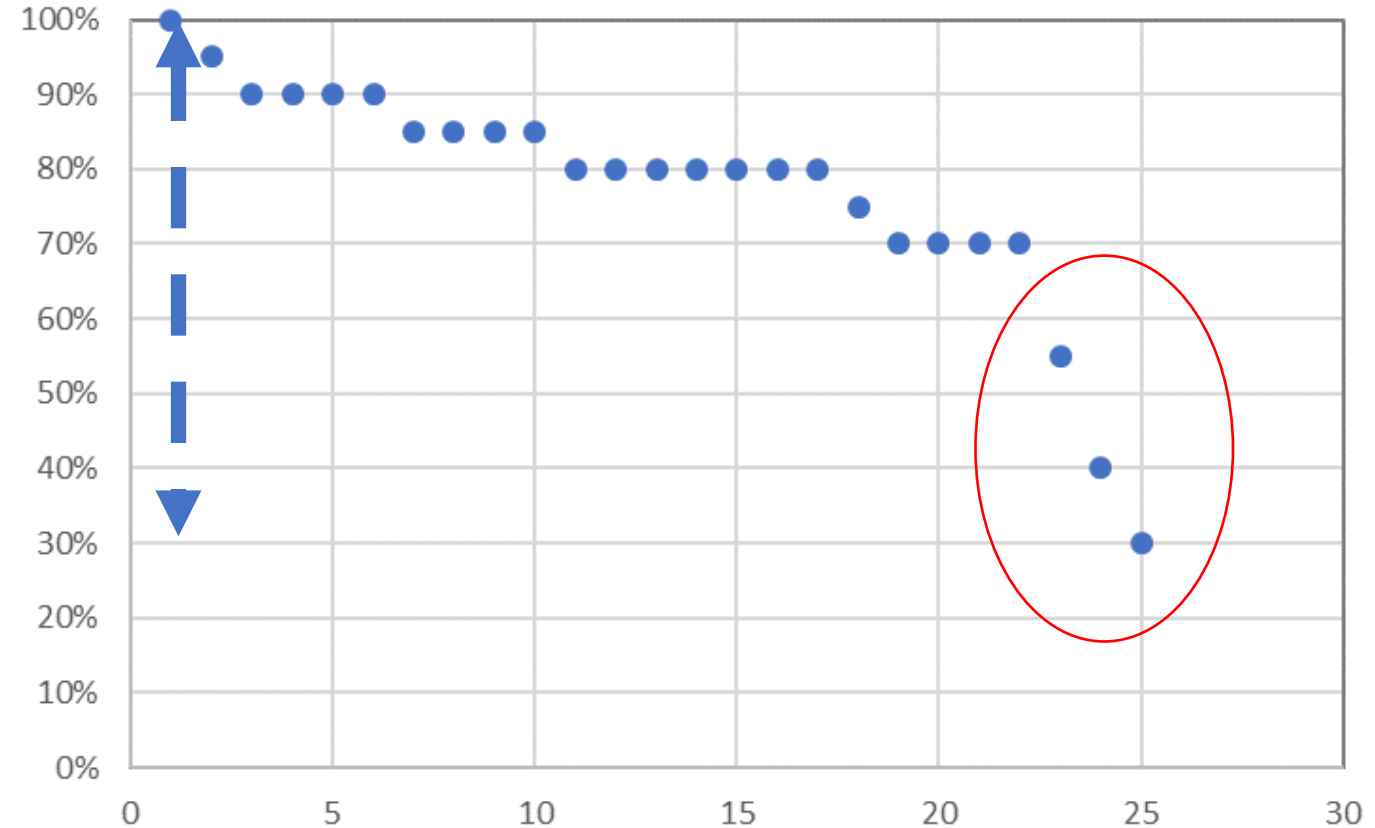


Figure : répartition des scores d'interprétation (côlon, mélanome, poumon)