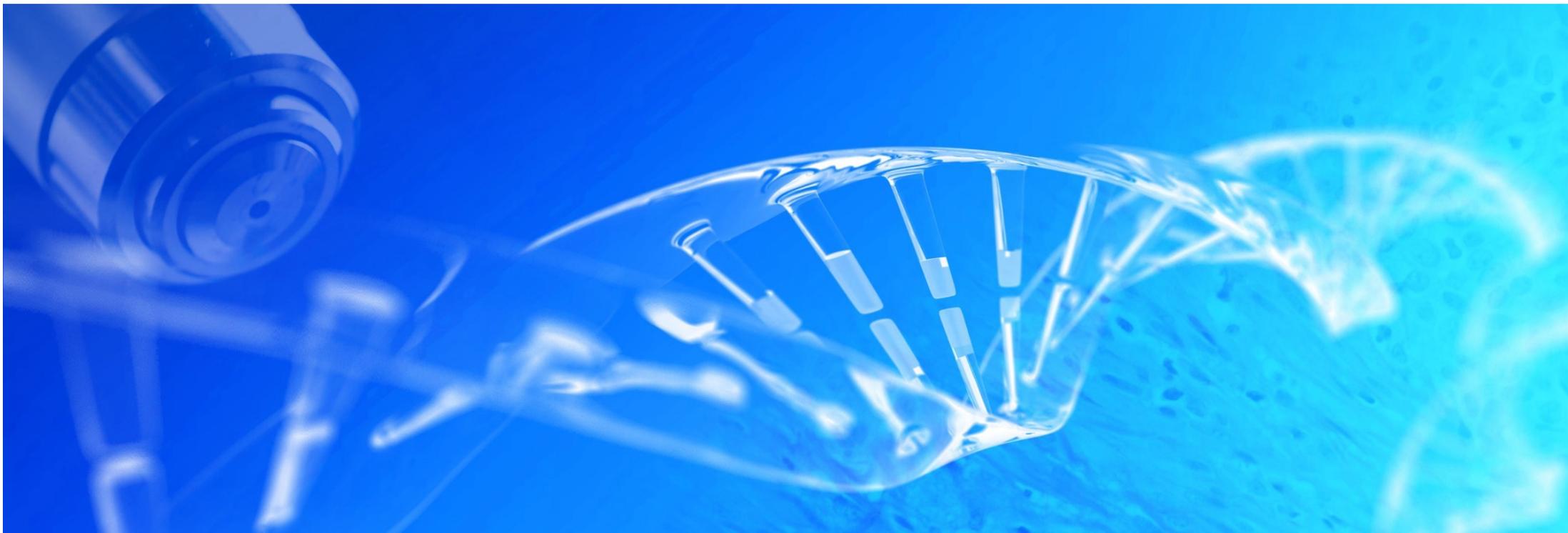


gen&tiss

Interprétation des EEQ d'examens moléculaires

Réunion de restitution – 20 mai 2025



Sommaire

- Principe & Recommandations
- Résultats d'interprétation des échantillons
- Résultats d'interprétation des variants additionnels
- Résultats de l'évaluation individuelle
- Conclusion

EEQ Interprétation

Principe:

Evaluation de la pertinence de la classification des variants somatiques identifiés dans les tumeurs solides selon les critères de **pathogénicité** et d'**impact thérapeutique**.

Plusieurs niveaux d'évaluation:

- Evaluation **au niveau du laboratoire** :
 - Interprétation de l'ensemble des résultats de génotype obtenus à partir des échantillons des EEQ
 - Interprétation à partir d'une liste de variants additionnels
- Evaluation **individuelle** (Nouveau programme 2024)
 - Interprétation individuelle à partir d'une liste de cas cliniques

EEQ Interprétation

Critères de notation:

- Réponse optimale: **2 points**
- Réponse acceptable, n'ayant pas d'implication sur la prise en charge du patient: **2 points**
- Réponse incorrecte, pouvant engendrer une perte de chances pour le patient: **0 point**

Remarque:

- S'il y a eu une erreur lors du génotypage de l'échantillon, l'interprétation de ce cas **n'est pas prise en compte dans le score global** du participant.

EEQ Interprétation

Nouveauté 2024 pour la saisie des résultats:

Titre colonne	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Multiparamétrique	Texte libre	Texte libre
Méthode ciblée <i>EGFR, KRAS, NRAS, BRAF</i>	Liste de choix	Liste de choix
Méthode ciblée <i>MLH1 et Statut Microsatellites</i>	Liste de choix	Texte libre
Ovaire	Texte libre	Texte libre
Fusion	Liste de choix	Texte libre
ADN circulant	Liste de choix	Liste de choix
Evaluation individuelle	Liste de choix	Liste de choix

EEQ Interprétation

Définition et classification de la pathogénicité:

- **Classe 1** : Variant bénin
- **Classe 2** : Variant probablement bénin
- **Classe 3** : Variant de signification incertaine
- **Classe 4** : Variant probablement pathogène, probablement oncogénique
- **Classe 5** :
 - Variant pathogène activateur = mutation avec gain de fonction = mutation **activatrice**
 - OU**
 - Variant pathogène délétère = mutation avec perte de fonction = mutation **délétère**

EEQ Interprétation

Recommandation pour la pathogénicité:

Il est important d'associer un qualificatif dans les descriptions (texte libre)

- **Variant + qualificatif** (bénin, probablement bénin, de signification incertaine, probablement pathogène/oncogénique): en général, plutôt altération ponctuelle.
- **Mutation + qualificatif** (gain/perte de fonction, activatrice / délétère): peut être utilisé pour définir un évènement oncogénique (activation d'un oncogène, inactivation d'un TSG) en général, plutôt altération ponctuelle.
- **Altération oncogénique**: peut être utilisé pour définir un évènement oncogénique (activation d'un oncogène, inactivation d'un TSG) quel que soit le type d'évènement : SNV/Indel , CNA, réarrangement.

EEQ Interprétation

Définition et classification de l'impact thérapeutique:

- **Avec impact thérapeutique - associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)**
 - généralement associé à une résistance
 - généralement associé à une sensibilité
- **Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II, ESCAT III)**
- **Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, V et X)**

Point sensible – Impact thérapeutique

Essais cliniques / RCP moléculaires

I- Alteration-drug match associated with improved outcome in clinical trials.

I-A: Proven in prospective, randomized clinical trials with improved survival endpoints.

I-B: Proven in prospective, non-randomized clinical trials with meaningful clinical benefit (per ESMO-MCBS).

I-C: Basket trials or multiple tumor types show consistent benefit for the alteration-drug match.

II – Investigational - Antitumor activity observed, but magnitude of benefit is uncertain.

II-A: Retrospective clinical evidence showing benefit.

II-B: Prospective evidence showing response, but no survival data yet.

III – Hypothetical target - Efficacy inferred from data in other tumor types or similar molecular targets.

III-A: Target shows benefit in another cancer type.

III-B: Alteration is similar in function to known target, but no direct evidence.

IV – Preclinical evidence only - Predicted or observed in non-human models.

IV-A: In vitro or in vivo preclinical evidence of drug sensitivity.

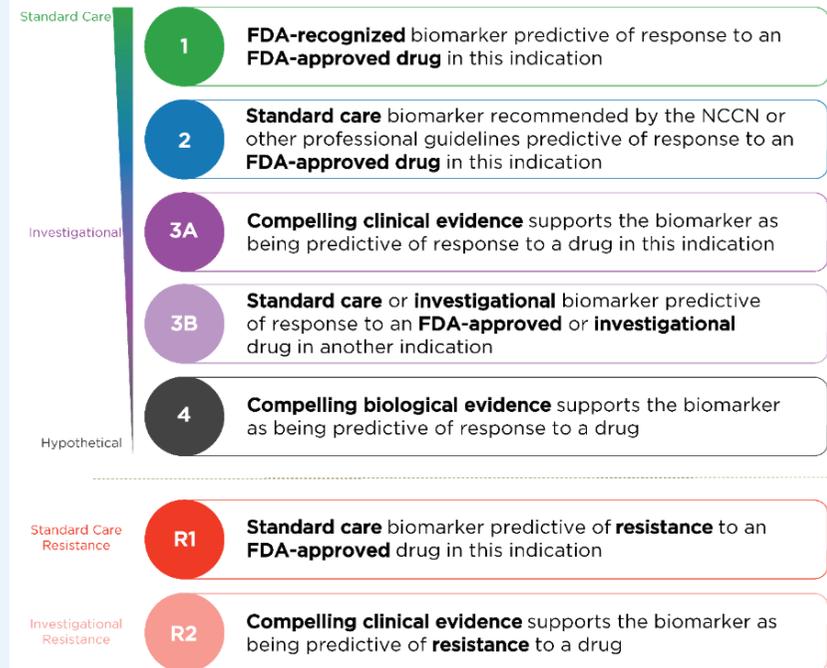
IV-B: Predicted actionability via in silico (computational) models.

V – Co-targeting suggested - Some tumor response but without clinical benefit.

X – No evidence of actionability

OncoKB™ Therapeutic Level of Evidence V2

[Click here to see Therapeutic Levels of Evidence V1](#)



Proposition – Critères pour Evaluation 2025

Pathogénicité

Variant bénin

Variant probablement bénin

Variant de signification incertaine

Variant probablement pathogène,
probablement oncogénique

Variant pathogène activateur

Variant pathogène délétère

Impact Thérapeutique

Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances
(ESCAT IV, V et X)

Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)
(ESCAT I)

Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire
(ESCAT II et ESCAT III)

ECHANTILLONS DES PROGRAMMES EEQ

Multiparamétrique, Ciblé, Ovaire, Fusion, ADN circulant



Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Poumon: Interprétation uniquement du/des variant(s) d'intérêt dans le contexte du cancer du poumon

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-MULTI-01	<i>EGFR</i> : c.2303_2305delinsTTT p.(Ser768_Val769delinsIleLeu)	Pathogénicité	74%	24%	2%
		Impact Thérapeutique	36%	38%	26%
24-MULTI-02	<i>NRAS</i> : c.181C>A p.Gln61Lys <i>BRAF</i> : c.1397G>T p.Gly466Val	Pathogénicité	25%	72%	4%
		Impact Thérapeutique	46%	13%	40%
24-MULTI-03	<i>EGFR</i> : c.2335_2336delinsTT p.(Gly779Phe)	Pathogénicité	53%	2%	45%
		Impact Thérapeutique	79%	17%	4%

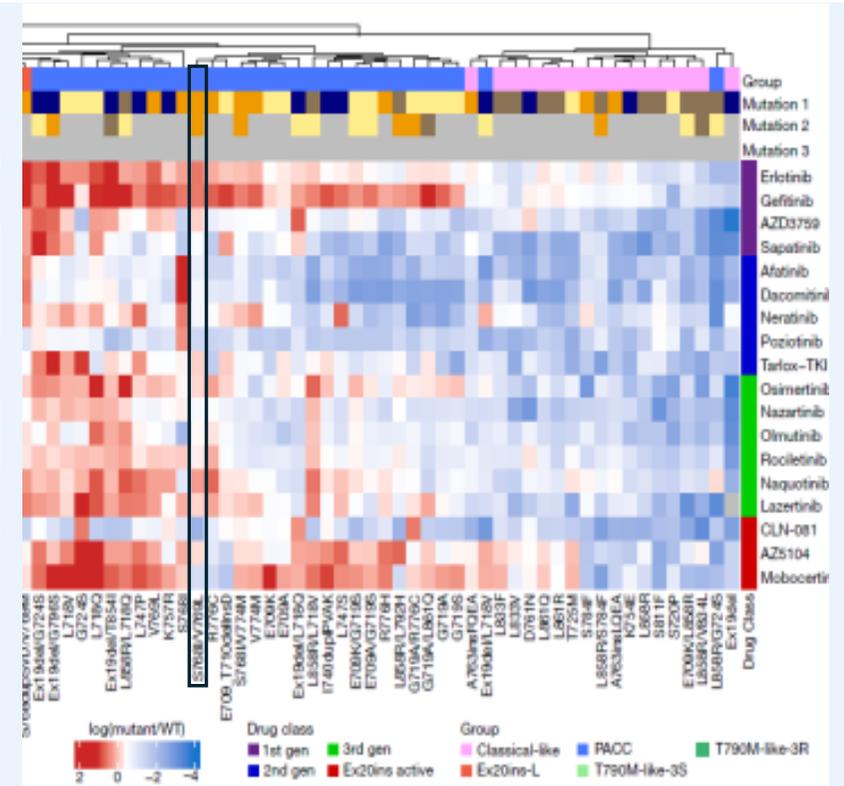
Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Commentaire pour 24-Multi-01 :

EGFR: c.2303_2305delinsTTT p.(Ser768_Val769delinsIleLeu)	
SNP database	Absent (PM2)
OncoKb	Oncogénique (hotspot significatif, pb oncogénique) (PM1 → PS7)
Prédiction in silico	S768I pathogène (PM5)
Données fonctionnelles in vitro	Robichaux et al, Nature 2021 (PS3)
Données cliniques	S768I (mutation récurrente)

Au total :

- Ce n'est pas une insertion exon 20
- Variant (probablement) pathogène activateur
- A discuter en RCP moléculaire pour le choix du traitement car variant rare



Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-01 (Poumon)

Pathogénicité:

Détection d'un variant pathogène (classe 5): EGFR (Exon 20) : Ser768_Val769delinsIleLeu

Variant rare sur l'exon 20 du gène EGFR à type de délétion-insertion équilibrée (MNP) localisé au niveau du domaine tyrosine kinase sur des positions conservées où des variants pathogènes oncogéniques ont été décrits dans les bases de données et la littérature. Des tests fonctionnels sur lignées cellulaires ont démontré le caractère activateur de ce variant ainsi que son pouvoir oncogénique (doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3563). Ce variant a été décrit également comme survenant de façon acquise au cours d'un traitement par osimertinib.

Impact thérapeutique:

Par analogie avec le variant S768I (isolé ou composite) et en l'absence d'étude fonctionnelle pour la délétion/insertion S768_V769delinsIL dans l'exon 20 du gène EGFR, **l'intérêt d'un traitement ciblé serait à discuter en RCP moléculaire.**

Les données disponibles dans la littérature sont contradictoires quant à la sensibilité de ce variant vis-à-vis des TKI anti-EGFR, notamment concernant l'afatinib (doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.165 ; DOI: 10.1016/j.jtho.2018.02.004). En fonction des données cliniques et évolutives du patient, ce dossier peut être discuté en RCP moléculaire (NB: cette altération ne rentre pas dans la catégorie des insertions en phase de l'exon 20 du gène EGFR).

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-02 (Poumon)

Présence de la mutation G466V de classe III du gène BRAF dans l'exon 11, faiblement activatrice de l'oncogène BRAF, associée à la mutation Q61K du gène NRAS dans l'exon 3, activatrice de l'oncogène NRAS.

L'association de ces 2 mutations pathogènes, déjà décrites dans le mélanome, conduiraient à une activation de la voie MAPK.

Présence de la mutation pathogénique p.Gln61Lys dans l'exon 3 du gène NRAS.

- Présence de la mutation p.Gly466Val dans l'exon 11 du gène BRAF. Ce variant est classé comme pathogénique et de catégorie III (PMID: 33019809). L'intérêt clinique de ce variant est à discuter en RCP moléculaire (accès précoce, essais cliniques).
- Présence de la mutation p.Trp146Ter dans l'exon 5 du gène TP53. Ce variant a été décrit comme pathogénique.

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Commentaire pour 24-Multi-03:

EGFR: c.2335_2336delinsTT p.(Gly779Phe)

SNP database	Absent (PM2)
OncoKb Varsome	Conflicting/weak data 8 occurrences CBNPC cbioportal
Prédiction in silico	AlphaFold (confiance modérée, score 0,86)
Données fonctionnelles in vitro	=0
Données cliniques	=0

Au total : variant rare

- VSI
- À discuter **en RCP moléculaire** (pas d'indication à TKI EGFR en première intention, à rediscuter si échec des traitements standard)

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-03 (Poumon)

Pathogénicité:

Détection d'un variant de **signification clinique indéterminée** au niveau du gène EGFR.

- EGFR (Exon 20) : Gly779Phe (classe 3)

Variant faux-sens rare (critère PM2), localisé sur une position conservée du domaine tyrosine kinase (critère PP6) au niveau du gène EGFR dont les altérations sont fréquemment associées à ce type histologique (critère PP4). Variant rapporté "inconclusive" dans la base de données OncoKB, non rapporté dans les autres bases de données consultées, notamment Clinvar. Variant non caractérisé fonctionnellement selon les données de la littérature.

Impact thérapeutique:

Absence de détection de variant pathogène ou probablement pathogène ciblable par une drogue dans le cadre d'une AMM ou d'un accès précoce dans ce type histologique.

Détection d'un variant de signification clinique indéterminée au niveau du gène EGFR (exon 20): Gly779Phe.

En fonction des données cliniques et évolutives du patient, ce dossier peut être discuté en **RCP moléculaire**.

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Colon: Interprétation uniquement du/des variant(s) d'intérêt dans le contexte du cancer du colon

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-MULTI-04	KRAS: c.30_35dup; p.(Ala11_Gly12dup) PIK3CA: c.1633G>A; p.(Glu545Lys)	Pathogénicité	69%	28%	4%
		Impact Thérapeutique	79%	17%	4%
24-MULTI-05	BRAF: c.1799T>A p.Val600Glu	Pathogénicité	35%	64%	2%
		Impact Thérapeutique	57%	33%	9%
24-MULTI-06	KRAS: c.34 G>A, p.(Gly12Ser)	Pathogénicité	35%	65%	-
		Impact Thérapeutique	74%	17%	9%

Résultat Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-04 (Colon)

Pathogénicité:

Présence de la mutation c.30_35dup ; p.(Ala11_Gly12dup) de l'exon 2 du gène KRAS. Ce variant affecte le domaine catalytique de la protéine il est **oncogène gain de fonction**

Présence de la mutation c.1633G>A ; p.(Glu545Lys) dans l'exon 10 du gène PIK3CA. Cette mutation se situe dans le domaine protéique hélicoïdale de fixation du ligand et est corrélée à une augmentation de l'activité enzymatique PI3-kinase (Kang et al. ; Proc Natl Acad Sci USA 2005 ; 102(3):802-807). Variant pathogène

Présence de la mutation c.524G>A ; p.(Arg175His) de l'exon 5 de gène TP53. Ce variant affecte un acide aminé hotspot du domaine de liaison à l'ADN à l'origine d'une perte de fonction engendrant une dérégulation des gènes cibles. Variant pathogène

MSS : Absence d'instabilité des séquences répétées analysées par NGS (5 marqueurs stables et 1 non contributif).

Impact thérapeutique:

Détection d'un variant pathogène au niveau du gène KRAS (exon 02): Ala11_Gly12dup (classe 5) associé à une **résistance au traitement par anticorps anti-EGFR**.

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-05 (Colon)

Pathogénicité:

Présence de la **mutation activatrice** p.(Val600Glu) (c.1799 T>A) dans l'exon 15 du gène BRAF.

Impact thérapeutique:

Ce variant de BRAF est associé à une **sensibilité aux bithérapies anti-BRAF / anticorps anti-EGFR**, bénéficiant d'une AMM/ATU dans le cancer colorectal.

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-06 (Colon)

Pathogénicité:

Mutation **activatrice (gain de fonction)** de KRAS et amplification de HER2

Impact thérapeutique:

Présence d'une mutation de l'exon 2 du gène KRAS conférant une **résistance** aux anticorps anti-EGFR.

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Mélanome: Interprétation uniquement du/des variant(s) d'intérêt dans le contexte du cancer du mélanome

Score	Génotype	Score	++	+	-
24-MULTI-07	WT	Pathogénicité	33%	64%	4%
		Impact Thérapeutique	70%	11%	19%
24-MULTI-08	BRAF: c.1799T>A p.Val600Glu	Pathogénicité	33%	64%	4%
		Impact Thérapeutique	37%	61%	2%
24-MULTI-09	NRAS: c.181_182delinsTT p.(Gln61Leu)	Pathogénicité	36%	58%	5%
		Impact Thérapeutique	33%	65%	2%

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-07 (Mélanome)

Pathogénicité:

Absence de variation activatrice des oncogènes BRAF, NRAS et KIT.

Impact thérapeutique:

Absence de variant avec une indication théranostique.

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-08 (Mélanome)

Pathogénicité:

Présence du variant pathogène **gain de fonction** V600E du gène BRAF

Impact thérapeutique:

Mutation BRAF conférant une sensibilité à l'association des **inhibiteurs de kinase de BRAF et de MEK.**

Résultats Interprétation - Programme Multiparamétrique

Exemple de réponse optimale pour 24-Multi-09 (Mélanome)

Pathogénicité:

Présence de la mutation **activatrice** p.Q61L du gène NRAS.

Impact thérapeutique:

La variation c.181_182delinsTT / p.(Gln61Leu) de l'oncogène NRAS confère une résistance primaire aux inhibiteurs de BRAF. Les inhibiteurs de MEK ont montré une efficacité partielle dans les mélanomes métastatiques avec mutation activatrice de NRAS (MEK inhibitors for pre-treated, NRAS-mutated metastatic melanoma: A multi-centre, retrospective study, Salzmann et al., EJC 2022).

Leur utilisation dans ce contexte doit faire l'objet d'une discussion en **RCP moléculaire**.

Résultats Interprétation - Programme Ciblé – EGFR (Poumon)

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-EGFR-01	c.2156G>C ; p.(Gly719Ala) et c.2240T>C ; p.(Leu747Ser)	Pathogénicité	77%	9%	14%
		Impact Thérapeutique	73%	27%	-
24-EGFR-02	c.2239_2256del, p.(Leu747_Ser752del)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
24-EGFR-03	WT	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
24-EGFR-04	WT	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
24-EGFR-05	c.2235_2249del, p.(Glu746_Ala750del)	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%

Résultats Interprétation - Programme Ciblé – EGFR (Poumon

Conclusion EGFR:

Les variants sont **pathogéniques/activateurs** et peuvent être utilisés pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication

Résultats Interprétation - Programme Ciblé – KRAS (Colon)

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-KRAS-01	c.34G>T, p.(Gly12Cys)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	77%	9%	14%
24-KRAS-02	c.436G>A, p.(Ala146Thr)	Pathogénicité	90%	5%	5%
		Impact Thérapeutique	86%	5%	9%
24-KRAS-03	c.35G>C, p.(Gly12Ala)	Pathogénicité	95%	5%	-
		Impact Thérapeutique	100%	-	-
24-KRAS-04	c.38G>A, p.(Gly13Asp)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
24-KRAS-05	c.35G>A, p.(Gly12Asp)	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	100%	-	-

Les 5 variants sont **pathogéniques/activateurs** et associés à une résistance à un médicament ayant une AMM/ATU dans le colon.

Résultats Interprétation - Programme Ciblé – KRAS (Poumon)

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-KRAS-01	c.34G>T, p.(Gly12Cys)	Pathogénicité	90%	5%	5%
		Impact Thérapeutique	68%	-	32%
24-KRAS-02	c.436G>A, p.(Ala146Thr)	Pathogénicité	82%	-	18%
		Impact Thérapeutique	73%	4%	23%
24-KRAS-03	c.35G>C, p.(Gly12Ala)	Pathogénicité	91%	-	9%
		Impact Thérapeutique	55%	-	45%
24-KRAS-04	c.38G>A, p.(Gly13Asp)	Pathogénicité	86%	5%	9%
		Impact Thérapeutique	64%	-	36%
24-KRAS-05	c.35G>A, p.(Gly12Asp)	Pathogénicité	91%	-	9%
		Impact Thérapeutique	54%	23%	23%

Les 5 variants sont pathogéniques/activateurs

Le variant c.34G>T, p.(Gly12Cys) peut être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans le poumon.

Les autres variants n'ont pas d'indication théranostique dans le poumon.

Résultats Interprétation - Programme Ciblé

Commentaire/Discussion pour 24-KRAS-03 :

c.35G>C, p.(Gly12Ala) : pas d'indication thérapeutique dans le poumon.

- A ce jour - pas d'AMM dans le poumon pour les autres *KRAS* hors G12C
- Présence d'essais précoces pour G12D / accès au traitement pour G12C
- Pas pour les autres variants *KRAS*

Résultats Interprétation - Programme Cibléd – NRAS (Colon)

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-NRAS-01	c.181C>A, p.(Gln61Lys)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
24-NRAS-02	WT	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	90%	-	10%
24-NRAS-03	WT	Pathogénicité	86%	-	14%
		Impact Thérapeutique	81%	-	19%
24-NRAS-04	c.182A>G, p.(Gln61Arg)	Pathogénicité	95%	5%	-
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
24-NRAS-05	WT	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%

Les 2 variants sont pathogéniques/activateurs et associés à une résistance à un médicament ayant une AMM/ATU dans le colon.

Les statut WT des 3 autres cas peut être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication

Résultats Interprétation - Programme Cibléd – NRAS (Mélánome)

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-NRAS-01	c.181C>A, p.(Gln61Lys)	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	62%	-	38%
24-NRAS-02	WT	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	90%	-	10%
24-NRAS-03	WT	Pathogénicité	86%	-	14%
		Impact Thérapeutique	86%	-	14%
24-NRAS-04	c.182A>G, p.(Gln61Arg)	Pathogénicité	80%	10%	10%
		Impact Thérapeutique	62%	-	38%
24-NRAS-05	WT	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%

Les 2 variants sont **pathogéniques/activateurs** et peuvent être discutés en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques, ...)

Les 3 cas WT n'ont pas d'indication théranostique dans le mélánome.

Résultats Interprétation - Programme Ciblé

Commentaire/Discussion pour 24-NRAS-01 :

c.181C>A, p.(Gln61Lys) Mélanome

Mutation pathogénique et activatrice, en revanche pas d'indication thérapeutique avec AMM.

Il existe néanmoins des essais pour les mélanomes NRAS mutés (inhibiteurs de MEK), donc à discuter en RCP ou en RCP moléculaire si pas d'essai ouvert dans l'établissement.

Résultats Interprétation - Programme Ciblé – BRAF (Colon)

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-BRAF-01	c.1799T>A, p.(Val600Glu)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	79%	-	21%
24-BRAF-02	WT	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	100%	-	-
24-BRAF-03	WT	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	100%	-	-
24-BRAF-04	c.1799T>A, p.(Val600Glu)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	79%	-	21%
24-BRAF-05	c.1799T>A, p.(Val600Glu)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	75%	-	25%

Le variant c.1799T>A, p.(Val600Glu) est **pathogénique/activateur** et peut être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans le colon.

Les cas WT n'ont pas d'indication théranostique

Résultats Interprétation - Programme Ciblé – BRAF (Mélanome)

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-BRAF-01	c.1799T>A, p.(Val600Glu)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	92%	-	8%
24-BRAF-02	WT	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	100%	-	-
24-BRAF-03	WT	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	100%	-	-
24-BRAF-04	c.1799T>A, p.(Val600Glu)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	92%	-	8%
24-BRAF-05	c.1799T>A, p.(Val600Glu)	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	92%	-	8%

Le variant c.1799T>A, p.(Val600Glu) est **pathogénique** et peut être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans le mélanome.

Les cas WT n'ont pas d'indication théranostique

Résultats Interprétation - Programme Cibléd – MLH1/MSI

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-MLH1-MSI-01	Promoteur méthylé MSI	Pathogénicité	98%	-	2%
		Impact Thérapeutique	47%	37%	16%
24-MLH1-MSI-02	Promoteur non méthylé MSS	Pathogénicité	98%	-	2%
		Impact Thérapeutique	34%	45%	21%
24-MLH1-MSI-03	Promoteur non méthylé MSS	Pathogénicité	98%	-	2%
		Impact Thérapeutique	32%	50%	18%
24-MLH1-MSI-04	Promoteur non méthylé MSS	Pathogénicité	98%	-	2%
		Impact Thérapeutique	32%	50%	18%
24-MLH1-MSI-05	Promoteur méthylé MSI	Pathogénicité	98%	-	2%
		Impact Thérapeutique	51%	47%	2%

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-BRCA-01	BRCA1: c.181T>G p.(C61G) p.(C61G) TP53: c.821T>C ; p.(Val274Ala) GIS négatif	Pathogénicité	100%	-	-
		Impact Thérapeutique	100%	-	-
24-BRCA-02	TP53: c.659A>G p.(Tyr220Cys) GIS positif	Pathogénicité	38%	59%	3%
		Impact Thérapeutique	61%	21%	18%
24-BRCA-03	TP53: c.1024C>T ; p.(Arg342*) GIS positif	Pathogénicité	34%	62%	3%
		Impact Thérapeutique	68%	14%	18%

Commentaire pour l'impact thérapeutique:

rappel des indications pour les inhibiteurs de PARP1 et éventuellement des examens complémentaires à prévoir.

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-BRCA-04	BRCA2: délétion exon 16* / WT TP53: c.833del p.(Pro278Leufs*67) GIS positif	Pathogénicité	73%	27%	-
		Impact Thérapeutique	36%	39%	24%
24-BRCA-05	BRCA1: c.3018_3021del p.(His1006Glnfs*17) TP53: c.574C>T;p.Gln192* GIS positif	Pathogénicité	97%	3%	-
		Impact Thérapeutique	76%	21%	3%
24-BRCA-06	BRCA1: Del Exon14 BRCA2: (c.9976A>T p.(Lys3326Ter) bénin) TP53: c.856G>A;p.Glu286Lys GIS positif	Pathogénicité	52%	48%	-
		Impact Thérapeutique	47%	41%	13%

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Exemple de réponse optimale pour 24-BRCA-01

Pathogénicité:

La mutation **délétère** c.181T>G du gène BRCA1 a été identifiée sur le tissu tumoral analysé. Il s'agit d'une mutation identifiée au niveau tumoral, sa présence est à rechercher au niveau constitutionnel dans l'éventualité d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire.

Impact thérapeutique:

Présence d'une mutation pathogène dans BRCA1, conférant une sensibilité **aux inhibiteurs de PARP**.

Une **consultation en oncogénétique** peut-être envisagée en fonction du contexte clinique.

La mutation pathogène de TP53 est sans impact thérapeutique.

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Exemple de réponse optimale pour 24-BRCA-02

Pathogénicité:

On observe une mutation du gène TP53 (mutation dans le domaine de liaison à l'ADN: DBD). L'impact de cette mutation sur la prise en charge thérapeutique reste à définir d'après les données actuelles de la littérature.

Il n'a été détecté **aucune autre mutation pathogène** des gènes BRCA1, BRCA2 et des autres gènes présents dans le panel, dans la limite de la méthode utilisée et des données disponibles actuellement dans la littérature et dans les bases de données en ligne.

Impact thérapeutique:

Interprétation GIS: Ce résultat associé à l'absence de détection de variant pathogène ou probablement pathogène sur les gènes BRCA1 et BRCA2 n'est pas en faveur d'un déficit de la recombinaison homologue.

Absence de détection d'anomalie prédictive de sensibilité aux inhibiteurs de PARP dans la limite de cette analyse.

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Exemple de réponse optimale pour 24-BRCA-03

Pathogénicité:

*Index d'intégrité génomique (GI) : Positif

*Absence de **variant pathogène** BRCA1 ou BRCA2 susceptible de conférer une sensibilité accrue aux inhibiteurs de PARP dans la limite de la sensibilité analytique. Cependant l'ADN tumoral extrait étant de moindre qualité, la présence d'une altération ne peut pas être écartée.

Par ailleurs, l'analyse du prélèvement par séquençage haut débit a mis en évidence :

Le **variant délétère** c.1026+5_1026+7del, p.(?) du gène RAD51C. Cette mutation doit être recherchée sur l'ADN constitutionnel du patient dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique pour prendre en compte le risque personnel et familial de cancer.

Un variant pathogène du gène TP53 associé à une perte de fonction.

STATUT HRD : Positif

Impact thérapeutique:

Statut HRD Positif conférant une **sensibilité accrue aux inhibiteurs de PARP**.

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Exemple de réponse optimale pour 24-BRCA-04

Pathogénicité:

Présence d'un réarrangement délétère de grande taille du gène *BRCA2* (délétion de l'exon 16).

Statut HRD : présence d'un déficit de la voie de recombinaison homologue.

Impact thérapeutique:

Ce génotype tumoral rend la patiente éligible à un traitement par inhibiteur de PARP.

Une consultation d'oncogénétique doit être envisagée pour évaluer le risque de prédisposition génétique.

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Exemple de réponse optimale pour 24-BRCA-05

Pathogénicité:

Présence de **variants pathogènes** dans les gènes BRCA1 et TP53 ainsi qu'un défaut de la recombinaison homologe (HRD). Absence de variant pathogène dans le gène BRCA2.

Impact thérapeutique:

La mutation **délétère** c.3018_3021del p.(His1006Glnfs*17) du gène BRCA1 a été mise en évidence dans le prélèvement analysé. Cette mutation est susceptible de conférer une **sensibilité aux inhibiteurs de PARP**.

Elle doit être recherchée à l'état constitutionnel dans le cadre d'une **consultation d'oncogénétique** pour prendre en compte le risque personnel et familial de cancer.

Résultats Interprétation - Programme Ovaire

Exemple de réponse optimale pour 24-BRCA-06

Pathogénicité:

Il n'a pas été décelé de variant pathogène sur les gènes BRCA1/BRCA2.

Impact thérapeutique:

Il n'a pas été détecté de mutations de sensibilité aux traitements par inhibiteur de PARP.

La technique utilisée ici ne permet pas la détection des **grands réarrangements** touchant les gènes BRCA1/BRCA2. Cette analyse somatique doit donc être complétée par une analyse constitutionnelle de ces gènes. Dans ce contexte , une consultation d'oncogénétique est hautement conseillée.

L'analyse somatique doit être complétée par l' évaluation du **statut HRD**.

Résultats Interprétation - Programme Fusion

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-FUSION-01	Épissage de MET	Pathogénicité	96%	-	4%
		Impact Thérapeutique	79%	21%	-
24-FUSION-02	EML4::ALK	Pathogénicité	91%	-	9%
		Impact Thérapeutique	87%	13%	-
24-FUSION-03	CCDC6::RET	Pathogénicité	98%	-	2%
		Impact Thérapeutique	85%	15%	-
24-FUSION-04	ETV6::NTRK3	Pathogénicité	92%	-	8%
		Impact Thérapeutique	83%	15%	2%

Résultats Interprétation - Programme ADN circulant *EGFR*

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-cfDNA-01	c.2235_2249del; p.(Glu746_Ala750del)	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
24-cfDNA-02	c.2573T>G; p.(Leu858Arg)	Pathogénicité	92%	-	8%
		Impact Thérapeutique	92%	-	8%
24-cfDNA-03	c.2239_2248delinsC; p.(Leu747_Ala750delinsPro)	Pathogénicité	95%	-	5%
		Impact Thérapeutique	92%	5%	3%
24-cfDNA-04	c.2156G>C; p.(Gly719Ala) et c.2303G>T; p.(Ser768Ile)	Pathogénicité	90%	5%	5%
		Impact Thérapeutique	68%	22%	10%

Résultats Interprétation - Programme ADN circulant *EGFR*

Réponses optimales pour les 4 variants EGFR

Pathogénicité:

Les variants sont **pathogènes activateurs**.

Impact thérapeutique:

Avec impact thérapeutique, **associé à une prescription** conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) - **Sensibilité**

Résultats Interprétation - Programme ADN circulant *KRAS*

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-cfDNA-05	c.436G>A; p.(Ala146Thr)	Pathogénicité	89%	-	11%
		Impact Thérapeutique	94%	-	6%
24-cfDNA-06	c.38G>A; p.(Gly13Asp)	Pathogénicité	91%	-	9%
		Impact Thérapeutique	91%	-	9%

Réponse optimale:

Pathogénicité:

Variants **pathogènes activateur**

Impact Thérapeutique:

Avec impact thérapeutique, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) - **Résistance**

Résultats Interprétation - Programme ADN circulant *NRAS/BRAF*

Cas	Génotype	Score	++	+	-
24-cfDNA-07	<i>NRAS</i> : c.182A>G; p.(Gln61Arg) <i>BRAF</i> : WT	Pathogénicité	91%	-	9%
		Impact Thérapeutique	68%	-	32%
24-cfDNA-08	<i>NRAS</i> : WT <i>BRAF</i> : c.1799T>A; p.(Val600Glu)	Pathogénicité	89%	-	11%
		Impact Thérapeutique	74%	-	26%

Réponse optimale 24-cfDNA-07

Pathogénicité:

Variant **pathogène activateur**

Impact Thérapeutique:

Avec impact thérapeutique, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) - **Résistance**

Réponse optimale 24-cfDNA-08

Pathogénicité:

Variant **pathogène activateur**

Impact Thérapeutique:

Avec impact thérapeutique, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) - **Sensibilité**

Attention aux résultats nc

VARIANTS ADDITIONNELS

Poumon, Colon, Mélanome, Ovaire



Résultats Interprétation – Variants additionnels Poumon

Cas	Génotype	Score	++	+	-
Variant 1	<i>MET</i> : c.3029C>T, p.(Thr1010Ile)	Pathogénicité	62%	24%	14%
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
Variant 2	<i>BRAF</i> : c.1397G>T, p.(Gly466Val)	Pathogénicité	11%	87%	2%
		Impact Thérapeutique	33%	60%	7%

Réponse optimale Variant 1

Pathogénicité:

Neutre/ polymorphisme

Impact Thérapeutique:

Sans indication théranostique

Réponse optimale Variant 2

Pathogénicité:

Variant **probablement pathogénique**

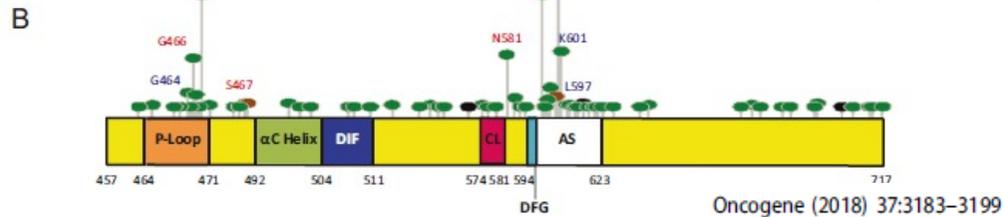
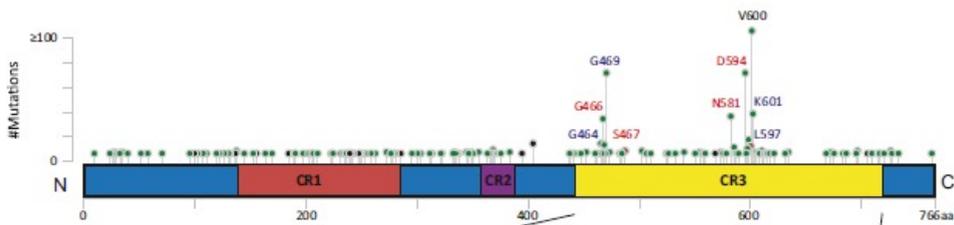
Impact Thérapeutique:

Sans indication théranostique

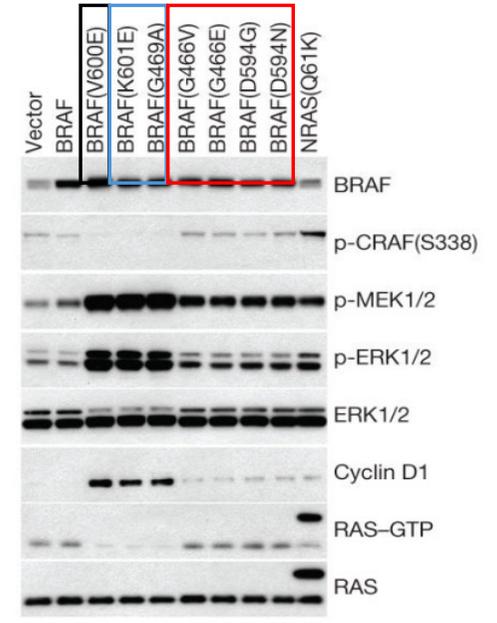
Résultats Interprétation – Variants additionnels Poumon

Commentaire/Discussion pour Variant 2 Poumon: BRAF c.1397G>T, p.(Gly466Val)

A BRAF BRAF : classification des variants en 3 classes



Classe I : codon 600 (activateur monomère)
Classe II : activateur indépendant de RAS (mais en dimère)
Classe III : activateur faible et dépendant de RAS



Nature. 2017 August 10; 548(7666): 234–238.

Au total : Variant rare de BRAF classe III , faible activité kinase

Résultats Interprétation – Variants additionnels Poumon

Réponse optimale Variant 2

Pathogénicité:

Variant **probablement pathogénique**

- OncoKb : patho sur données précliniques et fonctionnelles uniquement
- Données fonctionnelles : faible activité kinase (par rapport V600)

Impact Thérapeutique:

Sans indication théranostique

- 1 essai clinique de phase 1/1b ouvert en France (NCT04913285) : escalade de dose
- 1 case report chinois (PMID: 38283732): critère discutable car nécessité de plusieurs cas

BRAF : c.1397G>T, p.(Gly466Val)

SNP database	Absent (PM2)
BBD	OncoKb : oncogénique ClinVar germ : Patho 2 occurrences
Prédiction in silico	PP3
Données hotspot (cbioportal)	17 466V / 34 466 (PM1)
Données fonctionnelles in vitro	ref (PS3 modérée -> PM)

Résultats Interprétation – Variants additionnels Colon

Cas	Génotype	Score	++	+	-
Variant 1	<i>TP53</i> : c.645T>G, p.(Ser215Arg)	Pathogénicité	59%	34%	7%
		Impact Thérapeutique	95%	-	5%
Variant 2	<i>MSH2</i> : c.2773G>T, p.(Glu925Ter)	Pathogénicité	78%	2%	20%
		Impact Thérapeutique	75%	-	25%

Réponse optimale Variant 1

Pathogénicité:

Variant probablement pathogénique

Impact Thérapeutique:

Sans indication théranostique

Réponse optimale Variant 2

Pathogénicité:

Variant de signification inconnue

Impact Thérapeutique:

Sans indication théranostique

Résultats Interprétation – Variants additionnels Colon

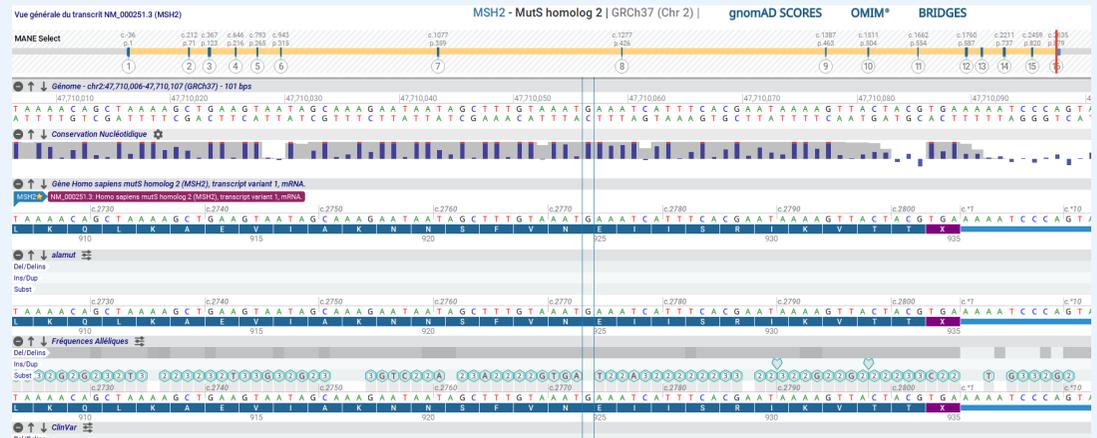
Commentaire/Discussion pour Variant 2:

Dernier exon du gène *MSH2*

Pas de domaine fonctionnel

***MSH2*: c.2773G>T, p.(Glu925Ter)**

SNP database	Absent (PM2) Dernier exon
Clinvar	UV-3 Perte de 10 aa
Données fonctionnelles in vitro	=0
Données cliniques	=0
Frog	



Résultats Interprétation – Variants additionnels Mélanome

Cas	Génotype	Score	++	+	-
Variant 1	<i>NRAS</i> : c.173C>T, p.(Thr58Ile)	Pathogénicité	57%	39%	4%
		Impact Thérapeutique	73%	-	27%
Variant 2	<i>NF1</i> : c.3827G>C, p.(Arg1276Pro)	Pathogénicité	84%	12%	4%
		Impact Thérapeutique	64%	-	36%

Réponse optimale Variant 1

Pathogénicité:

Variant probablement pathogénique

Impact Thérapeutique:

Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques, ...)

Réponse optimale Variant 2

Pathogénicité:

Variant pathogénique

Impact Thérapeutique:

Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques, ...)

Résultats Interprétation – Variants additionnels Ovaire

Cas	Génotype	Score	++	+	-
V8ariant 1	<i>BRCA1</i> : c.4485-1G>T, p.(?)	Pathogénicité	89%	3%	8%
		Impact Thérapeutique	92%	-	8%
Variant 2	<i>BRCA1</i> : c.440T>A, p.(Leu147*)	Pathogénicité	62%	30%	8%
		Impact Thérapeutique	73%	-	27%

Réponse optimale Variant 1 et Variant 2

Pathogénicité:

Variant délétère

Impact Thérapeutique:

Pouvant être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication et nécessitant une orientation vers une consultation d'oncogénétique

Résultats Interprétation – Variants additionnels Ovaire

Cas	Génotype	Score	++	+	-
Variant 3	<i>BRCA1</i> : c.5564del, p.(Ile1855AsnfsTer67)	Pathogénicité	22%	24%	54%
		Impact Thérapeutique	32%	-	68%
Variant 4	<i>BRCA2</i> : c.7975A>G, p.(Arg2659Gly)	Pathogénicité	86%	3%	11%
		Impact Thérapeutique	84%	-	16%

Réponse optimale Variant 3 et Variant 4

Pathogénicité:

Variant délétère

Impact Thérapeutique:

Pouvant être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication et nécessitant une orientation vers une consultation d'oncogénétique

Résultats Interprétation – Variants additionnels Ovaire

Cas	Génotype	Score	++	+	-
Variant 5	<i>BRCA2</i> c.10137T>A, p.(Tyr3379Ter)	Pathogénicité	38%	22%	41%
		Impact Thérapeutique	89%	-	11%
Variant 6	<i>BRCA2</i> : c.9004G>A, p.(Glu3002Lys)	Pathogénicité	59%	27%	14%
		Impact Thérapeutique	76%	-	24%

Réponse optimale Variant 5

Pathogénicité:

Neutre / Polymorphisme

Impact Thérapeutique:

Sans indication théranostique

Réponse optimale Variant 6

Pathogénicité:

Variant délétère

Impact Thérapeutique:

Pouvant être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication et nécessitant une orientation vers une consultation d'oncogénétique

Résultats Interprétation – Variants additionnels Ovaire

Commentaire/Discussion pour Variant 3

Dernier exon mais impact structurel important

Considéré comme **délétère**

Neutre / Polymorphisme	5
Probablement neutre	2
Variant de signification inconnue	13

BRCA1 : c.5564del, p.(Ile1855AsnfsTer67)

SNP database	Absent (PM2) Dernier exon
Clinvar	Classe 3 ou 4 Ajout de 66 aa
Données fonctionnelles in vitro	"BRCA1 frameshift variants leading to extended incorrect protein C termini" Nepomuceno et al. PMID: 37718511
Frog	Classe 5

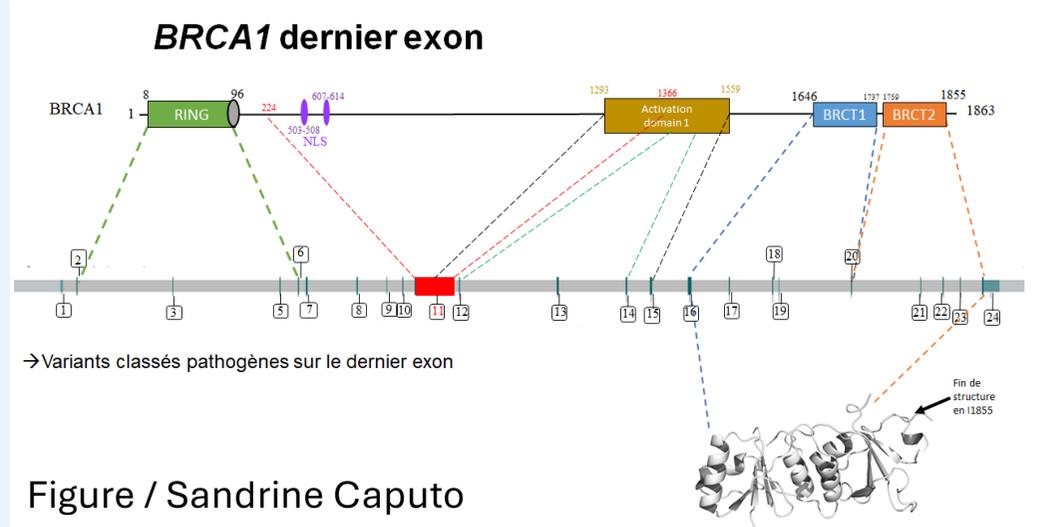


Figure / Sandrine Caputo

Considéré en éducatif

PROGRAMME D' EVALUATION INDIVIDUELLE

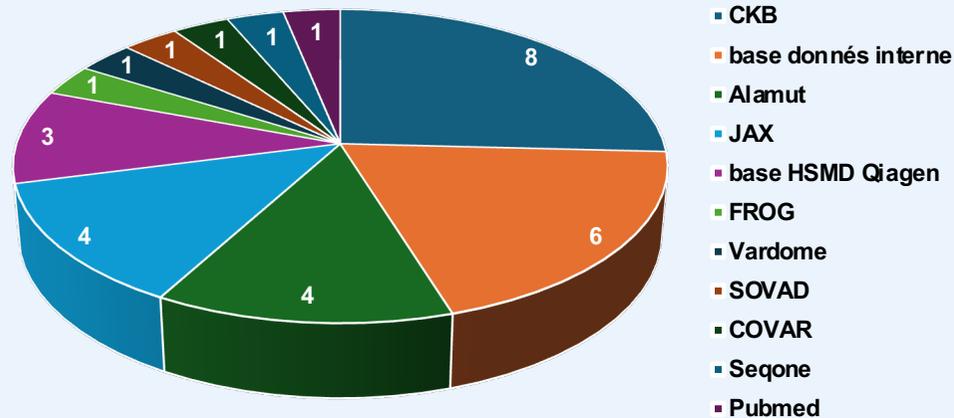
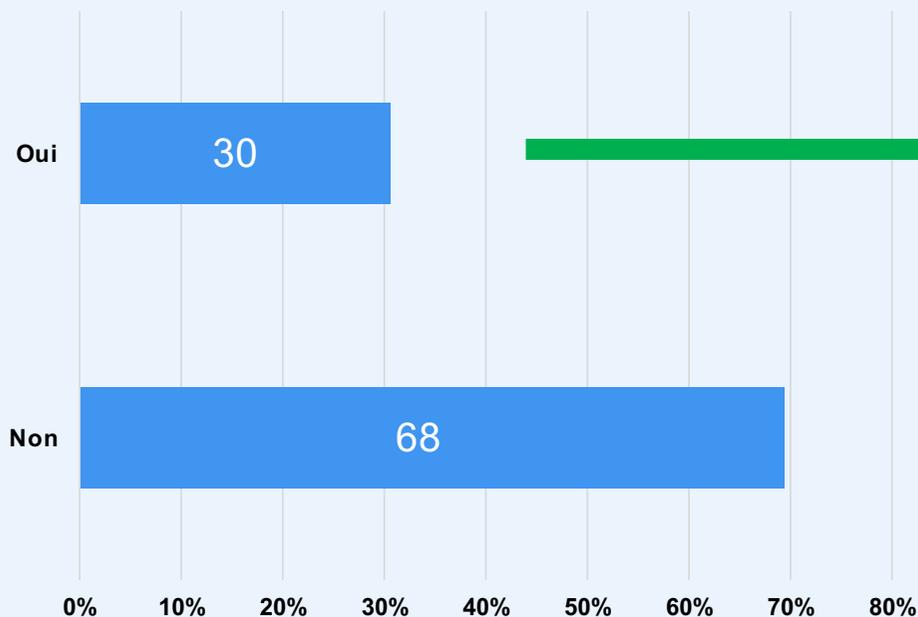


Rappel: déroulement du programme

- **Enquête auprès des inscrits au programme - juin 2024**
- **Webinaire formation #1- juillet 2024**
- **Webinaire formation #2 – septembre 2024**
- **EEQ – octobre 2024**

Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

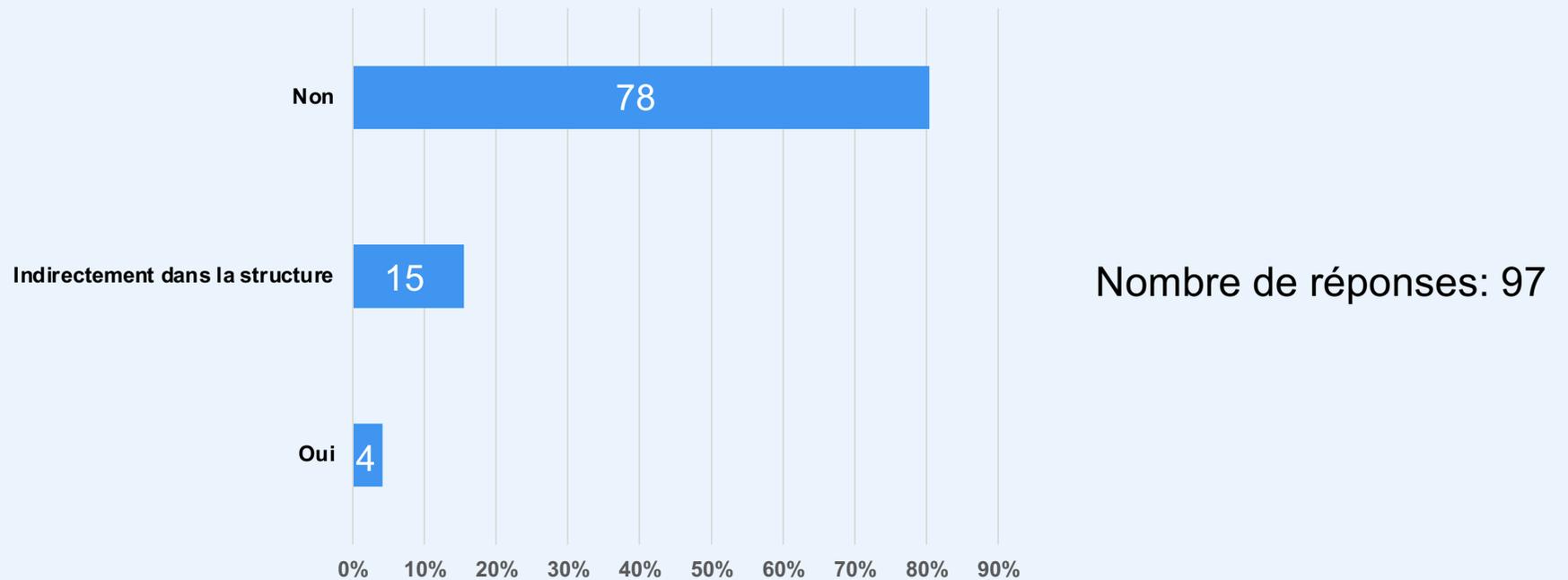
Avez-vous accès à des bases de données non publiquement disponibles ?



Nombre de réponses: 98

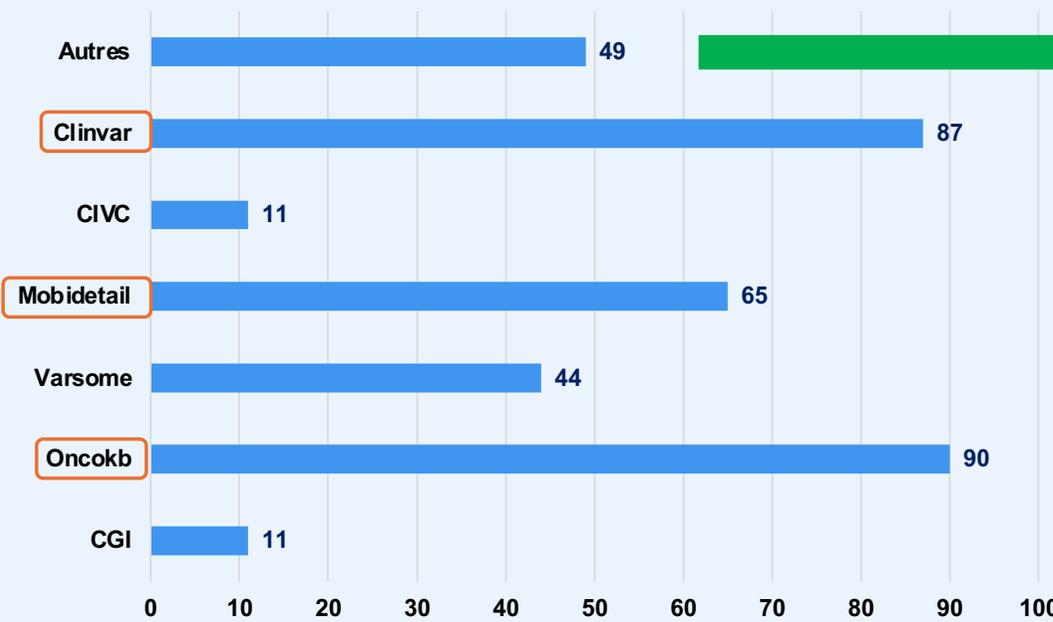
Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

Avez-vous accès à la base constitutionnelle FROG ?

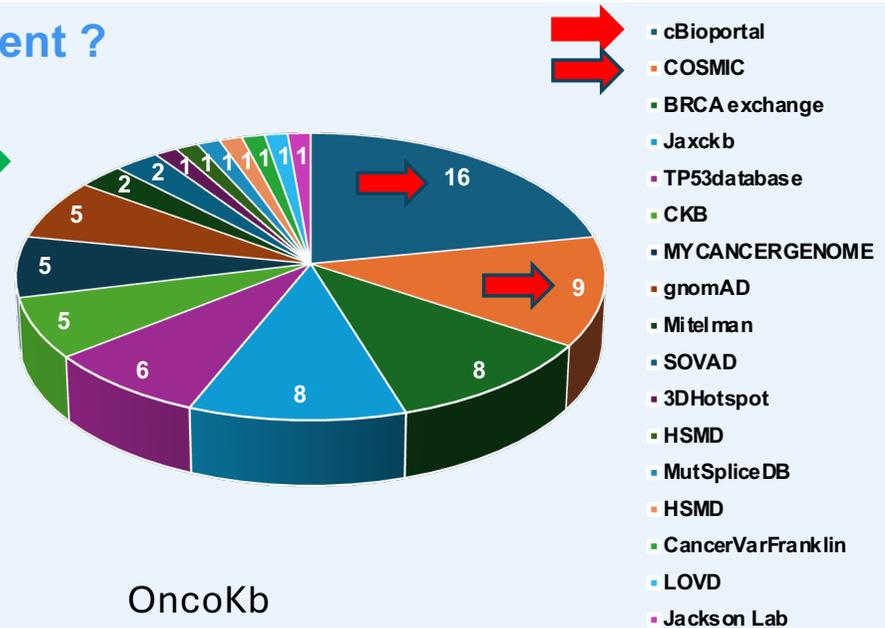


Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

Quelles sont les bases que vous utilisez régulièrement ?



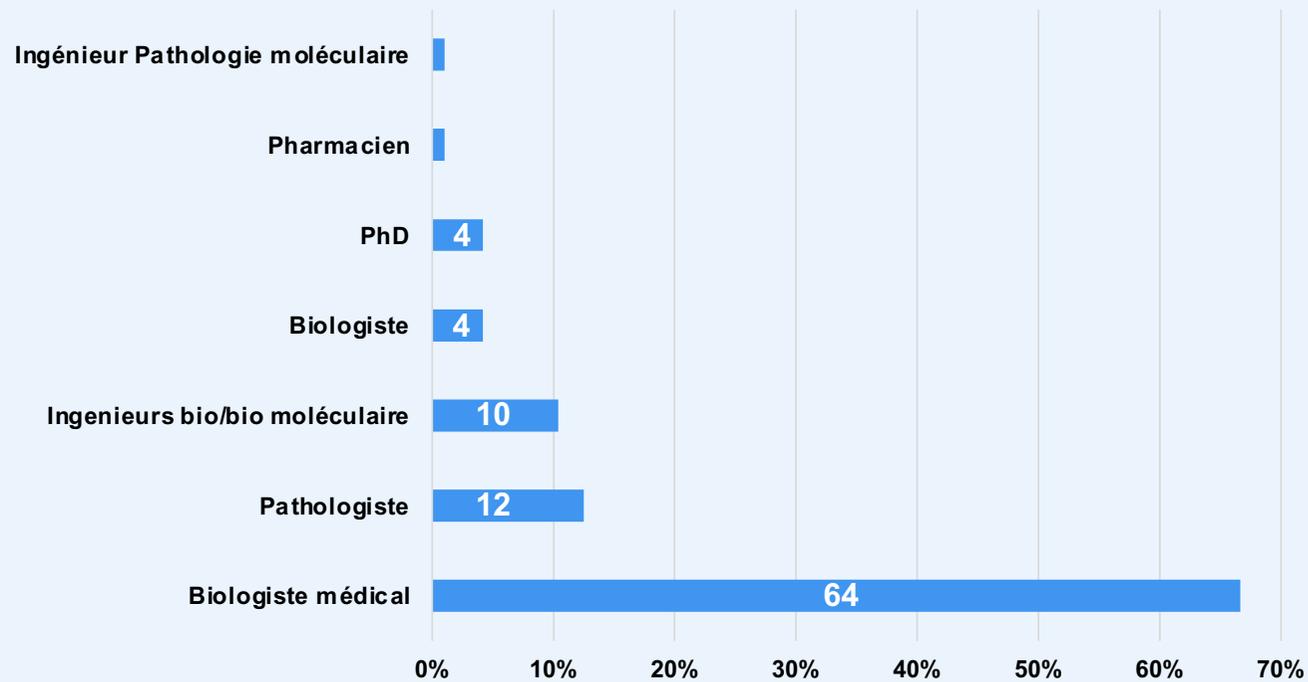
Nombre de réponses: 96



Oncokb
Clinvar
Mobidetail
Varsome

Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

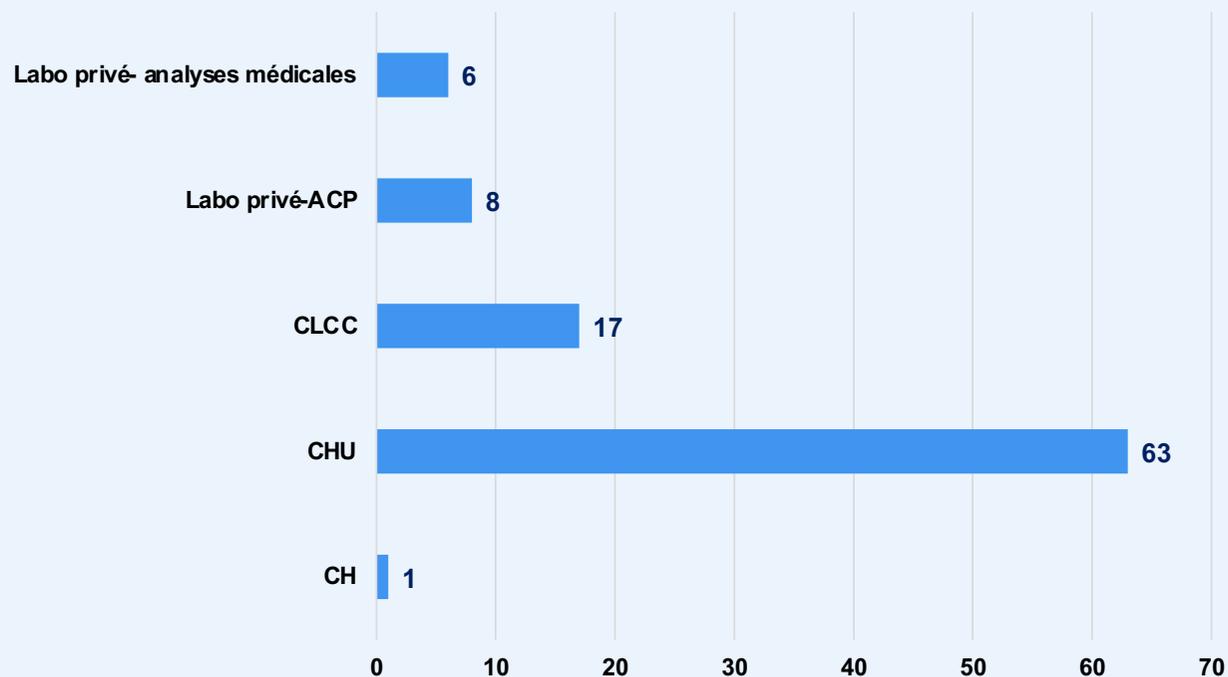
Quel est votre profil de formation ?



Nombre de réponses: 96

Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

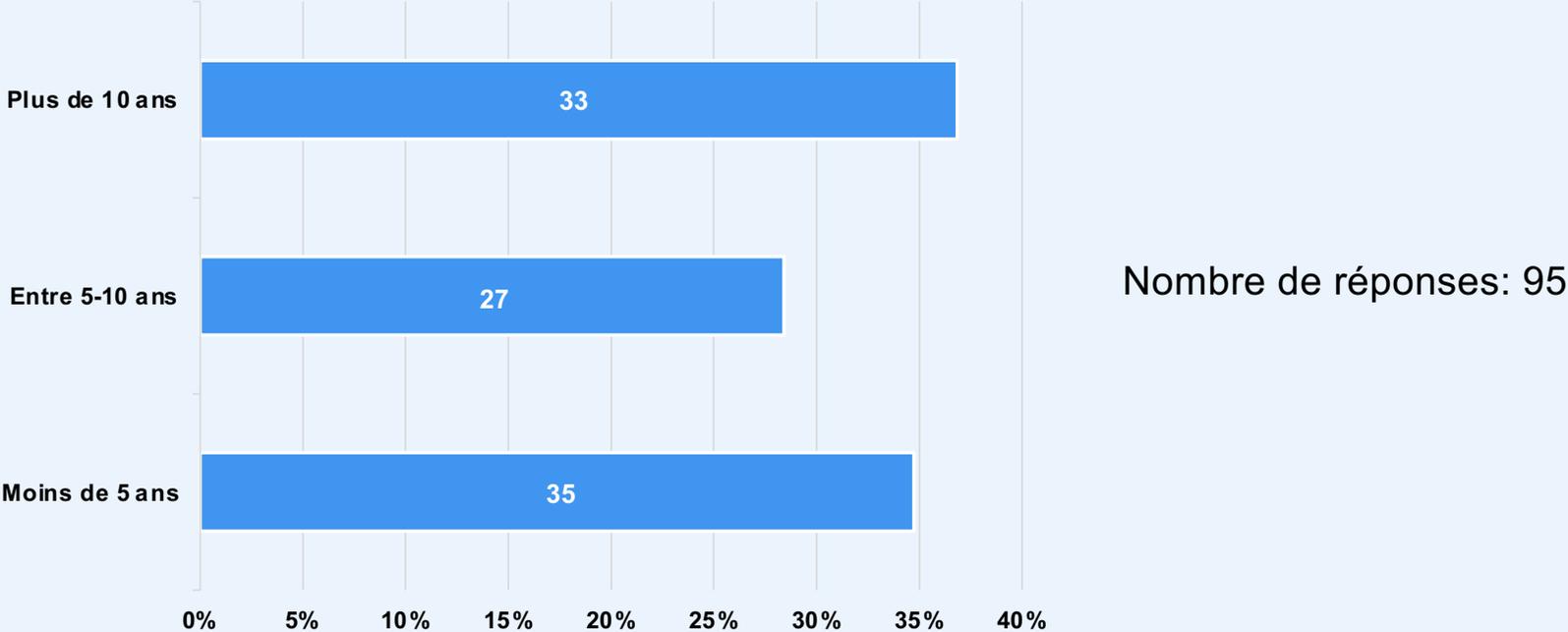
Dans quel type de structure pratiquez-vous ?



Nombre de réponses: 95

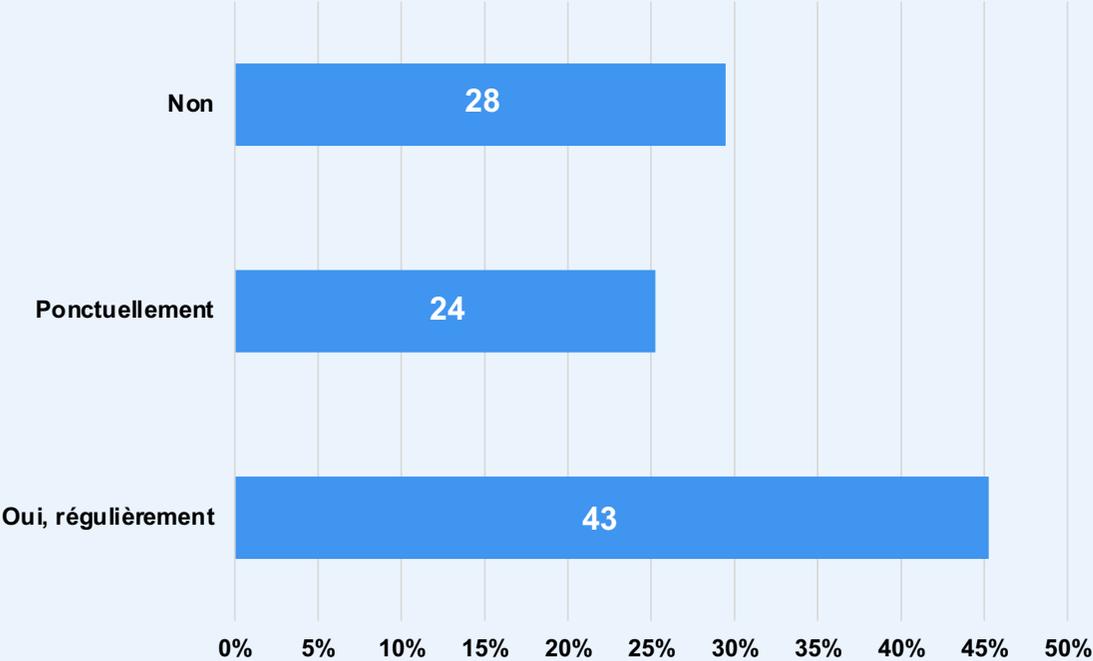
Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

Nombre d'années d'expérience en génétique moléculaire somatique?



Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

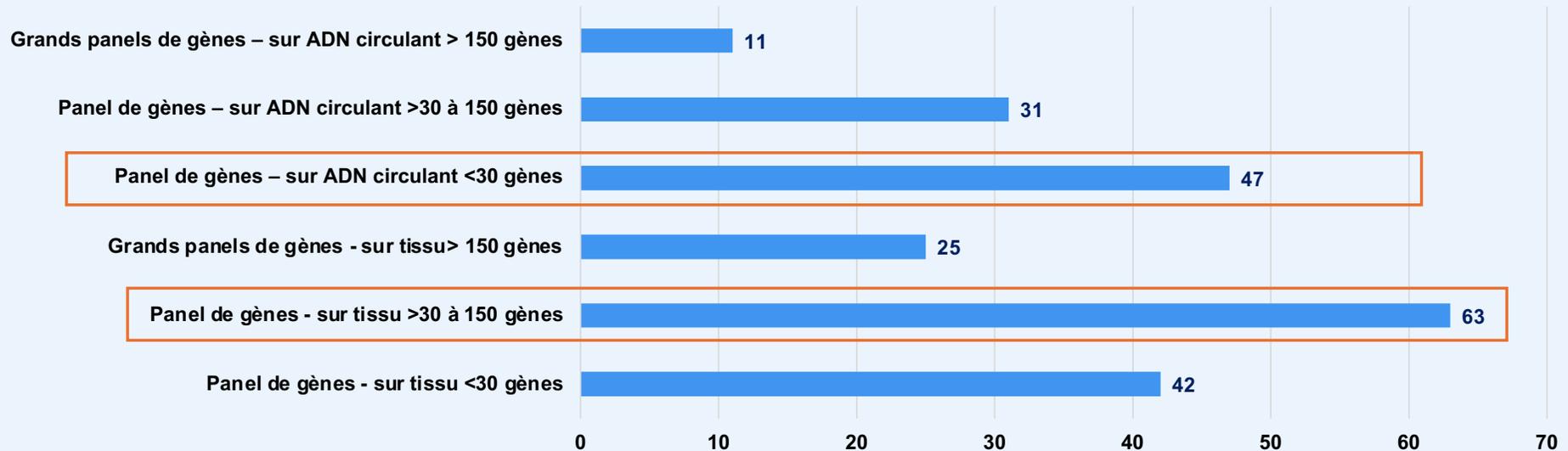
Participez-vous à une RCP moléculaire pour interpréter les résultats moléculaires ?



Nombre de réponses: 95

Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

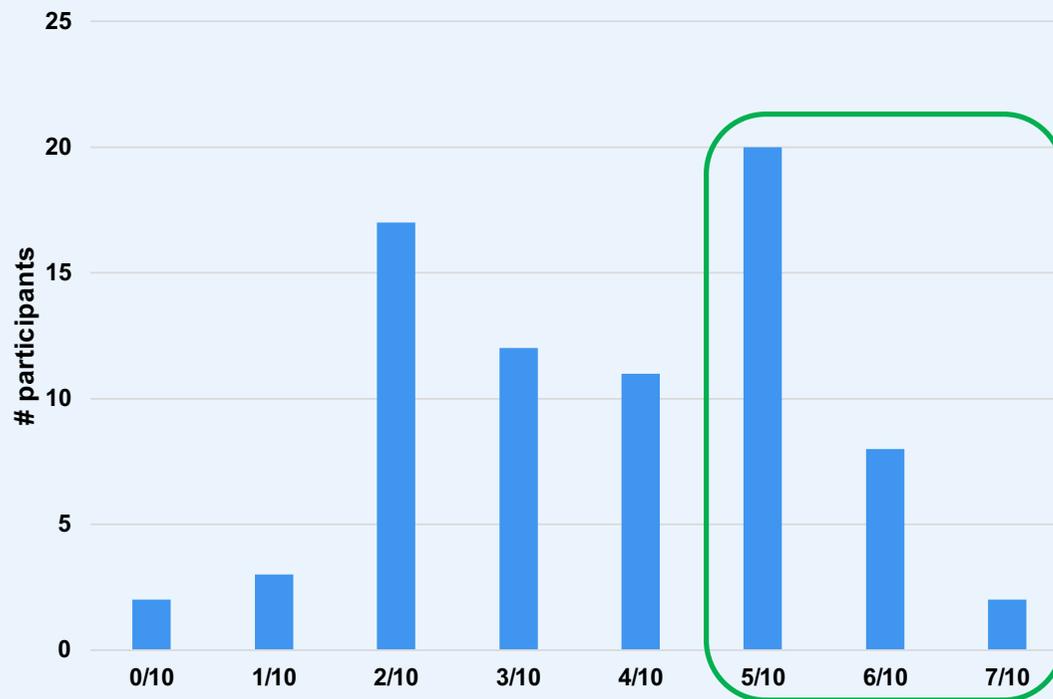
Sur quel type de résultats réalisez-vous votre interprétation?



Nombre de réponses: 90

Rappel – Résultats de l'enquête avant la formation

Résultats des questions de connaissance



10 questions de connaissances, avec réponses multiples incluant les critères de pathogénicité et d'impact thérapeutique

72 inscrits ont répondu à toutes les questions de connaissances

42% participants ont obtenu un score supérieur ou égal à 5/10

Score maximum : 70% - 1 seul participant

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 01

Contexte clinique:

Patient de 72 ans, présentant un adénocarcinome pulmonaire pour lequel on envisage une chirurgie (stade clinique IIIA). Le séquençage de la biopsie met en évidence un variant sur le gène **EGFR** (NM_005228) : **c.2126A>C p.(Glu709Ala)** à une fréquence allélique de 15%.

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant pathogène	++	65%
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	23%
Variant bénin	-	13%
Variant probablement bénin		
Variant de signification incertaine		

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	++	30%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	+	49%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	20%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 01

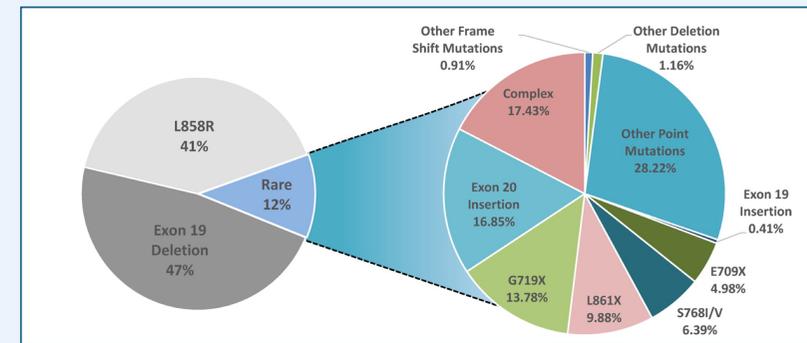
Commentaires:

EGFR (NM_005228) : c.2126A>C p.(Glu709Ala)

SNP database	Absent (PM2)
Oncokb Varsome	Oncogénique GOF (PS7 → PA1) 39 occurrences cbiportal
Prédiction in silico	Alphamissense (0,9), REVEL (0,59) (PP/PM)
Données fonctionnelles in vitro	Nombreuses données (PS3 → PA2) Kohsaka, Science Transl Med 2017
Données cliniques	Nombreuses publications (variant récurrent « non commun)

Au total :

- **Variant pathogène activateur**
- **Avec impact thérapeutique : contre-indication chimio-immuno néoadjuvante**



OPDIVO (nivolumab) - CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules)

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 10 nov. 2023

Nature de la demande
Extension d'indication

Extension d'indication.

L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue ».

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 02

Contexte clinique:

Patiente de 74 ans, présentant un adénocarcinome pulmonaire métastatique.

Le séquençage de la lésion biopsiée met en évidence un variant de **BRAF** (NM_004333) : **c.1801A>G, p.(Lys601Glu)**

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant pathogène	++	65%
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	34%
Variant bénin	-	1%

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	++	76%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	+	6%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	18%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 02

Commentaires:

BRAF (NM_004333) : c.1801A>G, p.(Lys601Glu)	
SNP database	Absent (PM2)
OncoKb ClinVar cbioportal	OncoKb pb oncogénique (PS7) pathogénique* 71 occurrences (varsome)
Prédiction in silico	Alphamissense (0,99) REVEL (0,91) (PP3).
Données fonctionnelles in vitro	CKB GOF, Nombreuses données, (PS3)
Données cliniques	OUI (cases report)

Au total :

- **Variant pathogène activateur**
- **A discuter en RCP:** pas d'AMM/AAP mais cases report de réponse traitement ciblé

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 02

The screenshot shows a PubMed search interface with the query 'lung BRAF K601E'. The search results are displayed in a list format, showing three articles. The first article is titled 'Challenges in the treatment of BRAF K601E-mutated lung carcinoma: a case report of rapid response and resistance to dabrafenib and trametinib.' The second article is 'Characterization of BRAF(Thr599dup) Mutation as a Targetable Driver Mutation Identified in Lung Adenocarcinoma by Comprehensive Genomic Profiling.' The third article is 'Clinicogenomic Features and Targetable Mutations in NSCLCs Harboring BRAF Non-V600E Mutations: A Multi-Institutional Genomic Screening Study (LC-SCRUM-Asia).' The left sidebar contains filters for 'RESULTS BY YEAR' (a bar chart), 'PUBLICATION DATE' (radio buttons for 1 year, 5 years, 10 years, and Custom Range), 'TEXT AVAILABILITY' (checkboxes for Abstract, Free full text, Full text), 'ARTICLE ATTRIBUTE' (checkbox for Associated data), and 'ARTICLE TYPE' (checkboxes for Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis).



Évaluation Externe de la Qualité des examens moléculaires en génétique somatique

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 03

Contexte clinique:

Une patiente, âgée de 54 ans a un cancer du sein canalaire invasif avec des métastases rapportées au poumon. Une étude moléculaire est prescrite sur la tumeur. Les anomalies suivantes sont détectées : *ATM* c.3346C>T ; p.(Gln1116*)/ Amplification sur les gènes *EGFR* et *MDM2* / *PIK3CA*: c.1035T>A p.(Asn345Lys) et *RB1*: c.2325+2T>A. **Variant à évaluer : *PIK3CA***

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant pathogène	++	90%
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	9%
Variant bénin	-	1%

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	++	52%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	+	42%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	6%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 03

Commentaire:

Orientation possible vers des essais cliniques dans le cancer du sein

Potentiellement sensibles à plusieurs inhibiteurs ciblant la voie PI3K/AKT/mTOR, tels que **Alpelisib (BYL719)** : inhibiteur spécifique de PI3K α

AMM Européenne mais pas d'accès précoce pour le cancer du sein à ce jour (pas de remboursement)

Exon 4, 7, 9, 20

- **E542K** (c.1624G>A)
- **E545K** (c.1633G>A)
- **E545D** (c.1633G>T)
- **H1047R** (c.3140A>G)
- **H1047L** (c.3140A>T)
- **H1047Y** (c.3139C>T)
- **C420R** (exon 7)
- **N345K** (exon 4)

PIK3CA: c.1035T>A p.(Asn345Lys)

Clinvar	Classe 5
Données fonctionnelles in vitro	PMID 26627007
OncoKb	Classe 5 Cancer du sein

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 04

Contexte clinique:

Un patient âgé de 62 ans a été diagnostiqué avec un cancer colorectal avancé et d'emblée métastatique.

Une biopsie hépatique a pu donner les caractéristiques tumorales suivantes :

- *APC*: c.93del ; p.(Asn32fs*13)
- *APC*: c.2647del ; p.(Thr883fs*33)
- *ASXL1*: c.1249C>T ; p.(Arg417*)
- *ATR*: c.3284C>T ; p.(Ser1095Leu)
- *FAS*: c.30+1G>T ; épissage
- *KRAS*: c.35G>A ; p.(Gly12Asp)

Pourriez-vous interpréter le variant sur le gène **KRAS**

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 04

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant pathogène	++	99%
Variant bénin	-	1%

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	++	87%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	+	8%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	5%

Commentaire: *KRAS: c.35G>A ; p.(Gly12Asp)*

Pas de médicament AMM pour la sensibilité mais résistance aux anti-EGFR.

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 05

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 64 ans est atteinte d'une tumeur stromale gastrointestinale.

Une évaluation sur une biopsie tissulaire fait apparaître une **mutation c.2525A>T p.(Asp842Val)** du gène **PDGFRA**.

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant pathogène	++	91%
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	8%
Variant bénin	-	1%

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	++	91%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	+	6%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	3%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 05

Commentaire:

Variant pathogène (5) OncoKB avec un impact thérapeutique, notamment une résistance à l'imatinib et une sensibilité à l'avapritinib (AMM).

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 06

Contexte clinique:

Un patient est atteint d'un carcinome prostatique.

On retrouve une **mutation K3326*** (c.9976A>T p.(Lys3326Ter)) du gène **BRCA2** à 43% de fréquence allélique

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant bénin	++	77%
Variant probablement bénin	+	19%
Variant de signification incertaine	-	4%
Variant pathogène		

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	++	99%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	-	1%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 06

Commentaire:

Variant "connu", à partir du codon 3326, pas de pathogénicité, donc pas d'indication thérapeutique sur la base du statut BRCA.

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 07

Contexte clinique:

Une biopsie liquide est réalisée chez un patient qui est atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules traité par un inhibiteur de ALK (alectinib) depuis 19 mois.

On retrouve une **mutation c.3604G>A (p.Gly1202Arg)** du gène **ALK** à 1,4% de fréquence allélique.

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant pathogène	++	76%
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	15%
Variant bénin	-	9%
Variant de signification incertaine		

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	++	86%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	+	11%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	3%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 07

Commentaire:

Variant pathogène de résistance aux inhibiteurs de ALK (alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib), sensibilité au lorlatinib (niveau 2 oncoKB).

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 08

Contexte clinique:

Un patient âgé de 51 ans présente un adénocarcinome pulmonaire métastatique avec atteinte de la plèvre.
L'analyse moléculaire retrouve un variant dans l'exon 20 du gène **EGFR** (NM_005228.5) : **c.2318A>T p.(His773Leu)**.
Quelle est votre interprétation de ce variant.

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant pathogène	++	66%
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	25%
Variant bénin	-	9%
Variant de signification incertaine		

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	++	58%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	+	29%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	13%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 08

Commentaire:

EGFR (NM_005228.5) : c.2318A>T p.(His773Leu)	
SNP database	Absent (PM2)
OncoKb	Oncogénique (données in vitro)
ClinVar germ	Absent
Prédiction in silico	Patho (PP3)
Données fonctionnelles in vitro	PMID: 17974985 (PS3)
Données cliniques	1 case report (PMID: 32093862, 2020) (PS6)

Au total :

- **Variant rare pathogène activateur**
- **Variant de l'exon 20 mais pas insertion donc pas d'indication à l'Amivantamab**
- **A discuter en RCP moléculaire pour le choix du traitement car variant rare (ref AURA 2024)**

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 09

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 69 ans, traitée en 2015 par Imatinib pour une GIST mutée ***KIT*** (NM_000222.3) **exon 11 : c.1651_1663delinsA, p.(Pro551_Val555delinsIle)** récidive au niveau de l'estomac.

Des micro-biopsies à l'aiguille sont réalisées pour une recherche de mutations de résistance.

Profil mutationnel par NGS :

- *KIT* (NM_000222.3) exon 11: c.1651_1663delinsA, p.(Pro551_Val555delinsIle), VAF 47%
- *KIT* (NM_000222.3) exon 13: c.1961T>C, p.(Val654Ala), VAF 50%
- *KIT* (NM_000222.3) exon 17: c.2468A>G, p.(Tyr823Cys), VAF 44%

Quelle est votre interprétation **du variant de l'exon 17**

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 09

KIT (NM_000222.3) exon 11 : c.1651_1663delinsA, p.(Pro551_Val55delinsIle)

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	++	54%
Variant pathogène	+	28%
Variant bénin	-	18%
Variant de signification incertaine		

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire	++	43%
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce)	+	47%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	-	10%

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 09

Commentaire:

KIT (NM_000222.3) exon 17: p.(Tyr823Cys)	
SNP database	Absent (PM2)
OncKb	Absent
ClinVar	Absent
Prédiction in silico	Patho (PP3)
Variant patho connu même codon	Autre variant Y823D patho connu (PM5)
Données cliniques	Apparition sous traitement ciblé (PM8) en faveur d'un variant de résistance

Au total :

- **Variant rare probablement pathogène activateur**
- **A discuter en RCP moléculaire car variant rare de probable résistance à l'imatinib**

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 10

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 76 ans, non fumeuse a un carcinome épidermoïde.

Cellularité tumorale = 90%.

Le NGS ne met pas en évidence de variant pathogène ou probablement pathogène dans *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *MET*, *STK11* ni *POLE*.

Absence de détection de transcrits de fusion et de saut d'exon de *MET* en RNA-seq.

Détection d'un variant ***PIK3CA*** (NM_006218.4) **exon 21 : c.3174C>G, p.(Ile1058Met)**, VAF 54%.

Quelle est votre interprétation de ce variant

Résultats Interprétation Individuelle – Variant 10

Pathogénicité

Résultat	Score	%
Variant de signification incertaine	++	87%
Variant bénin	-	13%
Variant probablement bénin		

Commentaire:

PIK3CA (NM_006218.4) exon 21 : p.(Ile1058Met)	
SNP database	Absent (PM2)
OncoKb	Absent
ClinVar	Absent
Prédiction in silico	Discordants
Données fonctionnelles	Absentes
Données hotspot	CancerHotspot : absent CBioportal : 1 / 9 (carcinosarcome utérin)

Impact Thérapeutique

Résultat	Score	%
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances	++	100%

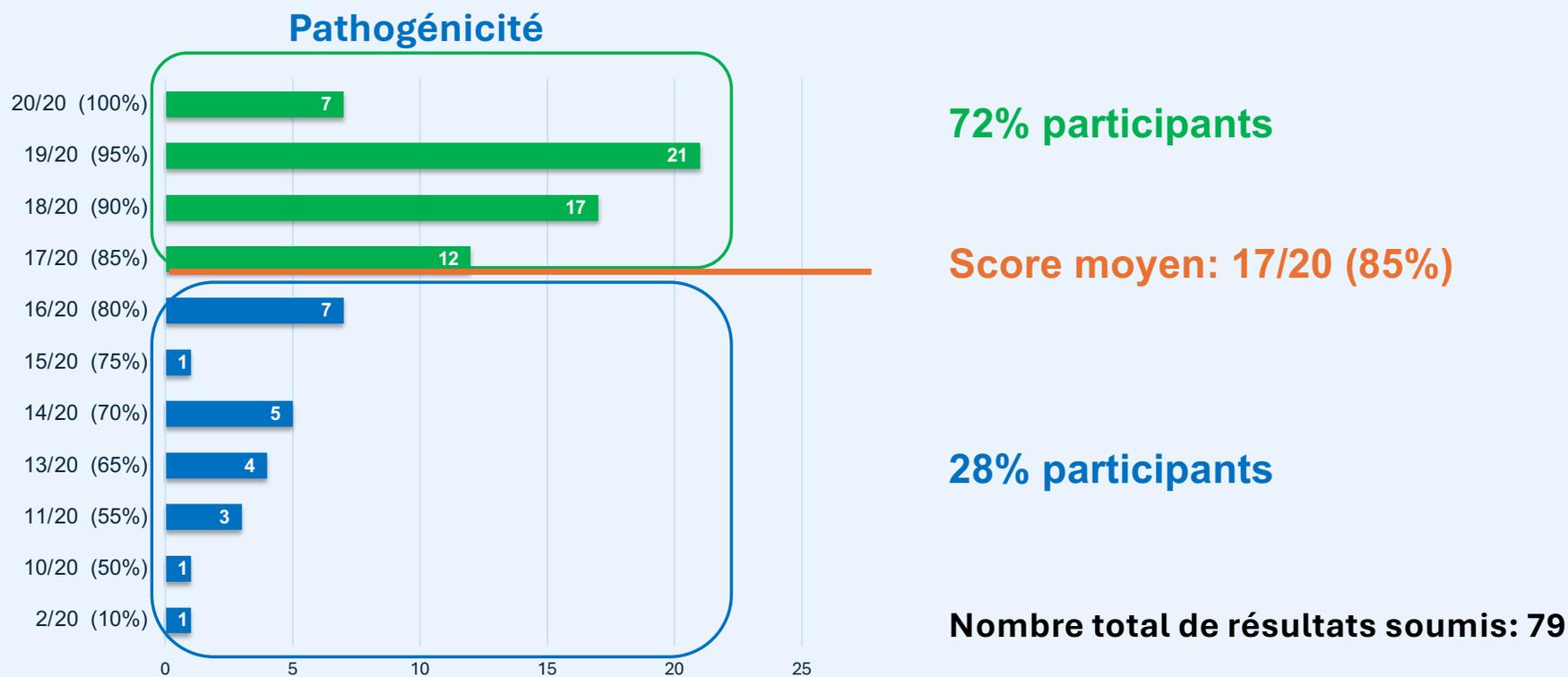
EEQ Evaluation individuelle - interprétation variants

Critères de notation:

- Réponse optimale: **2 points**
- Réponse acceptable, n'ayant pas d'implication sur la prise en charge du patient: **1 point**
- Réponse pas acceptable, pouvant engendrer une perte de chances pour le patient: **0 point**

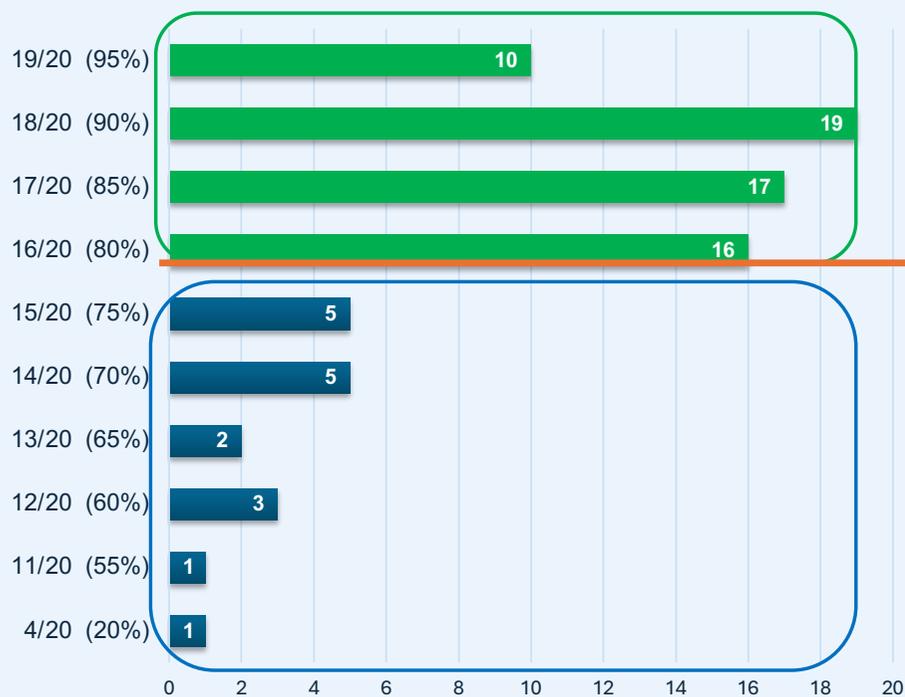
Pour ce pilote, la réussite au programme est validée lorsque le score global d'interprétation est supérieur ou égal au score moyen du groupe

Résultats globaux du programme Evaluation individuelle



Résultats globaux du programme Evaluation individuelle

Impact thérapeutique



78% participants

Score moyen: 16/20 (80%)

22% participants

Nombre total de résultats soumis: 79

Résultats globaux du programme Evaluation individuelle

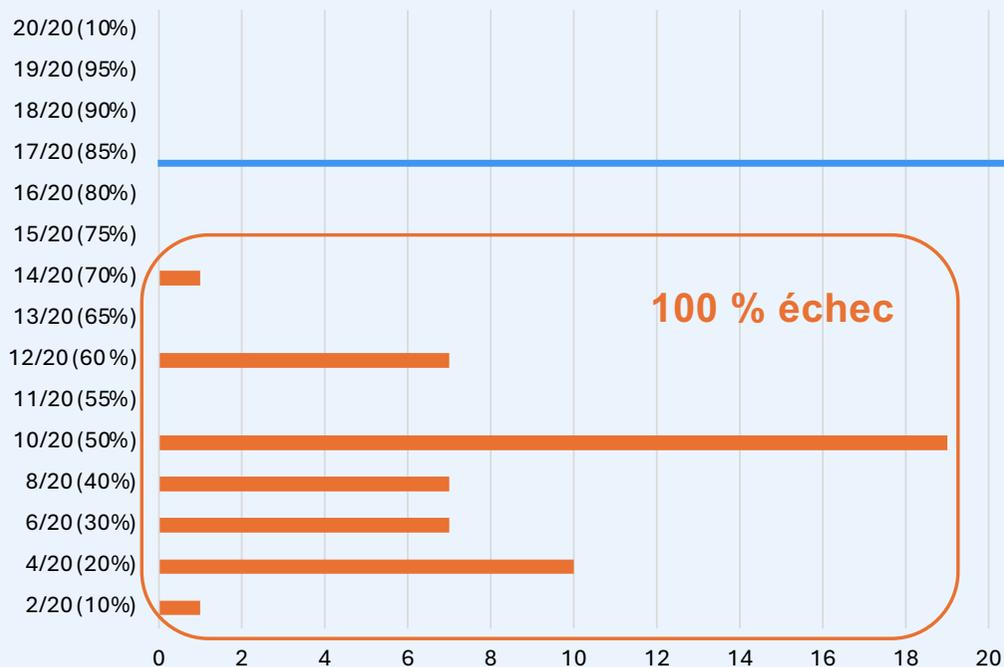
Evolution des résultats:

Parmi les 79 participants ayant soumis une évaluation individuelle, nous disposons, pour **52** d'entre eux, les résultats avant et après la participation au programme de formation et d'évaluation individuelle

Résultats globaux du programme Evaluation individuelle

Pathogénicité (52 participants)

avant programme



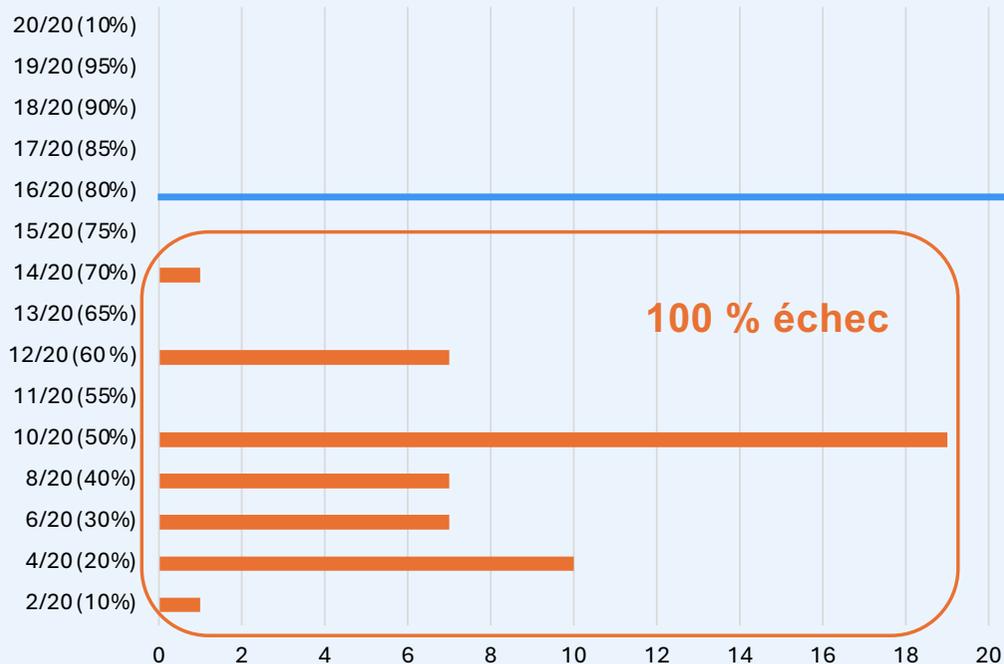
après programme



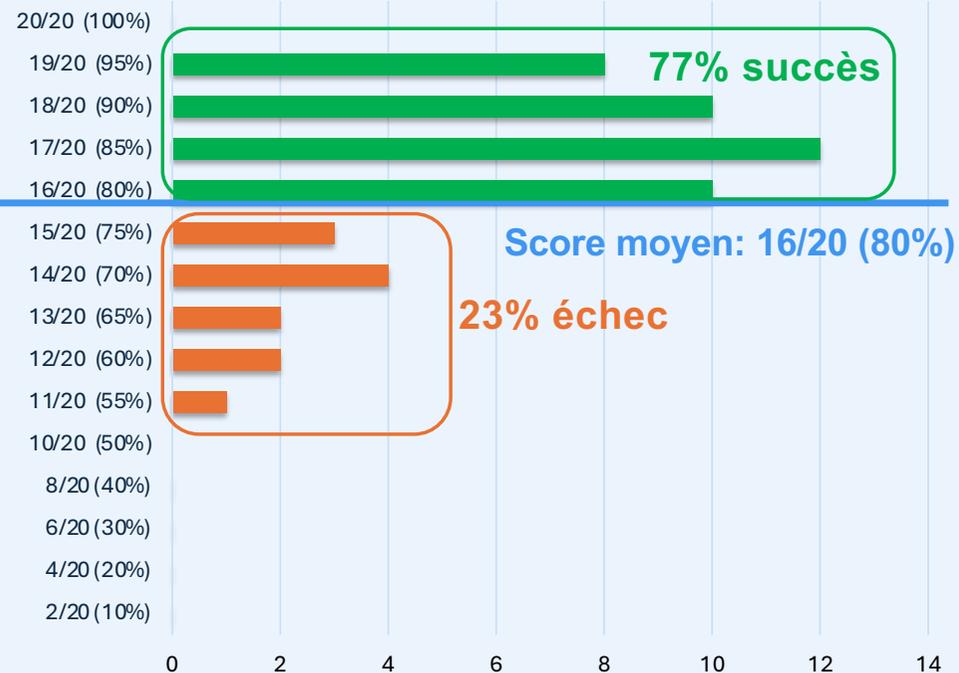
Résultats globaux du programme Evaluation individuelle

Impact thérapeutique (52 participants)

avant programme



après programme



Résultats globaux du programme Evaluation individuelle

Conclusion:

Les 52 participants sur lesquels ont porté l'analyse détaillée ont **tous** obtenu un score nettement supérieur à l'issue du programme complet

➤ **100% progression**

CONCLUSION GÉNÉRALE



Conclusion

Complexité de l'interprétation des variants

Complexité de la notation de l'interprétation

Variabilité

- Niveau de preuves différents et accès aux bases de données
- Accès aux données thérapeutiques et aux essais cliniques

Merci !

AFAQAP

Anne Gaire

Caroline Egele

Jean-Pierre Bellocq

Dominique Fetique

Jean-René Bellocq

Gustave Roussy

Jean-Yves Scoazec

Noémie Pata Merci

Damien Vasseur

Maeva Moreau

Patrick Saulnier

Ludovic Lacroix

UFR de Médecine - Nantes Laboratoire de Biochimie

Marc DENIS

Biomedical Quality Assurance Research unit of the University of Leuven

Hilal Cakmak

Medina Kalimuleava

Els Dequeker

ULB-Hopital Erasme Bruxelles

Isabelle Salmon

Claude Van Campenhout

Comité de pilotage

Jean-Christophe Sabourin

Frédérique Penault-LLorca

Anne Cayre

Cédric Lemaréchal

Clothilde Descarpentries

Hélène Blons

Jean-François Emile

Jean-François Cote

Valérie Durantou-Tanneur

Yves Denoux

Paul Hofman

Vincent Thomas de Montpreville

Marie-Pierre Chenard

Alexandre Harlé

Aude Lamy

Etienne Rouleau

Karen Leroy

Isabelle Soubeyran

Ludovic Lacroix

Partenaires de la campagne 2024 :



Évaluation Externe de la Qualité des examens moléculaires en génétique somatique

gen&tiss

Contacts

Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique (AFAQAP)

Jean-Pierre Bellocq
+33 (0)3 88 12 81 41

Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO)

Etienne Rouleau
+33 (0)1 42 11 44 08

