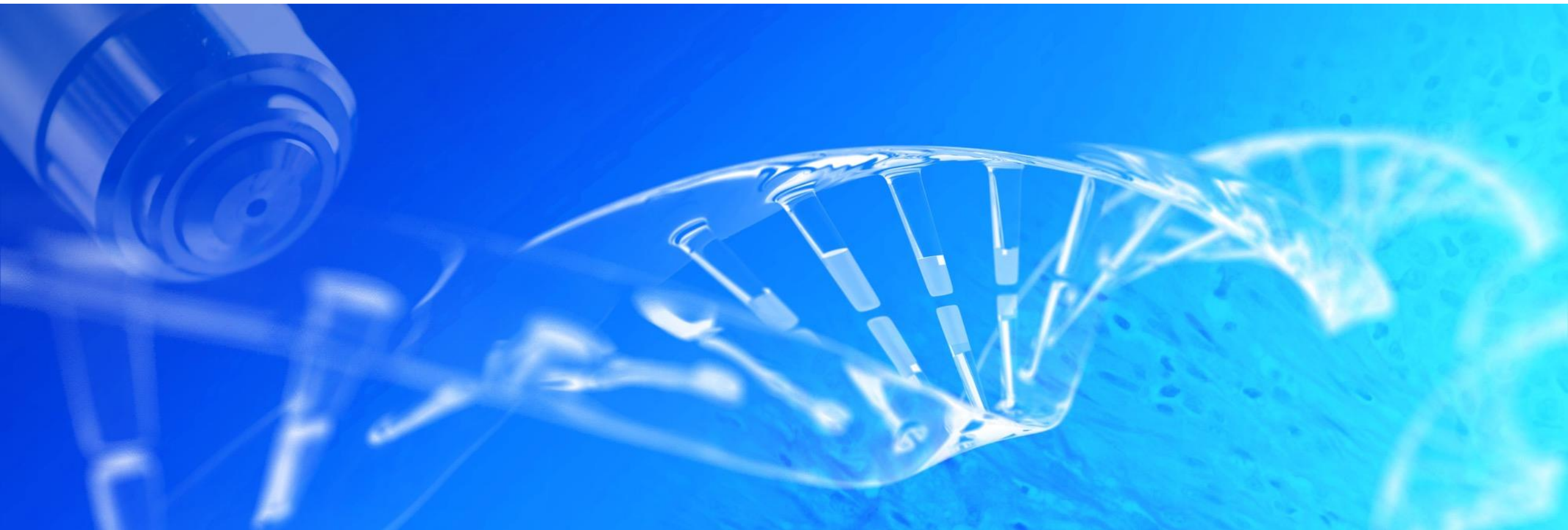




Interprétation des EEQ d'examens moléculaires

Réunion de restitution – 23 juin 2026



Sommaire

- Principe
- 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 analysés dans le cadre des EEQ
 - Interprétation à partir d'une liste de variants additionnels fournis dans les EEQ « Analyse Multiparamétrique » et « Ovaire »
- Evaluation **individuelle**:
 - 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**
- Réponse incorrecte sur une interprétation n'ayant aucune ambiguïté(-) : **0 point**

Rappel:

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

INTERPRETATION DES ECHANTILLONS

Modules Multiparamétrique, Ciblé, Ovaire, Fusion, ADN circulant





Interprétation des échantillons - Analyse Multiparamétrique

Cancer du poumon

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Résultats attendus	25-MULTI-01	EGFR: c.2239_2248delinsC p.(Leu747_Ala750delinsPro)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-MULTI-03	EGFR: c.2155G>T p.(Gly719Cys) EGFR: c.2303G>T p.(Ser768Ile)		
Résultats des participants	++: réponse optimale (2 points) +: réponse acceptée (2 points) - : réponse incorrecte (0 point)		25-MULTI-01 55 1 25-MULTI-03 53 3 ++ -	25-MULTI-01 54 2 25-MULTI-03 50 6 ++ -



Interprétation des échantillons - Analyse Multiparamétrique

Cancer colorectal

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Résultats attendus	25-MULTI-04	KRAS: c.37G>T p.(Gly13Cys) Microsatellites stables	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-MULTI-05	KRAS: c.351A>C p.(Lys117Asn) Microsatellites stables		
	25-MULTI-06	Pas de variants Microsatellites instables	Non applicable (résultat WT)	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I) ou Non applicable (résultat WT)
Résultats des participants	++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)	25-MULTI-04 53 3 25-MULTI-05 53 3 25-MULTI-06 50 6 ++ -	25-MULTI-04 55 1 25-MULTI-05 56 0 25-MULTI-06 16 34 6 ++ + -	



Interprétation des échantillons - Analyse Multiparamétrique

Mélanome

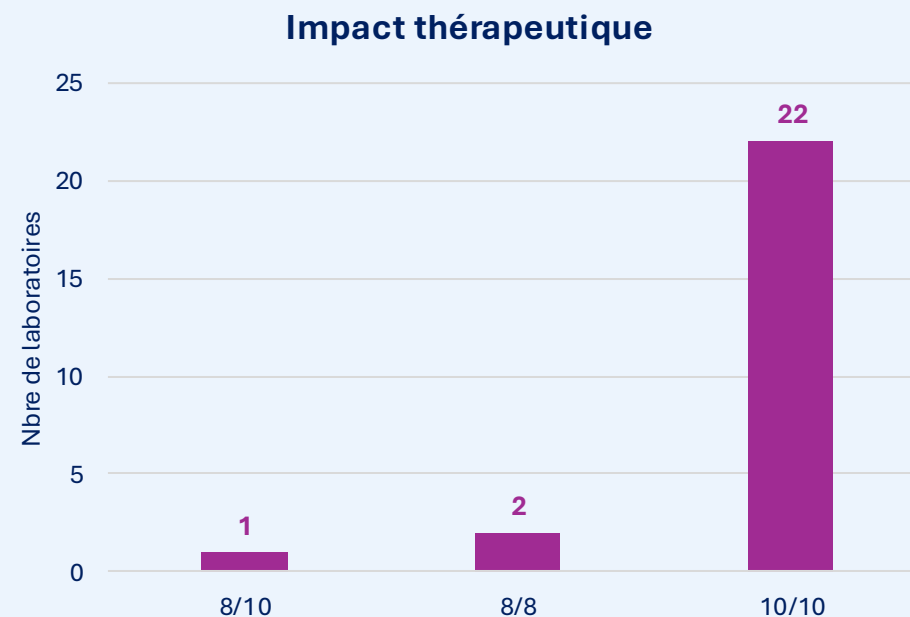
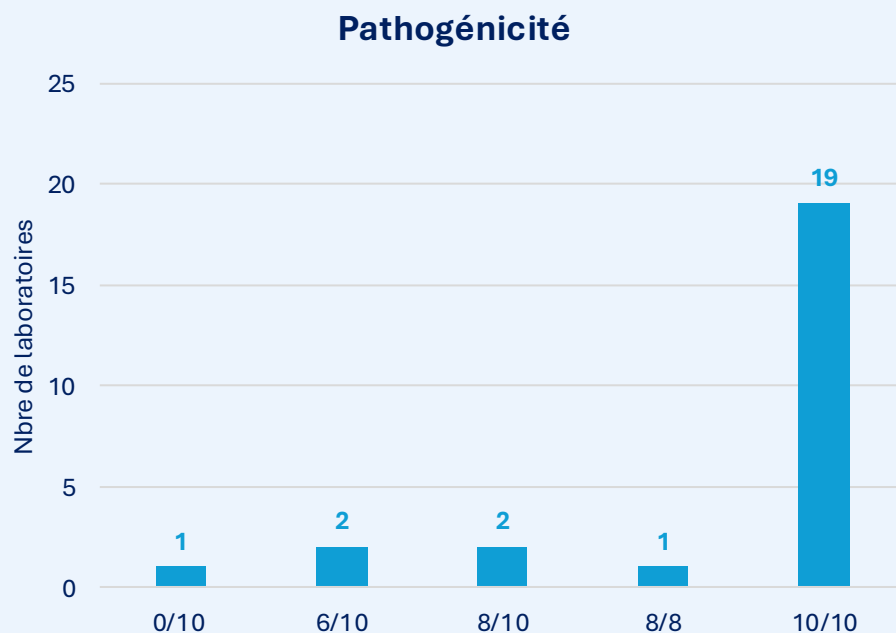
	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Résultats attendus	25-MULTI-07	BRAF :c.1799T>A p.(Val600Glu)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-MULTI-08	absence de variants	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)
	25-MULTI-09			
Résultats des participants	++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)		25-MULTI-07 541	25-MULTI-07 55
		25-MULTI-08 532	25-MULTI-08 505	
		25-MULTI-09 542	25-MULTI-09 533	



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée EGFR

Poumon

Distribution du score global





Interprétation des échantillons - Méthode ciblée EGFR

Poumon

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)
Résultats attendus	25-EGFR-01	c.2573T>G p.(Leu858Arg) c.2326C>T p.(Arg776Cys)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-EGFR-02	c.2240_2254del p.(Leu747_Thr751del)		
	25-EGFR-03	c.2573T>G p.(Leu858Arg)		
Résultats des participants	++ + -	réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	25-EG FR-01 232 25-EG FR-02 223 25-EG FR-03 241 0510152025 ++ -	25-EG FR-01 25 25-EG FR-02 25 25-EG FR-03 25 0510152025 ++



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée EGFR

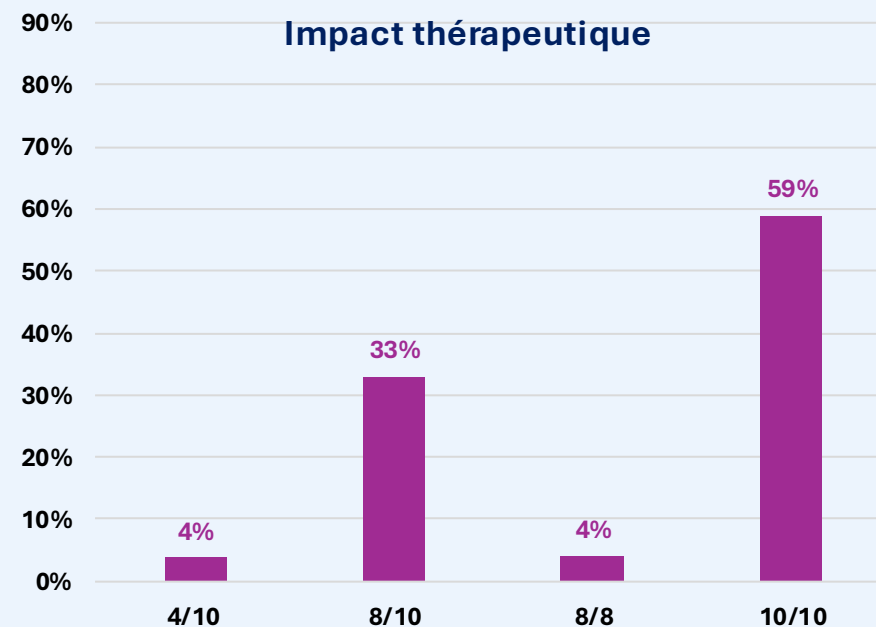
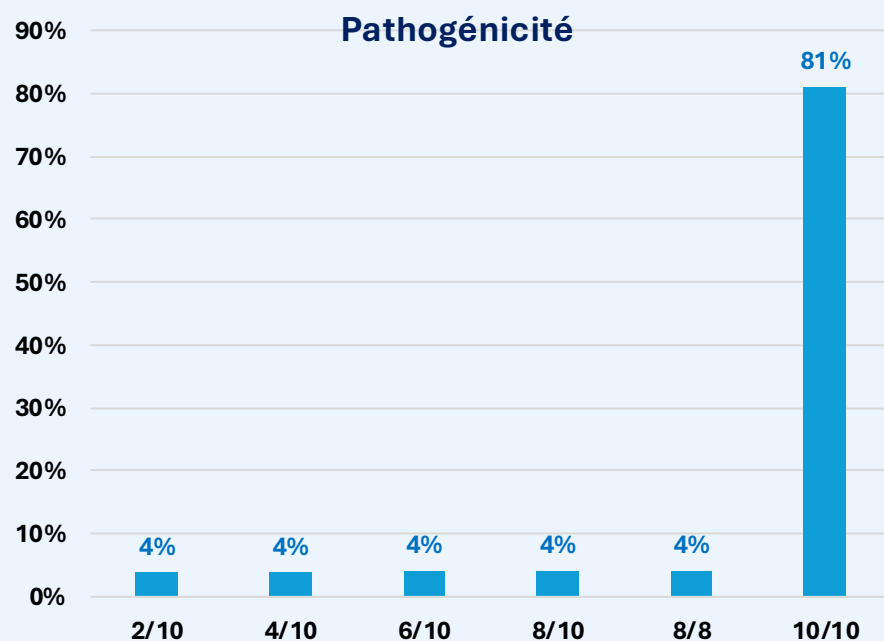
Poumon

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)
Résultats attendus	25-EGFR-04	c.2239_2248delinsC p.(Leu747_Ala750delinsPro)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-EGFR-05	c.2573T>G p.(Leu858Arg) c.2326C>T p.(Arg776Cys)		
Résultats des participants		++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)	25-EGFR-04 25-EGFR-05 05010152025 2321 22 ++ -	25-EGFR-04 25-EGFR-05 0510152025 2522 1 ++ -

Interprétation des échantillons - Méthode ciblée KRAS

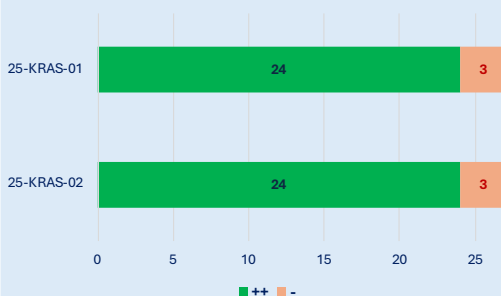
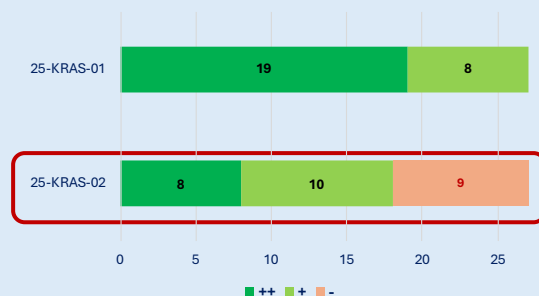
Poumon

Distribution du score global



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée KRAS

Poumon

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
Résultats attendus	25-KRAS-01	c.38G>A p.(Gly13Asp)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
	25-KRAS-02	c.35G>T p.(Gly12Val)			
Résultats des participants		++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)			

Interprétation des échantillons - Méthode ciblée KRAS

Poumon

Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
 25-KRAS-02	c.35G>T p.(Gly12Val)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Nombre de réponses incorrectes			9	

100% des réponses incorrectes sont identiques:

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



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée KRAS

Poumon

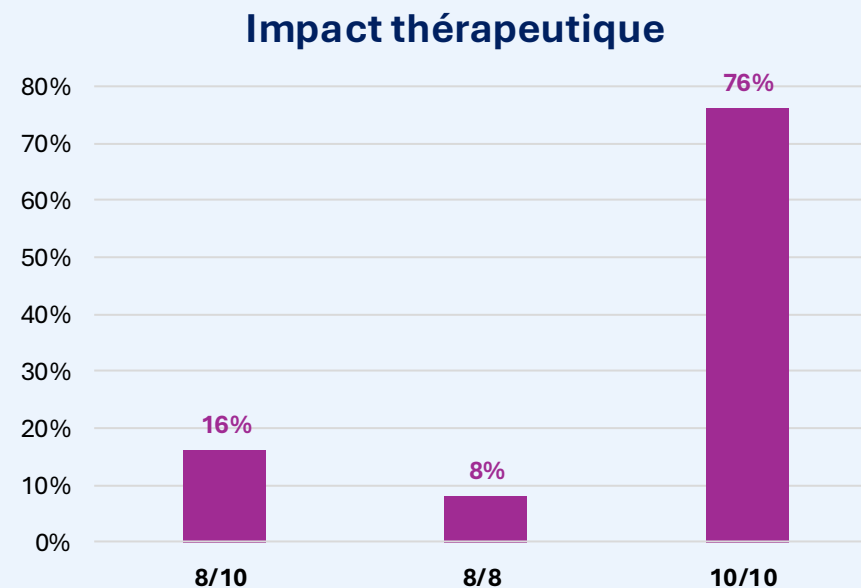
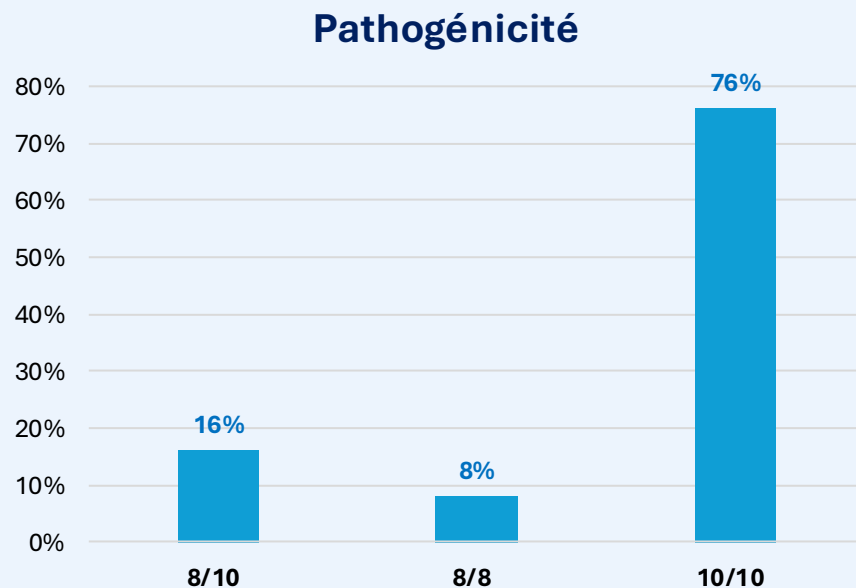
	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
Résultats attendus	25-KRAS-03	WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)	
	25-KRAS-04	WT			
	25-KRAS-05	c.34G>T p.(Gly12Cys)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)		25-KRAS-03 27 25-KRAS-04 26 25-KRAS-05 23 0510152025 ++ - 25-KRAS-03 25 2 25-KRAS-04 26 1 25-KRAS-05 7 19 0510152025 ++ + -		



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée NRAS

Côlon

Distribution du score global





Interprétation des échantillons - Méthode ciblée NRAS

Côlon

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
Résultats attendus	25-NRAS-01	WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-NRAS-02	WT			
	25-NRAS-03	WT			
Résultats des participant		++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	25-NRAS-01 25 25-NRAS-02 24 25-NRAS-03 25 ++	25-NRAS-01 23 25-NRAS-02 22 25-NRAS-03 23 ++ +	



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée NRAS

Côlon

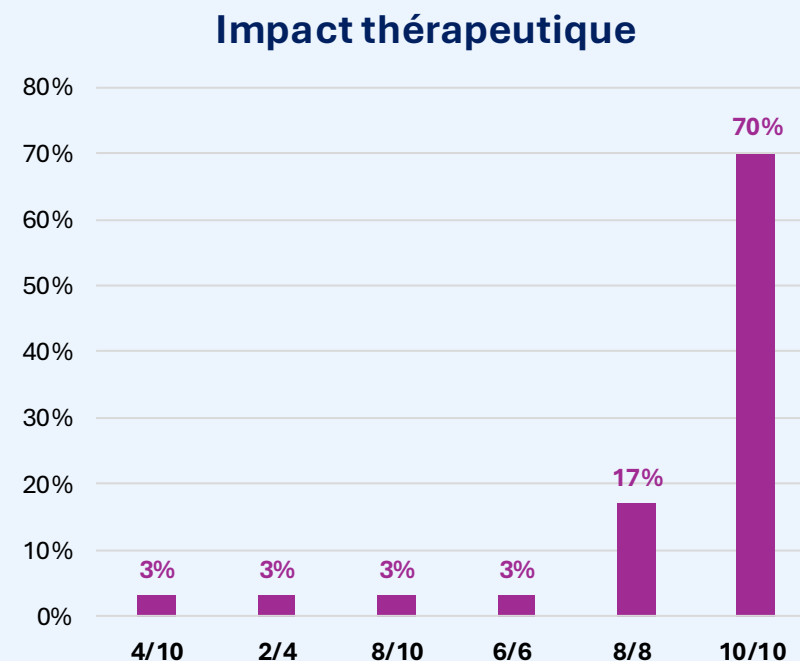
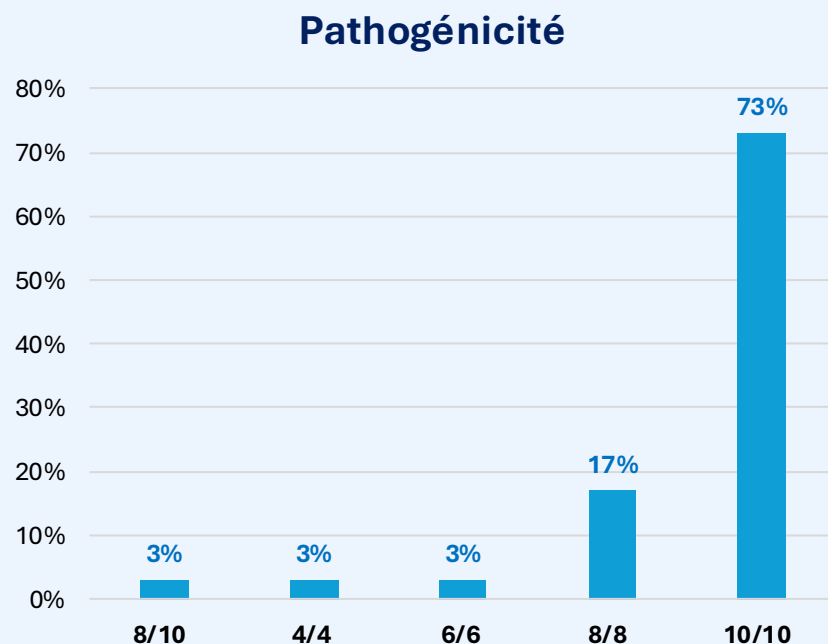
	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)												
Résultats attendus	25-NRAS-04	WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)												
	25-NRAS-05	c.35G>A p.(Gly12Asp)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	-												
Résultats des participants	++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)		<table><tr><th>Cas</th><th>++</th><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td>25-NRAS-04</td><td>24</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>25-NRAS-05</td><td>21</td><td>0</td><td>4</td></tr></table>			Cas	++	+	-	25-NRAS-04	24	0	0	25-NRAS-05	21	0	4
Cas	++	+	-														
25-NRAS-04	24	0	0														
25-NRAS-05	21	0	4														



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée BRAF

Mélanome

Distribution du score global





Interprétation des échantillons - Méthode ciblée BRAF

Mélanome

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)
Résultats attendus	25-BRAF-01	WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)
	25-BRAF-02	WT		
	25-BRAF-03	WT		
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)		25-BRAF-01 25-BRAF-02 25-BRAF-03 051015202530 ■ ++	25-BRAF-01 25-BRAF-02 25-BRAF-03 051015202530 ■ ++ ■ -



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée BRAF

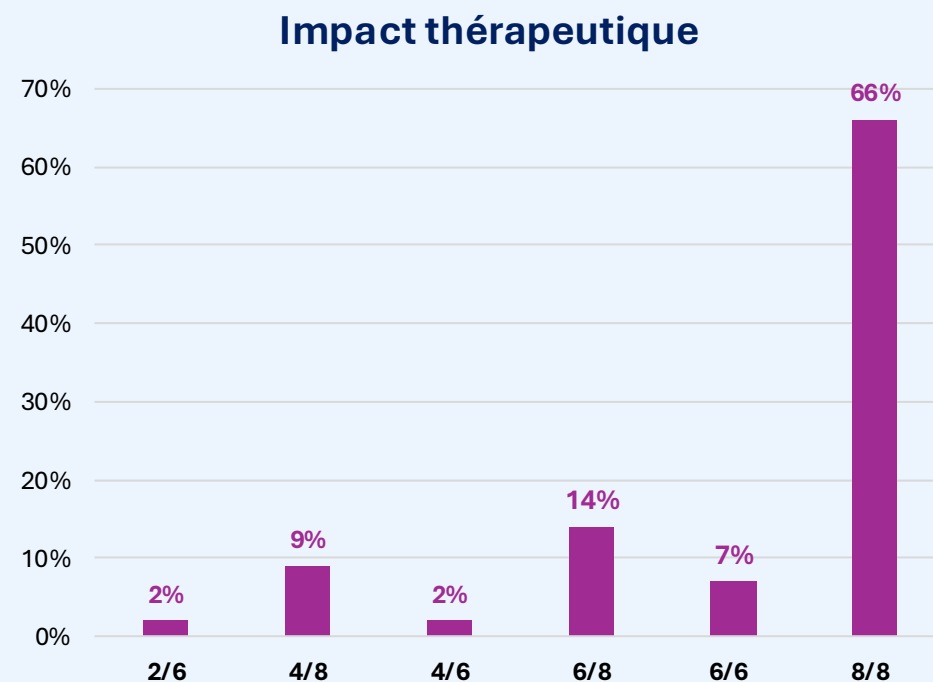
Mélanome

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)												
Résultats attendus	25-BRAF-04	WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)												
	25-BRAF-05	c.1798_1799delinsAA p.(Val600Lys)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)												
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)		25-BRAF-04 25-BRAF-05 0501015202530 ++ - <table><tr><td>25-BRAF-04</td><td>30</td><td>0</td></tr><tr><td>25-BRAF-05</td><td>23</td><td>1</td></tr></table>	25-BRAF-04	30	0	25-BRAF-05	23	1	25-BRAF-04 25-BRAF-05 051015202530 ++ - <table><tr><td>25-BRAF-04</td><td>29</td><td>1</td></tr><tr><td>25-BRAF-05</td><td>24</td><td>0</td></tr></table>	25-BRAF-04	29	1	25-BRAF-05	24	0
	25-BRAF-04	30	0													
25-BRAF-05	23	1														
25-BRAF-04	29	1														
25-BRAF-05	24	0														

Interprétation des échantillons - Méthode ciblée MLH1/MSI

Côlon

Distribution du score global



Interprétation des échantillons - Méthode ciblée MLH1/MSI

Côlon

	Cas	Génotype	Impact thérapeutique
Résultats attendus	25-MLH1/MSI-01 *	Promoteur non méthylé Microsatellites instables	Avec Impact thérapeutique et proposition d'orientation vers une consultation de génétique
	25-MLH1/MSI-02	Promoteur non méthylé Microsatellites instables	
	25-MLH1/MSI-03	Promoteur non méthylé Microsatellites stables	Sans Impact therapeutique
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)		25-MLH1/MSI-01 25 19 25-MLH1/MSI-02 38 5 25-MLH1/MSI-03 38 6 010203040 ++ -

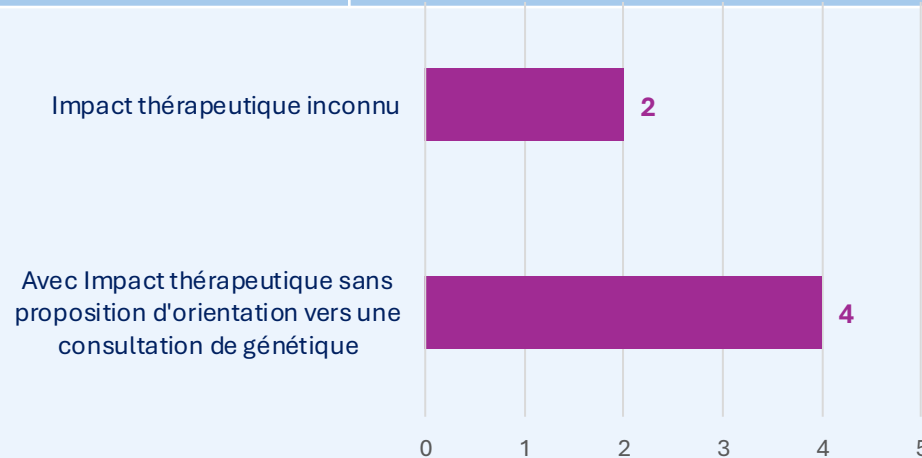
*: cas éducatif : non comptabilisé dans le score global (19 faux négatif)

Interprétation des échantillons - Méthode ciblée MLH1/MSI

Côlon

Distribution des réponses incorrectes

Cas	Génotype	Impact thérapeutique attendu
 25-MLH1/MSI-03	Promoteur non méthylé Microsatellites stables	Sans Impact thérapeutique
Nombre de réponses incorrectes		6





Interprétation des échantillons - Méthode ciblée MLH1/MSI

Côlon

	Cas	Génotype	Impact thérapeutique									
Résultats attendus	25-MLH1/MSI-04	Promoteur méthylé Microsatellites instables	Avec Impact thérapeutique sans proposition d'orientation vers une consultation de génétique									
	25-MLH1/MSI-05	Promoteur non méthylé Microsatellites stables	Sans Impact therapeutique									
Résultats des participants	++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)		<table><tr><th>Cas</th><th>++</th><th>-</th></tr><tr><td>25-MLH1/MSI-04</td><td>43</td><td>0</td></tr><tr><td>25-MLH1/MSI-05</td><td>35</td><td>5</td></tr></table>	Cas	++	-	25-MLH1/MSI-04	43	0	25-MLH1/MSI-05	35	5
Cas	++	-										
25-MLH1/MSI-04	43	0										
25-MLH1/MSI-05	35	5										

Interprétation des échantillons - Module Ovaire sans HRD

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique																		
Résultats attendus	25-BRCA-01	BRCA1 et BRCA2: WT TP53: c.734G>A p.(Gly245Asp) RAD51C: c.1026+5_1026+7del	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)																		
	25-BRCA-02**	BRCA1 et BRCA2: WT TP53: c.930del p.(Asn310fs) RAD51C: WT																				
Résultats des participants	++ + -	réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	<table><caption>Pathogenicity Results</caption><thead><tr><th>Cas</th><th>++</th><th>+</th><th>-</th></tr></thead><tbody><tr><td>25-BRCA-01</td><td>36</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>25-BRCA-02**</td><td>18</td><td>2</td><td>2</td></tr></tbody></table>	Cas	++	+	-	25-BRCA-01	36	0	2	25-BRCA-02**	18	2	2	<table><caption>Therapeutic Impact Results</caption><thead><tr><th>Cas</th><th>++</th></tr></thead><tbody><tr><td>25-BRCA-01</td><td>15</td></tr><tr><td>25-BRCA-02**</td><td>7</td></tr></tbody></table>	Cas	++	25-BRCA-01	15	25-BRCA-02**	7
	Cas	++	+	-																		
25-BRCA-01	36	0	2																			
25-BRCA-02**	18	2	2																			
Cas	++																					
25-BRCA-01	15																					
25-BRCA-02**	7																					



Interprétation des échantillons - Module Ovaire sans HRD

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique
Résultats attendus	25-BRCA-03	BRCA1: WT BRCA2: c.4684C>T p.(Gln1562Ter) TP53: c.524G>A p.(Arg175His) RAD51C: WT	Variant pathogène délétère	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-BRCA-04	BRCA1: WT BRCA2: WT TP53:c.517G>T p.(Val173Leu) RAD51C: WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	25-BRCA-03 39 1	25-BRCA-03 16
			25-BRCA-04 38 1	25-BRCA-04 16



Interprétation des échantillons - Module Ovaire sans HRD

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique
Résultats attendus	25-BRCA-05	BRCA1: c.3481_3491del p.(Glu1161PhefsTer3) BRCA2: WT TP53: c.1024C>T p.(Arg342Ter) RAD51C: WT	Variant pathogène délétère	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-BRCA-06	BRCA1: c.5266dup p.(Gln1756ProfsTer74) BRCA2: WT TP53: c.916C>T p.(Arg306Ter) RAD51C: WT		
Résultats des participants	++ + -	réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	25-BRCA-05 36 3 25-BRCA-06 39 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40	25-BRCA-05 16 25-BRCA-06 16 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20



Interprétation des échantillons - Module Ovaire avec HRD

	Cas	Génotype	Impact thérapeutique												
Résultats attendus	25-BRCA-01	Statut HRD: positif RAD51C: non méthylé BRCA1:non méthylé	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)												
	25-BRCA-02**	Statut HRD: positif RAD51C: non méthylé BRCA1: méthylé													
	25-BRCA-03	Statut HRD: positif RAD51C: non méthylé BRCA1:non méthylé													
Résultats des participants	++ + -	réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	<table><tr><th>Cas</th><th>++</th><th>-</th></tr><tr><td>25-BRCA-01</td><td>22</td><td>1</td></tr><tr><td>25-BRCA-02**</td><td>9</td><td>0</td></tr><tr><td>25-BRCA-03</td><td>21</td><td>0</td></tr></table>	Cas	++	-	25-BRCA-01	22	1	25-BRCA-02**	9	0	25-BRCA-03	21	0
Cas	++	-													
25-BRCA-01	22	1													
25-BRCA-02**	9	0													
25-BRCA-03	21	0													



Interprétation des échantillons - Module Ovaire avec HRD

	Cas	Génotype	Impact thérapeutique
Résultats attendus	25-BRCA-04	Statut HRD: positif RAD51C: non méthylé BRCA1: méthylé	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-BRCA-05	Statut HRD: positif RAD51C: non méthylé BRCA1:non méthylé	
	25-BRCA-06	Statut HRD: positif RAD51C: non méthylé BRCA1:non méthylé	
Résultats des participants	++ + -	réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	25-BRCA-04 163 25-BRCA-05 22 25-BRCA-06 20 0510152025 ++ -

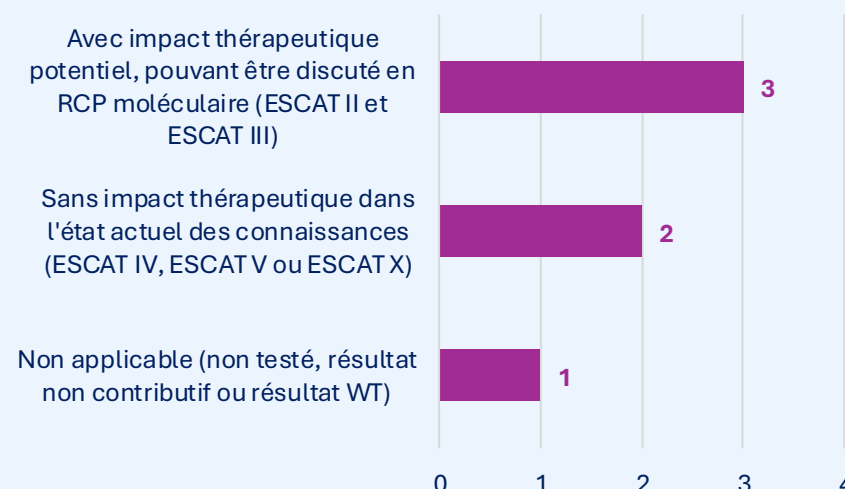
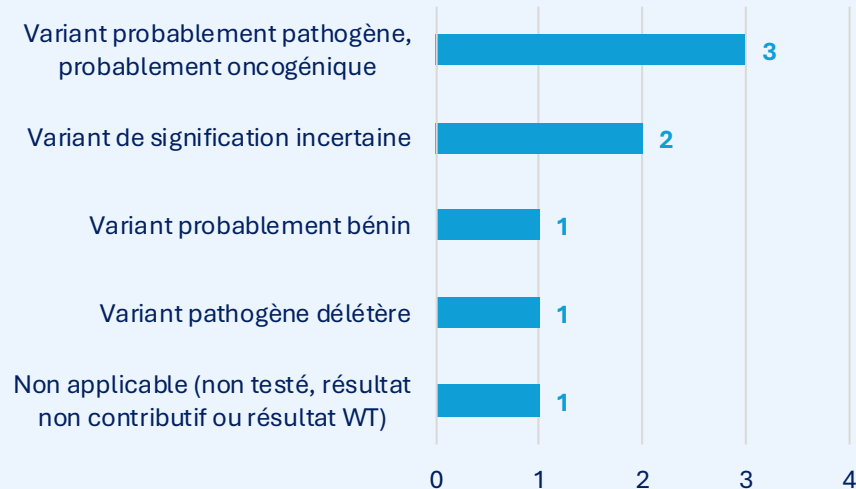
Interprétation des échantillons – Module Fusion

	Cas	Génotype	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptable)
Résultats attendus	25-Fusion-01	<i>SDC4::ROS1</i>	Variant pathogène activateur	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)
	25-Fusion-02	<i>KIF5B::RET</i>			-
Résultats des participants		++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)	25-FUSION-01 512 01020304050 ++ -	25-FUSION-01 521 0102030405060 ++ + -	
				25-FUSION-02 428 01020304050 ++ -	25-FUSION-02 446 0102030405060 ++ + -

Interprétation des échantillons – Module Fusion

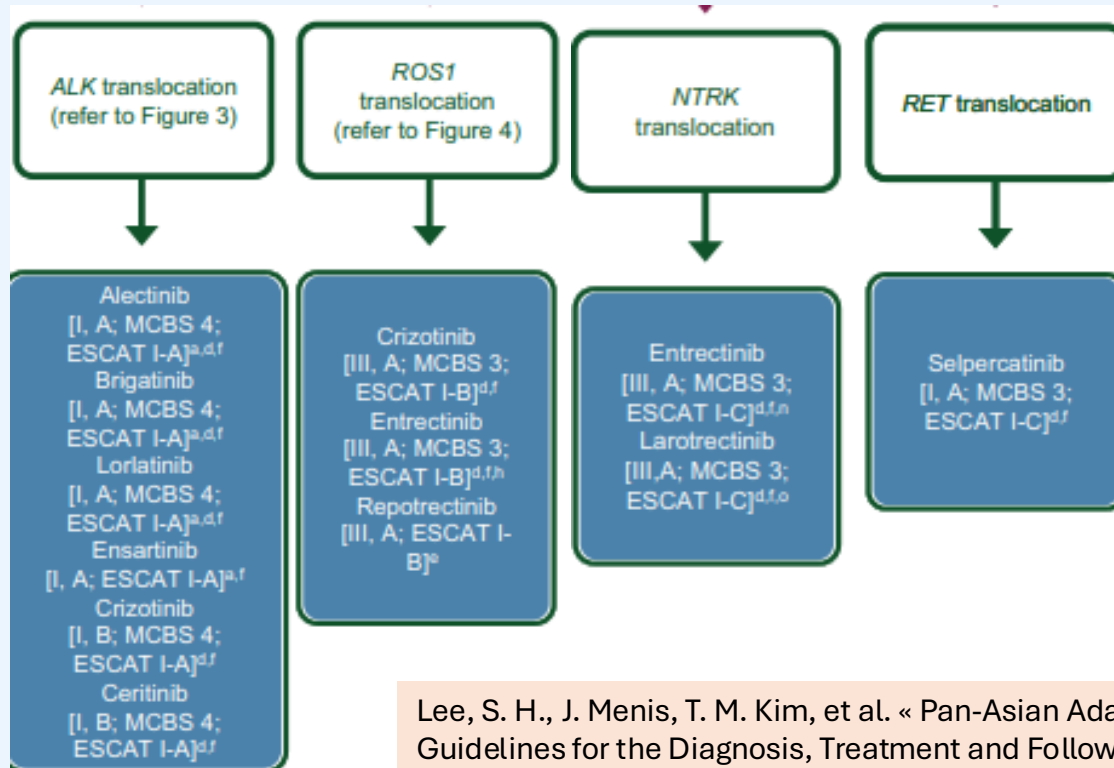


Cas	Transcrit	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)
25-Fusion-02	<i>KIF5B::RET</i>	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Nombre de réponses incorrectes		8	6



Interprétation des échantillons – Module Fusion

KIF5B::RET



ESCAT I A

HAS : selpercatinib est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion du gène RET, non précédemment traités par un inhibiteur de RET

Lee, S. H., J. Menis, T. M. Kim, et al. « Pan-Asian Adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Patients with Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ». *ESMO Open* 9, n° 12 (2024).



Interprétation des échantillons – Module Fusion

	Cas	Génotype	Pathogénicité	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptable)
Résultats attendus	25-Fusion-03	<i>EML4::ALK v3</i>	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	
	25-Fusion-04	<i>ETV6::NTRK3</i>		Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Résultats des participants	++ réponse optimale (2 points) + réponse acceptée (2 points) - réponse incorrecte (0 point)		25-FUSION-03 38 3 25-FUSION-04 49 2 01020304050 ■ ++ ■ -	25-FUSION-03 40 1 25-FUSION-04 11 40 0102030405060 ■ ++ ■ +	



Interprétation des échantillons - Module ADN circulant EGFR

	Cas	Variants	Pathogénicité (réponse optimale)	Pathogénicité (réponse acceptée)	Impact thérapeutique (réponse optimale)
Résultats attendus	25-ADNc-EGFR-01 (poumon)	c.2303_2311dup p.(Ser768_Asp770dup)	Variant pathogène activateur	-	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-ADNc-EGFR-02 (poumon)	c.2238_2255del p.(Glu746_Ser752delinsAsp)		Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)				

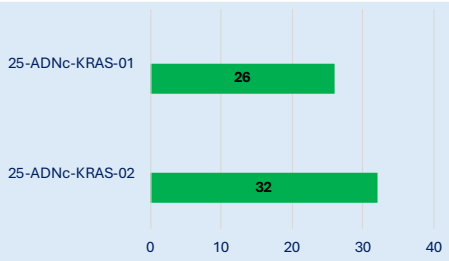
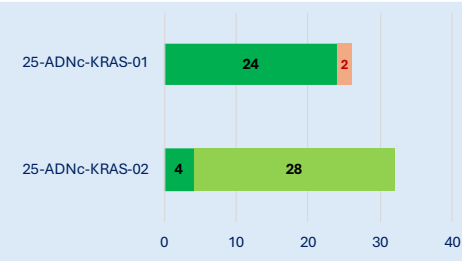


Interprétation des échantillons - Module ADN circulant EGFR

	Cas	Variants	Pathogénicité (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse optimale)
Résultats attendus	25-ADNc-EGFR-03 (poumon)	c.2573T>G p.(Leu858Arg)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
	25-ADNc-EGFR-04 (poumon)	WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	25-ADNc-EGFR-03 25-ADNc-EGFR-04 38 35 1 0 ++ + -	25-ADNc-EGFR-03 25-ADNc-EGFR-04 38 33 1 0 ++ + -	

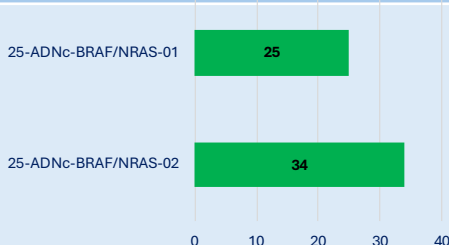
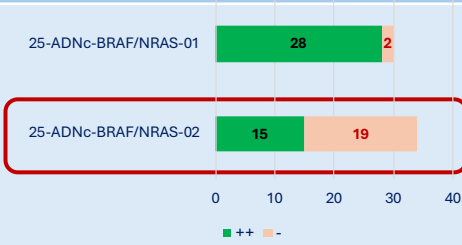


Interprétation des échantillons – Module ADN circulant KRAS

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique																							
Résultats attendus	25-ADNc-KRAS-01 (poumon)	WT	Non applicable (résultat WT)	Non applicable (résultat WT)																							
	25-ADNc-KRAS-02 (poumon) 	c.34G>T p.(Gly12Cys)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III) Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I) *																							
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)	 <table><caption>Résultats des participants pour la pathogénicité</caption><tr><th>Cas</th><th>++</th><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td>25-ADNc-KRAS-01</td><td>26</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>25-ADNc-KRAS-02</td><td>32</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Cas	++	+	-	25-ADNc-KRAS-01	26	0	0	25-ADNc-KRAS-02	32	0	0	 <table><caption>Résultats des participants pour l'impact thérapeutique</caption><tr><th>Cas</th><th>++</th><th>+</th><th>-</th></tr><tr><td>25-ADNc-KRAS-01</td><td>24</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>25-ADNc-KRAS-02</td><td>4</td><td>0</td><td>28</td></tr></table>	Cas	++	+	-	25-ADNc-KRAS-01	24	0	2	25-ADNc-KRAS-02	4	0	28
Cas	++	+	-																								
25-ADNc-KRAS-01	26	0	0																								
25-ADNc-KRAS-02	32	0	0																								
Cas	++	+	-																								
25-ADNc-KRAS-01	24	0	2																								
25-ADNc-KRAS-02	4	0	28																								

* Variant classé ESCAT I mais il n'y a pas d'accès au médicament en France, les 2 interprétations ont été acceptées.

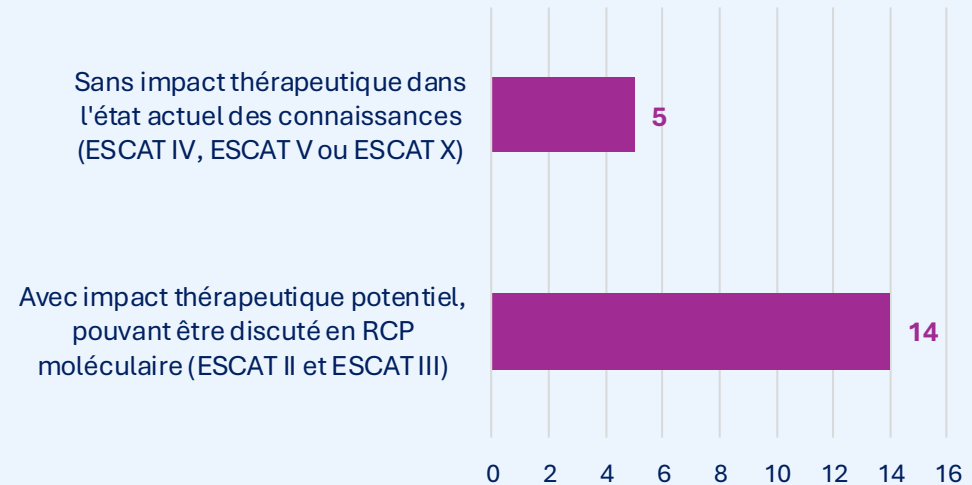
Interprétation des échantillons – Module ADN circulant BRAF/NRAS

	Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique															
Résultats attendus	25-ADNc-BRAF/NRAS-01 (mélanome)	BRAF: c.1799_1800delinsAA p.(Val600Glu) NRAS: WT	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)															
	2525-ADNc-BRAF/NRAS-02 (colon) 	BRAF: WT NRAS: c.181C>A p.(Gln61Lys)																	
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)		 <table><tr><th>Cas</th><th>++</th></tr><tr><td>25-ADNc-BRAF/NRAS-01</td><td>25</td></tr><tr><td>25-ADNc-BRAF/NRAS-02</td><td>34</td></tr></table>	Cas	++	25-ADNc-BRAF/NRAS-01	25	25-ADNc-BRAF/NRAS-02	34	 <table><tr><th>Cas</th><th>++</th><th>-</th></tr><tr><td>25-ADNc-BRAF/NRAS-01</td><td>28</td><td>2</td></tr><tr><td>25-ADNc-BRAF/NRAS-02</td><td>15</td><td>19</td></tr></table>	Cas	++	-	25-ADNc-BRAF/NRAS-01	28	2	25-ADNc-BRAF/NRAS-02	15	19
Cas	++																		
25-ADNc-BRAF/NRAS-01	25																		
25-ADNc-BRAF/NRAS-02	34																		
Cas	++	-																	
25-ADNc-BRAF/NRAS-01	28	2																	
25-ADNc-BRAF/NRAS-02	15	19																	

Interprétation des échantillons – Module ADN circulant BRAF/NRAS



Cas	Variants	Pathogénicité	Impact thérapeutique
2525-ADNc BRAF/NRAS-02 (colon)	BRAF: WT NRAS: c.181C>A p.(Gln61Lys)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Nombre de reponses incorrectes			19



INTERPRETATION DES VARIANTS ADDITIONNELS

Poumon, Colon, Mélanome, Ovaire



Interprétation variants additionnels – Analyse Multiparamétrique

Cancer du poumon

	Cas	Altérations	Pathogénicité (réponse optimale)	Pathogénicité (réponse acceptée)	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
Résultats attendus	25-Variant-01	ROS1: c.6097G>A p.(Asp2033Asn)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Variant pathogène activateur	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)
	25-Variant-02	BRAF: c.1781A>G; p.(Asp594Gly)	Variant pathogène activateur	Variant pathogène délétère	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Résultats des participants	++ + - réponse optimale (2 points) réponse acceptée (2 points) réponse incorrecte (0 point)		25-Variant 1 - Poumon 26228 25-Variant 2 - Poumon 4574		26273 29261	

Interprétation variants additionnels - Analyse Multiparamétrique

Cancer du poumon

Cas	Altérations	Pathogénicité (réponse optimale)	Pathogénicité (réponse acceptée)	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
25-Variant-02	BRAF: c.1781A>G; p.(Asp594Gly)	Variant pathogène activateur	Variant pathogène délétère	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Nombre de reponses incorrectes		4			

Réponses incorrectes : variant probablement pathogène/probablement oncogénique

Interprétation variants additionnels - Analyse Multiparamétrique

BRAF:c.1781A>G; p.(Asp594Gly)

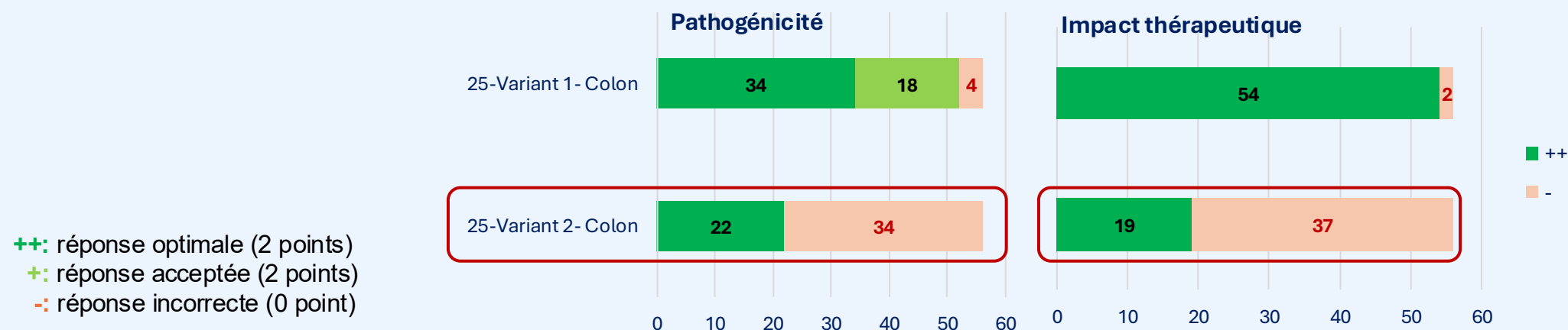
Explication:

- Oncokb - oncogénique
- Mutation BRAF de classe III (Activité kinase hypoactive) est située dans le domaine kinase de la protéine, au niveau de l'exon 15 (PMID: 28783719). Cette mutation a été retrouvée notamment dans des cancers colorectaux et des mélanomes (PMID: 26498038, 28481359).
- Etudes in vitro ont montré que cette mutation est probablement activatrice, avec une augmentation de la dimérisation de CRAF et de la signalisation en aval par rapport à BRAF sauvage (PMID: 20141835, 26498038, 28783719).
- Etudes précliniques réalisées sur des cellules WM3670 exprimant BRAF D594G ont montré une résistance au vémurafénib et au PLX8394, objectivée par la persistance de l'activité de MEK, ERK et AKT, ainsi qu'une sensibilité au SIJ1777, mesurée par l'inhibition des voies AKT et MAPK (PMID: 33917428).

Interprétation variants additionnels – Analyse Multiparamétrique

Cancer colorectal

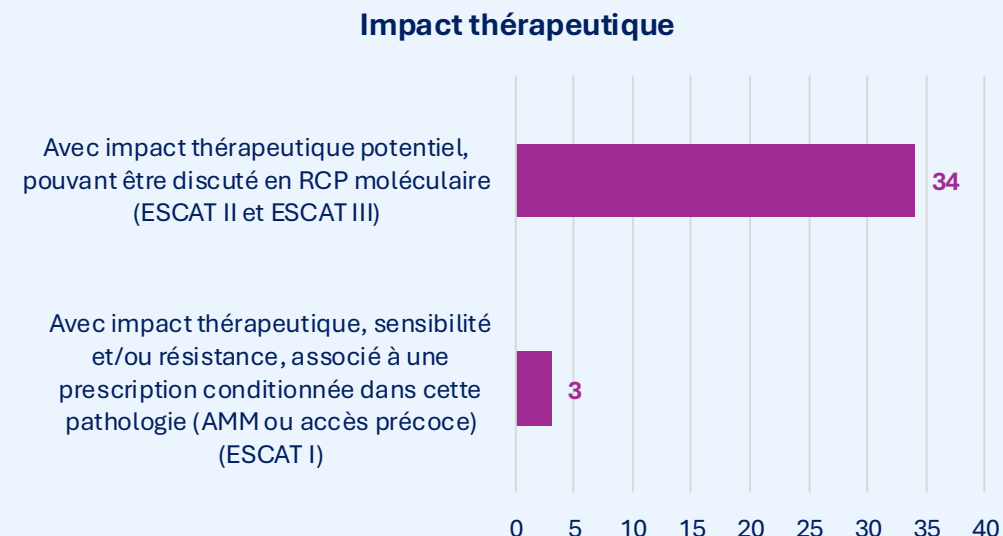
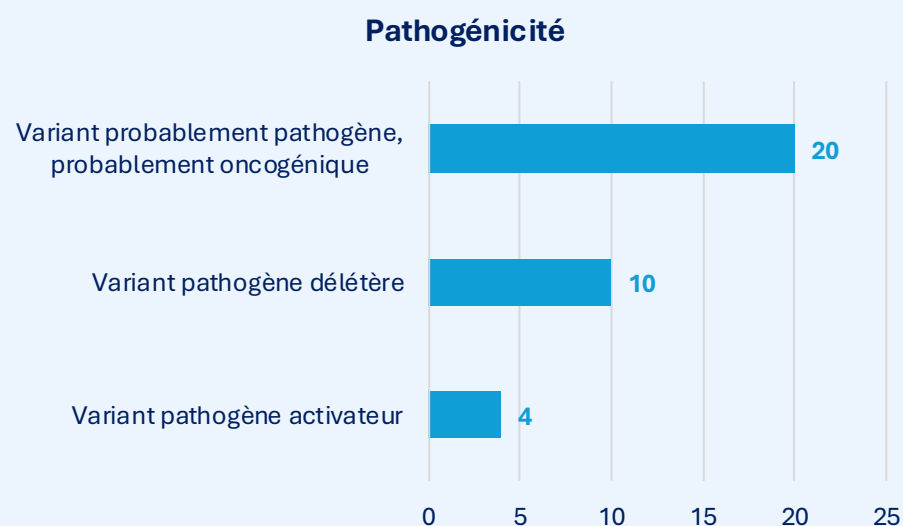
Cas	Altérations	Pathogénicité (réponse optimale)	Pathogénicité (réponse acceptée)	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
25-Variant-01	TP53: c.375G>A; p.(Thr125=)	Variant pathogène délétère	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-
25-Variant-02	POLE: c.1232T>C; p.(Val411Ala)	Variant de signification incertaine	-	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-



Interprétation variants additionnels - Analyse Multiparamétrique

Cancer colorectal

Cas	Altérations	Pathogénicité (réponse optimale)	Pathogénicité (réponse acceptée)	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
25-Variant-02	POLE: c.1232T>C; p.(Val411Ala)	Variant de signification incertaine	-	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-
Nombre de reponses incorrectes		34		37	



Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

POLE: c.1232T>C; p.(Val411Ala)

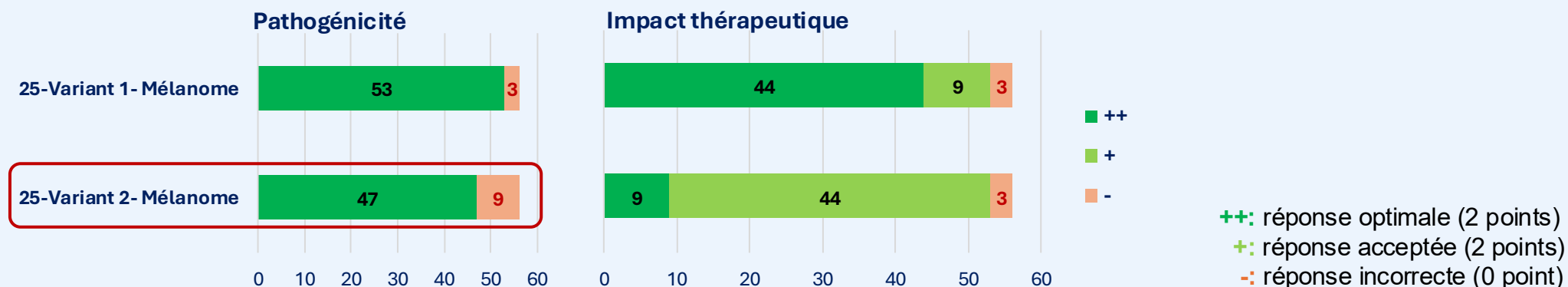
Explication:

- Ce variant est situé dans le domaine exonucléase / proofreading de POLE.
- Aucune donnée fonctionnelle ou clinique solide démontrant que V411A induit un phénotype POLE ultramuté comparable à V411L.

Interprétation variants additionnels - Analyse Multiparamétrique

Mélanome

Cas	Altérations	Pathogénicité (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
25-Variant-01	NRAS: c.37G>C; p.(Gly13Arg)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
★ 25-Variant-02	MAP2K1: c.169A>G; p.(Lys57Glu)	Variant pathogène activateur	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)



Interprétation variants additionnels - Analyse Multiparamétrique

Mélanome

Cas	Altérations	Pathogénicité (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse optimale)	Impact thérapeutique (réponse acceptée)
25- Variant-02	MAP2K1: c.169A>G; p.(Lys57Glu)	Variant pathogène activateur	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)
Nombre de reponses incorrectes		9		

Toutes les réponses incorrectes sont: Variant probablement pathogène, probablement oncogénique
Aucune ambiguïté

Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

MAP2K1:c.169A>G; p.(Lys57Glu)

Explication:

- *MAP2K1 / MEK1* K57E est une mutation de l'exon 2, située dans la région N-terminale du domaine kinase/régulateur de MEK1.
- Elle est décrite comme **oncogénique dans OncoKB**.
- Elle a été rapportée notamment dans des néoplasies histiocytaires et dans la leucémie à tricholeucocytes / hairy cell leukemia.
- Les données fonctionnelles montrent une activation accrue de la voie MAPK/ERK dans des modèles cellulaires exprimant MEK1 K57E par rapport à MEK1 sauvage.
- Décrite comme mutation de résistance suite aux traitements inhib. BRAF (ESCAT III)

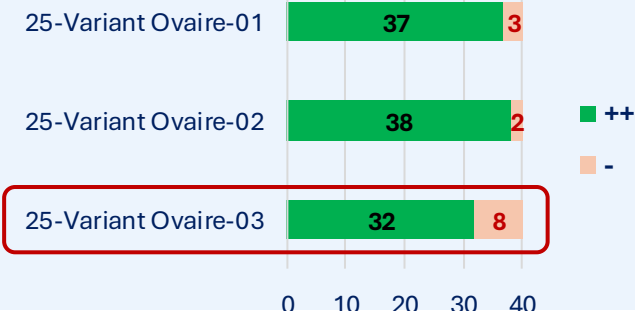
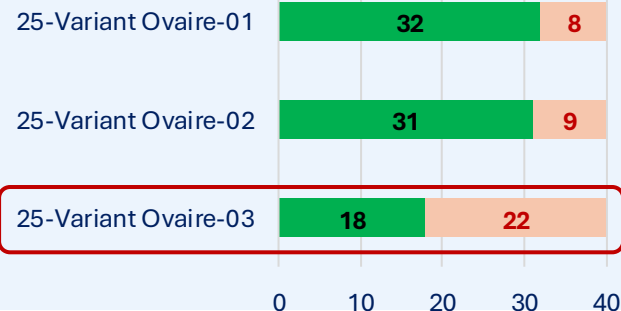
Krebs, Fanny Seraphine, Bianca Moura, Edoardo Missiaglia, et al. « Response and Resistance to Trametinib in MAP2K1-Mutant Triple-Negative Melanoma ». *International Journal of Molecular Sciences* 24, n° 5 (2023): 4520.

Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

Cas	Altérations	Pathogénicité	Impact thérapeutique
25-Variant Ovaire-01	BRCA2: c.316+6T>C, p.?	Variant de signification incertaine	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
25-Variant Ovaire-02	BRCA1: c.[594-2A>C,p.?; 641A>G, p.Asp214Gly]	Variant bénin	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
25-Variant Ovaire-03	BRCA2: Déletion exon 12	Variant de signification incertaine	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)



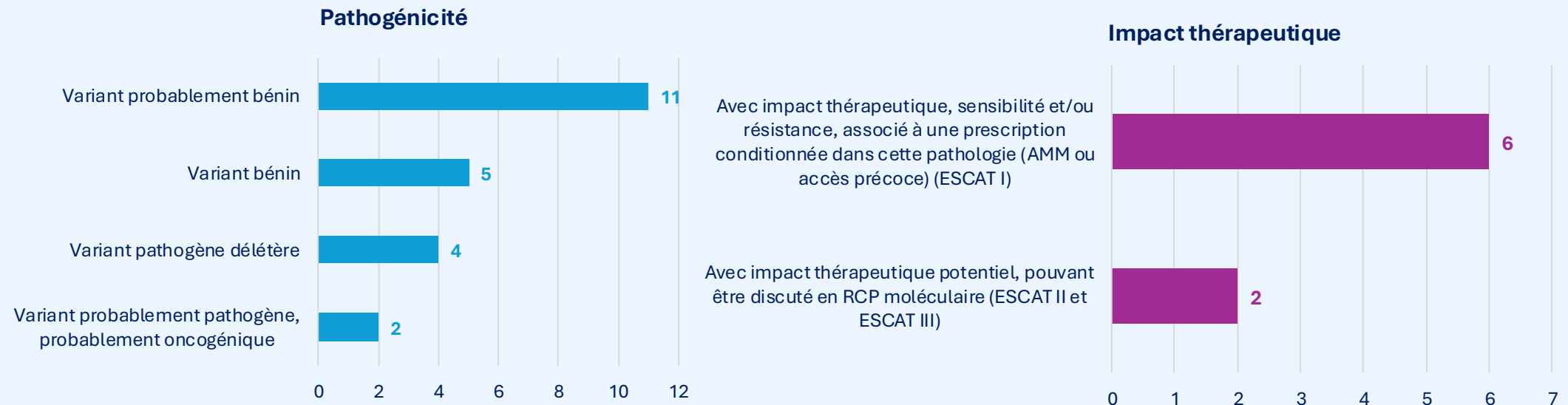
++: réponse optimale (2 points)
-: réponse incorrecte (0 point)



++
-

Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

Cas	Altérations	Pathogénicité	Impact thérapeutique
25-Variant Ovaire-03	BRCA2: Déletion exon 12	Variant de signification incertaine	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Nombre de réponses incorrectes		22	8



Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

BRCA2: délétion de l'exon 12

Explication:

- Exon en phase
- Absence de domaine fonctionnel
- Redondance
- Non classé dans Frog
- Classe 3
- Gen&Tiss 2018

BRCA2 c.6842_6937del / p.Glu2282_Gly2313del = classe 3

Li, Lili, Kajal Biswas, Laura Anne Habib, et al. « Functional redundancy of exon 12 of BRCA2 revealed by a comprehensive analysis of the c.6853A>G p.I2285V variant ». *Human mutation* 30, n° 11 (2009): 1543-50.

Skipping Nonsense to Maintain Function: The Paradigm of BRCA2 Exon 12

Laëtitia Meulemans¹, Romy L.S. Mesman², Sandrine M. Caputo^{3,4}, Sophie Krieger^{1,5,6}, Marine Guillaud-Bataille⁷, Virginie Caux-Moncoutier^{3,4}, Mélanie Léone⁸, Nadia Boutry-Kryza⁸, Johanna Sokolowska⁹, Françoise Révillion¹⁰, Capucine Delnatte¹¹, Hélène Tubeuf^{1,12}, Omar Soukarieh¹, Françoise Bonnet-Dorion¹³, Virginie Guibert¹¹, Myriam Bronner⁹, Violaine Bourdon¹⁴, Sarab Lizard⁹, Paul Vilquin¹⁵, Maud Privat^{16,17}, Aurélie Drouet¹, Charlotte Grout¹, Fabienne M.G.R. Calléja², Lisa Golmard^{3,4}, Harry Vrieling², Dominique Stoppa-Lyonnet^{3,18}, Claude Houdayer^{1,3,19}, Thierry Frebourg^{1,19}, Maaïke P.G. Vreeswijk², Alexandra Martins¹, and Pascaline Gaildrat¹



ABSTRACT

Germline nonsense and canonical splice site variants identified in disease-causing genes are generally considered as loss-of-function (LoF) alleles and classified as pathogenic. However, a fraction of such variants could maintain function through their impact on RNA splicing. To test this hypothesis, we used the alternatively spliced BRCA2 exon 12 (E12) as a model system because its in-frame skipping leads to a potentially functional protein. All E12 variants corresponding to putative LoF variants or predicted to alter splicing ($n = 40$) were selected from human variation databases and characterized for their impact on splicing in minigene assays and, when available, in patient lymphoblastoid cell lines. Moreover, a selection of variants was analyzed in a mouse embryonic stem cell-based functional assay. Using these complementary approaches, we demonstrate that a subset of variants, including nonsense variants,

induced in-frame E12 skipping through the modification of splice sites or regulatory elements and, consequently, led to an internally deleted but partially functional protein. These data provide evidence, for the first time in a cancer-predisposition gene, that certain presumed null variants can retain function due to their impact on splicing. Further studies are required to estimate cancer risk associated with these hypomorphic variants. More generally, our findings highlight the need to exercise caution in the interpretation of putative LoF variants susceptible to induce in-frame splicing modifications.

Significance: This study presents evidence that certain presumed loss-of-function variants in a cancer predisposition gene can retain function due to their direct impact on RNA splicing.

Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

Cas	Altérations	Pathogénicité	Impact thérapeutique
25-Variant Ovaire-04	BRCA2: c.7975A>G, p.(Arg2659Gly)	Variant pathogène délétère	vec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
★ 25-Variant Ovaire-05	BRCA1: c.-232_80trp, p.?	Variant bénin	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
★ 25-Variant Ovaire-06	BRCA1: c.5569C>T, p.(Gln1857*)	Variant de signification incertaine	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)

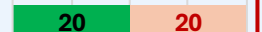
25-Variant Ovaire-04



25-Variant Ovaire-04



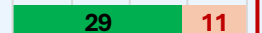
25-Variant Ovaire-05



25-Variant Ovaire-05



25-Variant Ovaire-06



25-Variant Ovaire-06



++: réponse optimale (2 points)
-: réponse incorrecte (0 point)

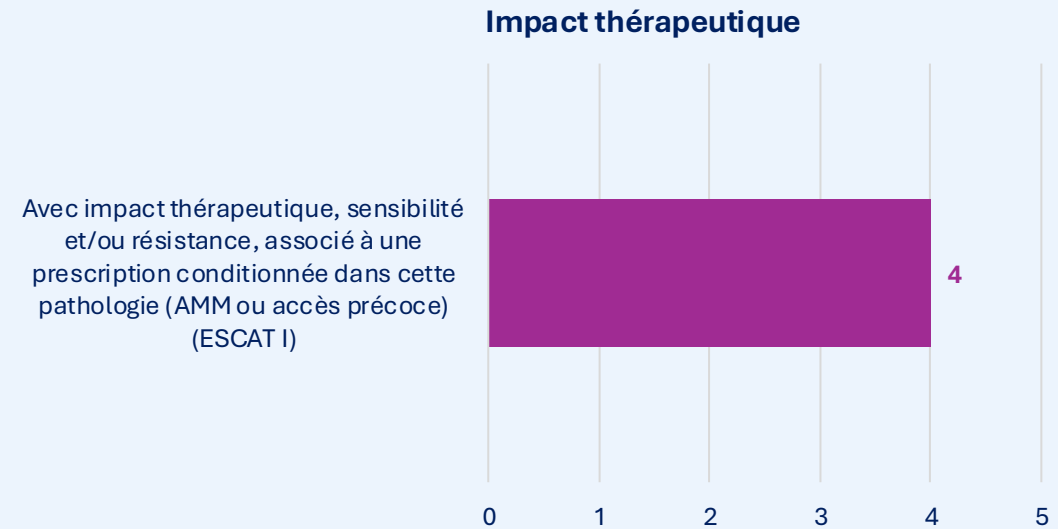
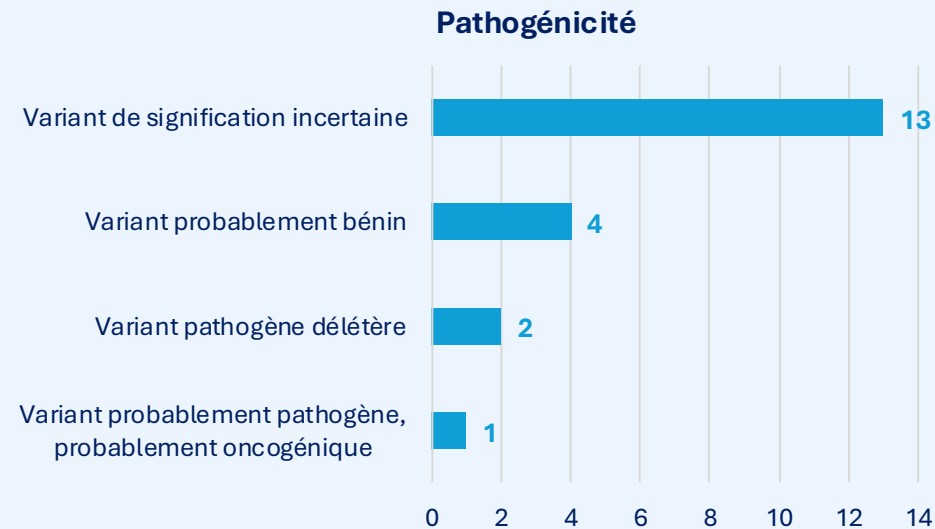
■ ++
■ -

0 10 20 30 40

0 10 20 30 40

Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

Cas	Altérations	Pathogénicité	Impact thérapeutique
25-Variant Ovaire-05	BRCA1: c.-232_80trp, p.?	Variant bénin	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Nombre de réponses incorrectes		20	4

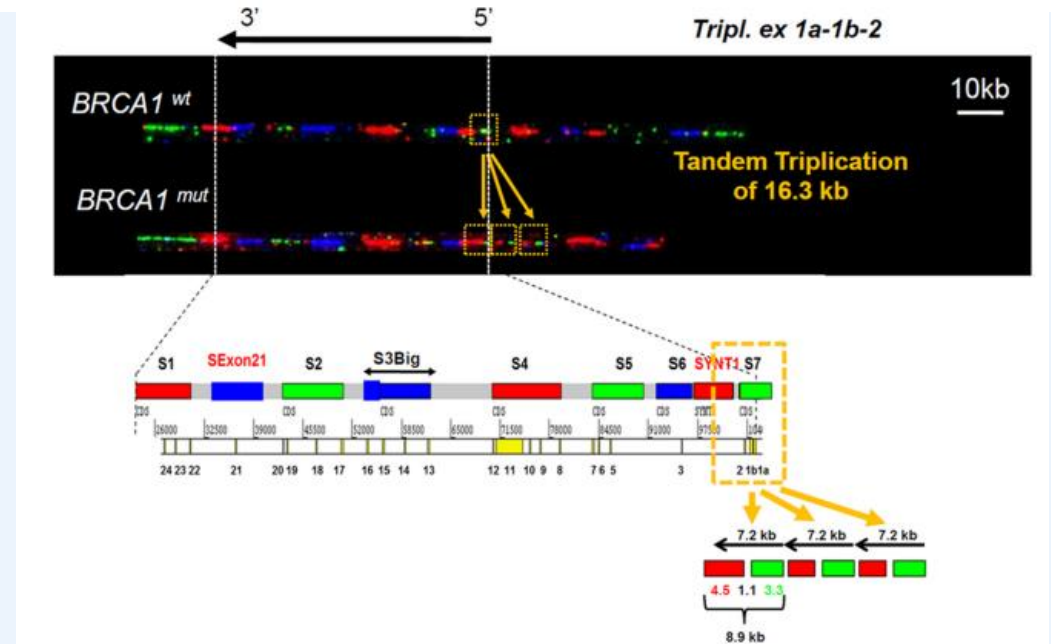


Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

BRCA1: c.-232_80trp, p.?

Explication:

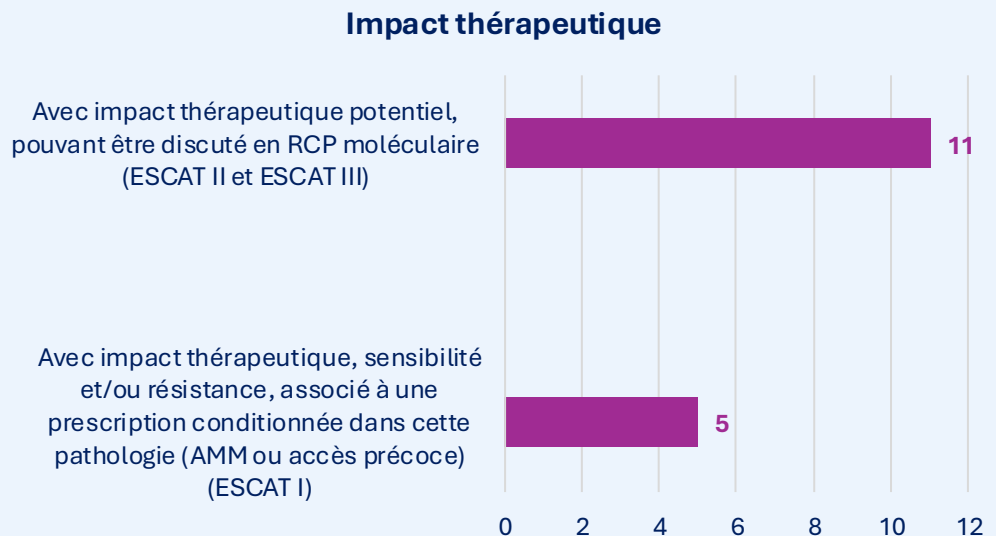
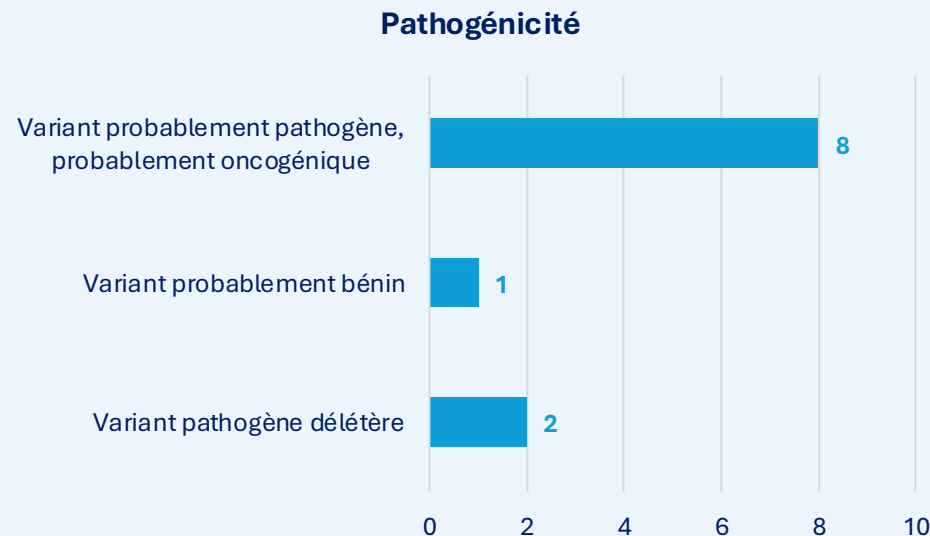
- Triplication des exons 1 à 2
- Bénin sur le modèle multifactoriel



Caputo SM et al. “5' Region Large Genomic Rearrangements in the BRCA1 Gene in French Families: Identification of a Tandem Triplication and Nine Distinct Deletions with Five Recurrent Breakpoints.” *Cancers*. 2021;13:3171.

Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

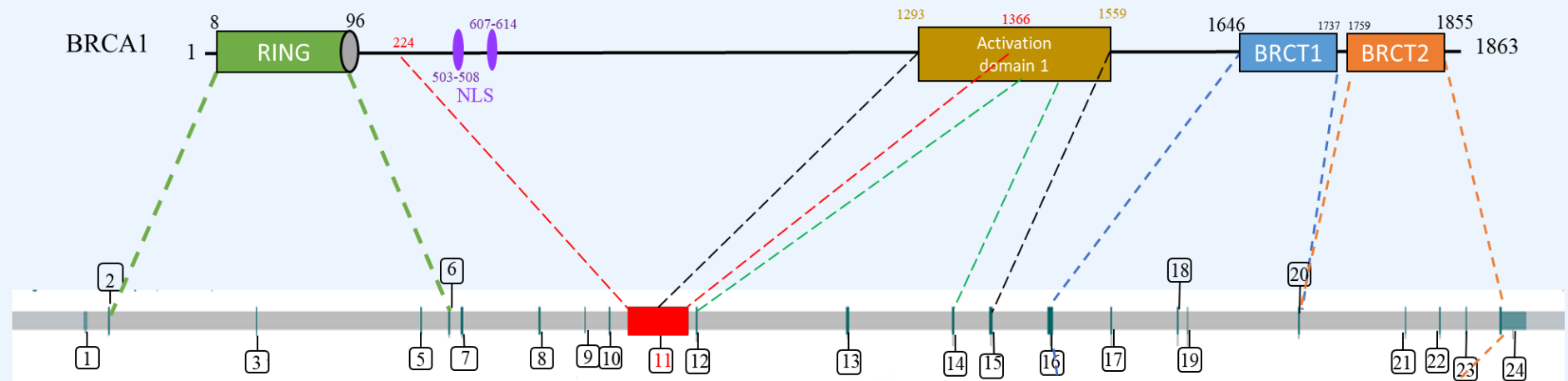
Cas	Altérations	Pathogénicité	Impact thérapeutique
25-Variant Ovaire-06	BRCA1: c.5569C>T, p.(Gln1857*)	Variant de signification incertaine	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Nombre de réponses incorrectes		11	16



Interprétation variants additionnels – Module Ovaire

BRCA1 : c.5569C>T, p.(Gln1857*)

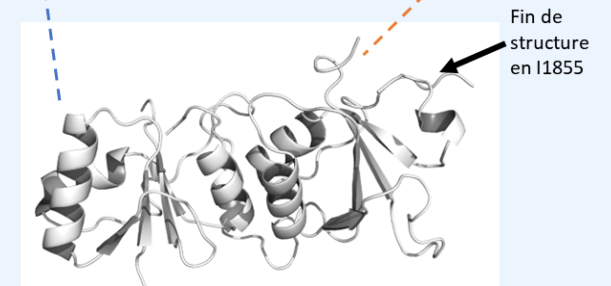
Explication:



→ Variants classés pathogènes sur le dernier exon

From Sandrine Caputo JEBA 2025

Dernier exon du gène *BRCA1*

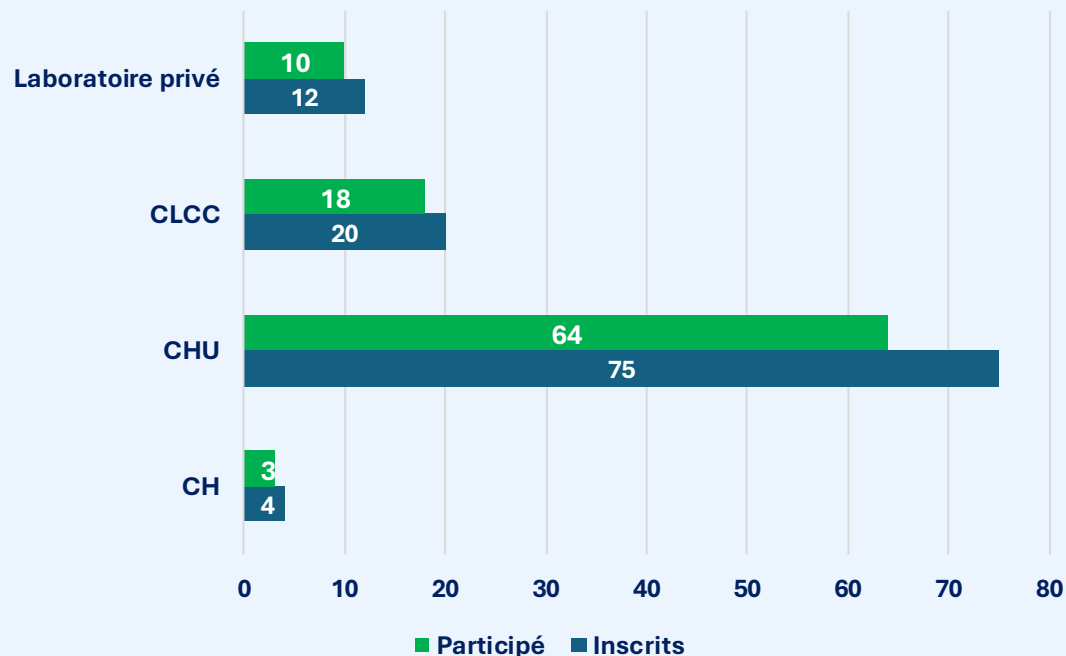


PROGRAMME D'EVALUATION INDIVIDUELLE INTERPRETATION DES VARIANTS SOMATIQUES



Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

- **Nombre total d'inscrits: 111**
- **Nombre d'inscrits ayant soumis les interprétations: 95**
 - 50 nouveaux participants 2025 / 45 personnes ayant déjà participé en 2024



Taux de participation global: 86%

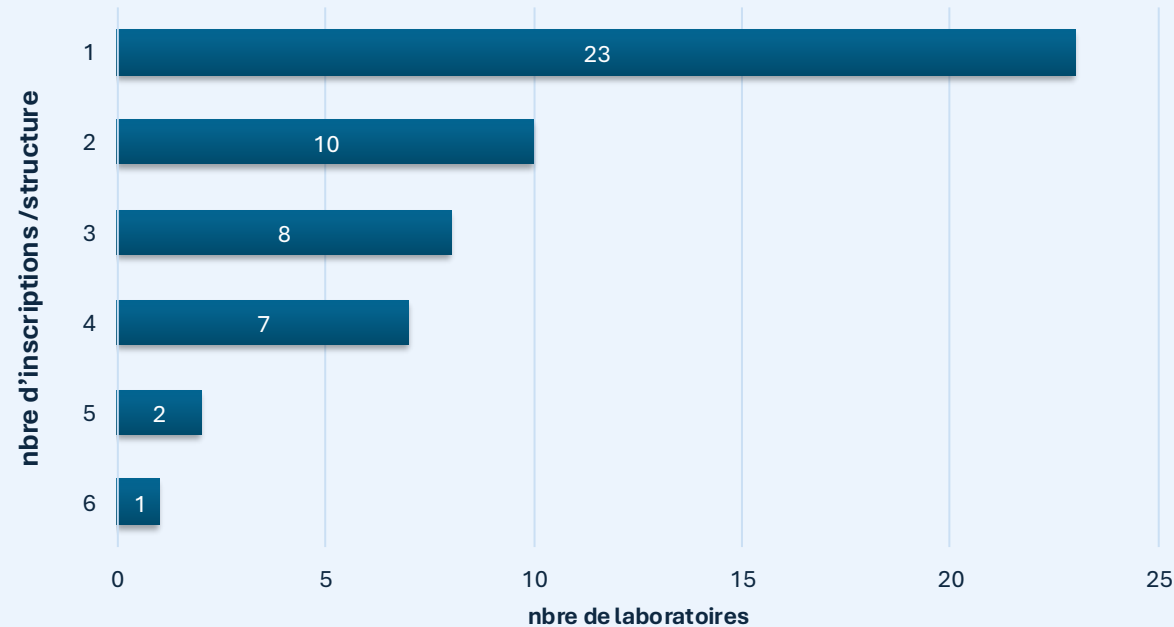
Taux participation le + élevé: CLCC (90%)

Taux participation le - élevé : CH (75%)

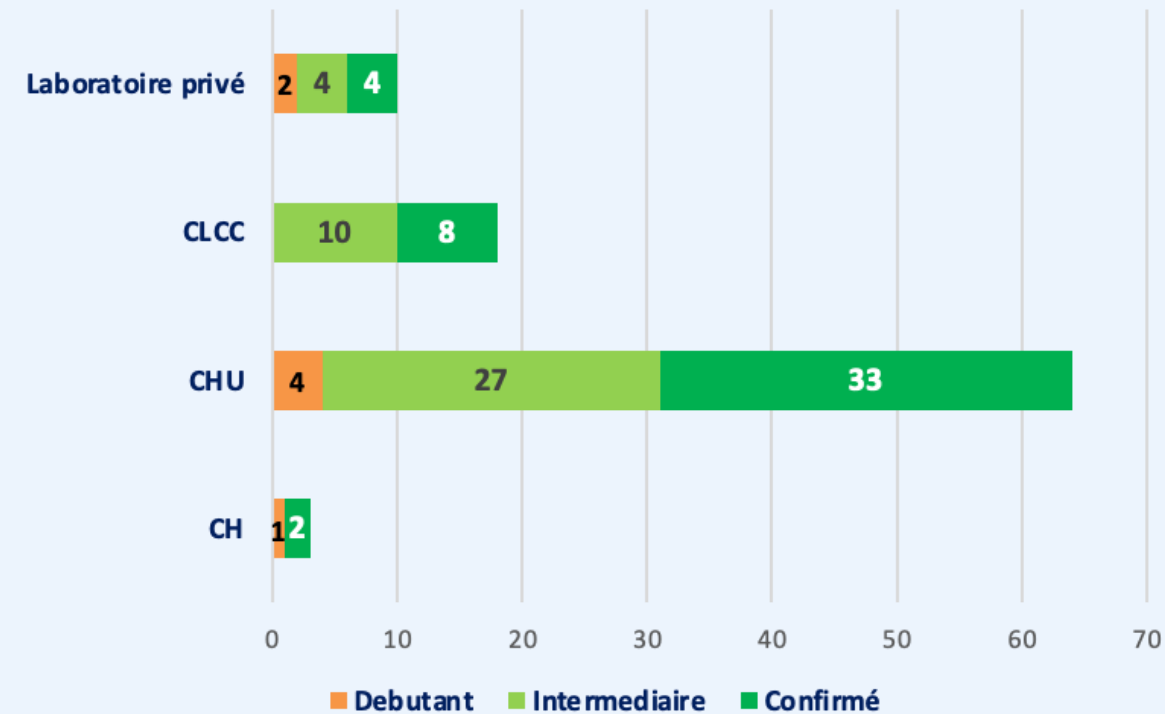
Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Nombre total de structures inscrites: 51

Niveau de pratique des participants



En moyenne: 2 personnes inscrites par structure



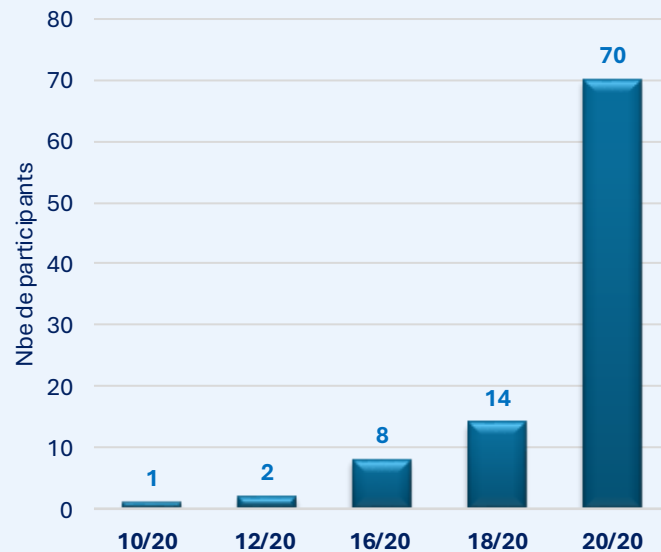
Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

- **Déroulement du programme:**
 - Webinaire formation 6/10/2025
 - Webinaire formation #2 – 27/10/2025
 - EEQ: 2/12/2025 au 05/01/2026

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Résultats globaux - Pathogénicité

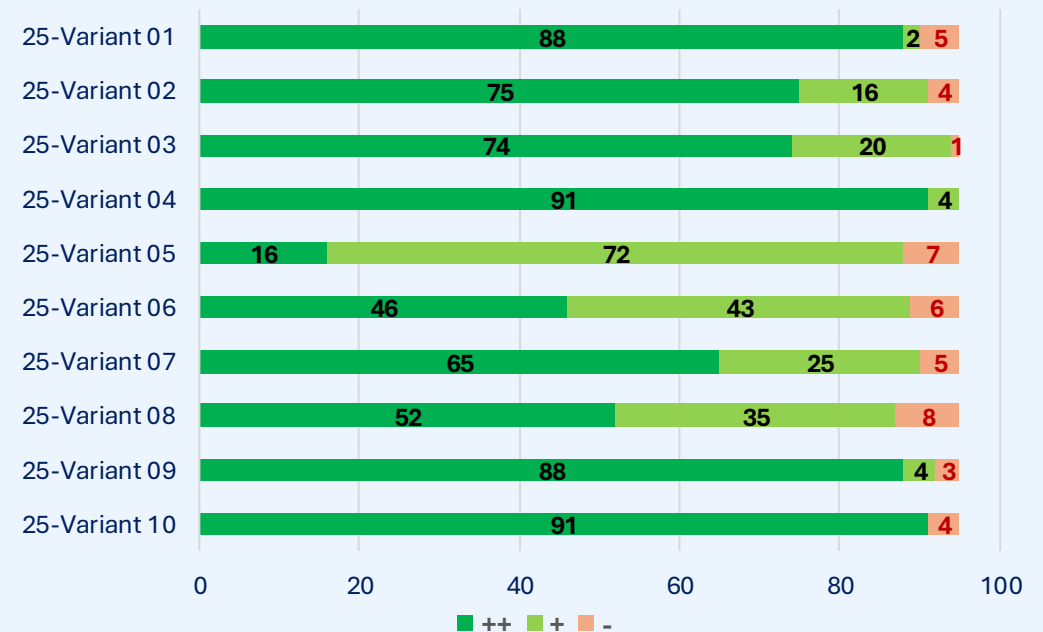
Distribution score global



Score moyen: 19/20

Nombre total de participants: 95

Distribution scores par cas

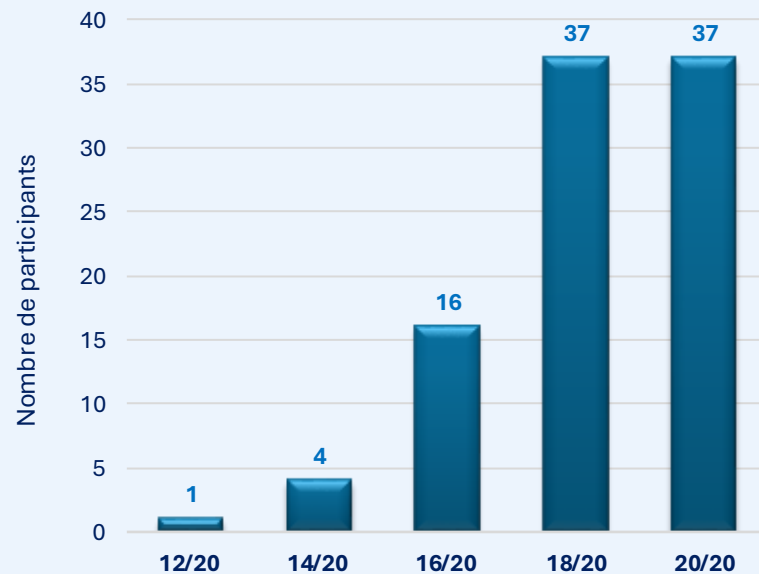


++: réponse optimale (2 points)
+: réponse acceptée (2 points)
-: réponse incorrecte (0 point)

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Résultats globaux - Impact thérapeutique

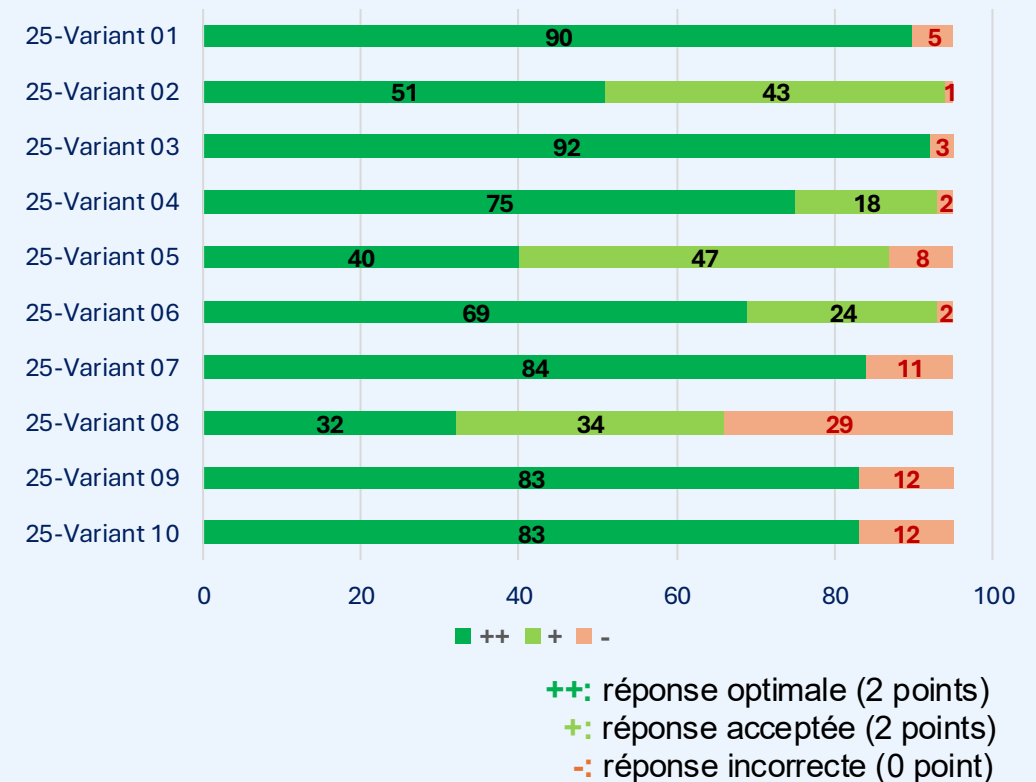
Distribution du score global



Score moyen: 18,2/20

Nombre total de participants: 95

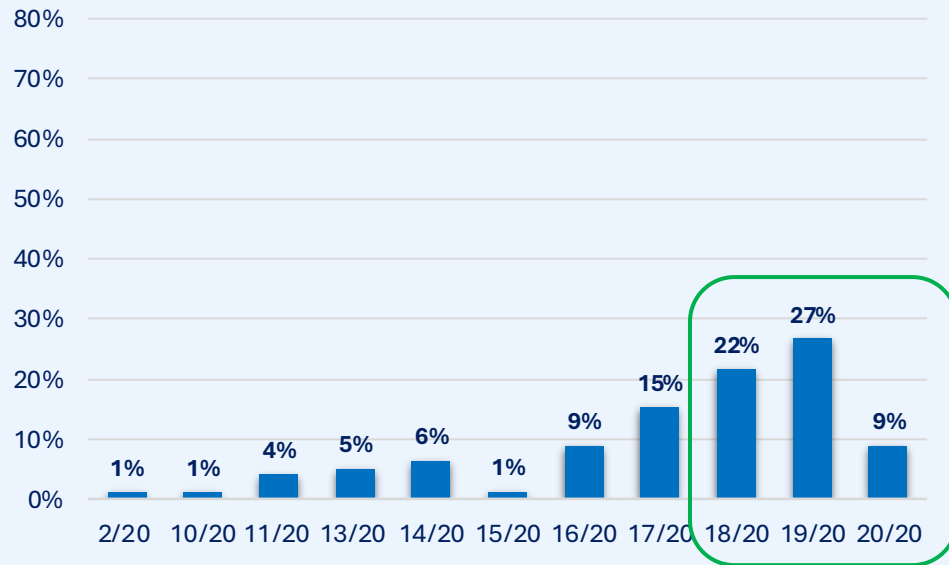
Distribution des scores par cas



Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Evolution des résultats

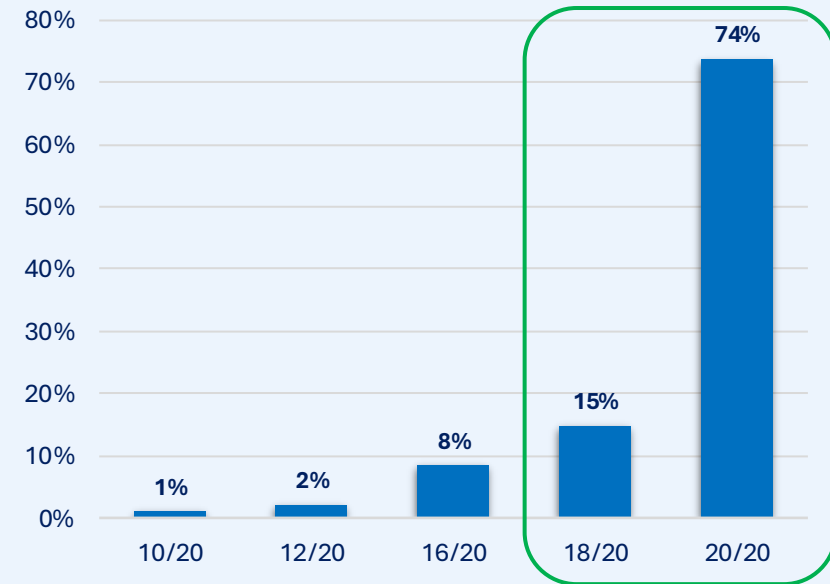
Pathogénicité 2024



57% des participants avec score global $\geq 18/20$
Score moyen: **17/20**
Nombre de participants: **79**



Pathogénicité 2025

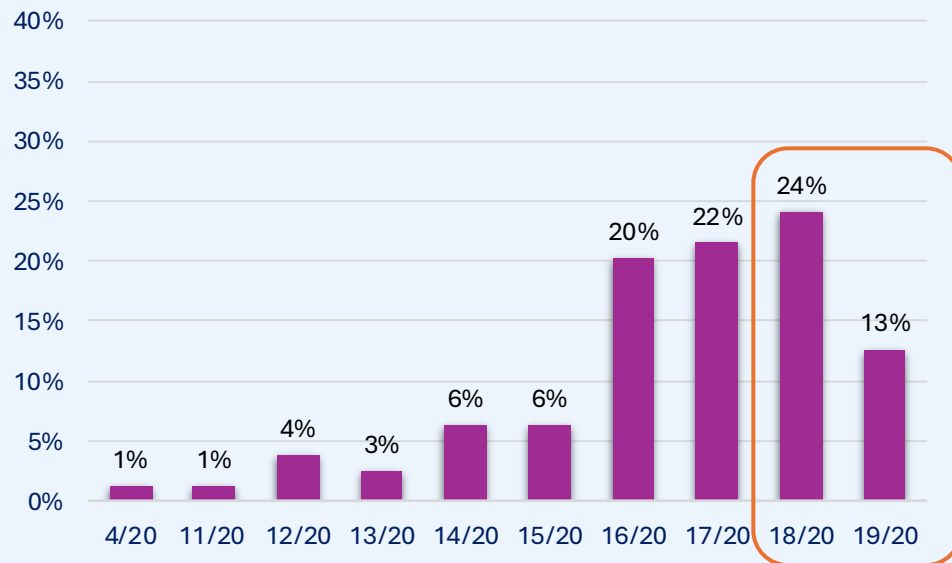


89% des participants avec score global $\geq 18/20$
Score moyen: **19/20**
Nombre de participants: **95**

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Evolution des résultats

Impact Thérapeutique 2024

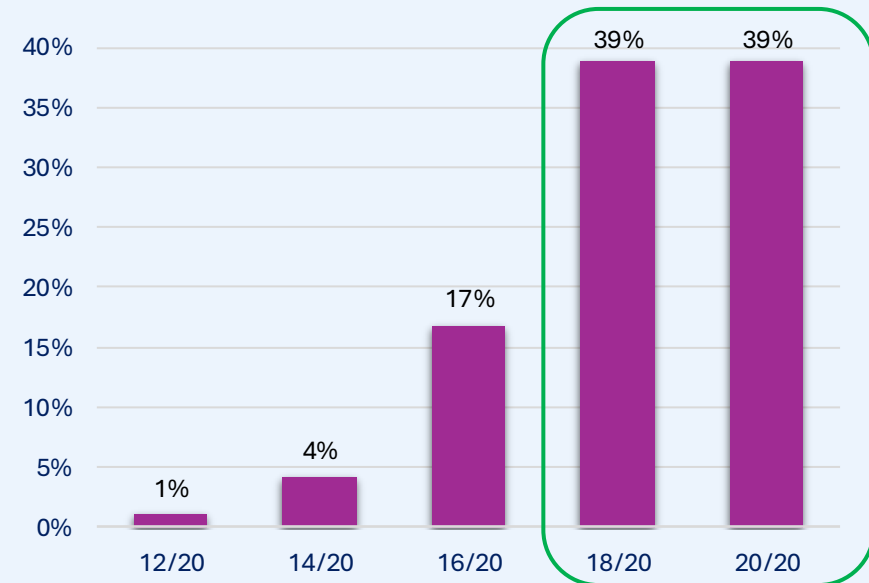


37% des participants avec score global $\geq 18/20$

Score moyen: **16,4/20**

Nombre de participants: **79**

Impact Thérapeutique 2025



78% des participants avec score global $\geq 18/20$

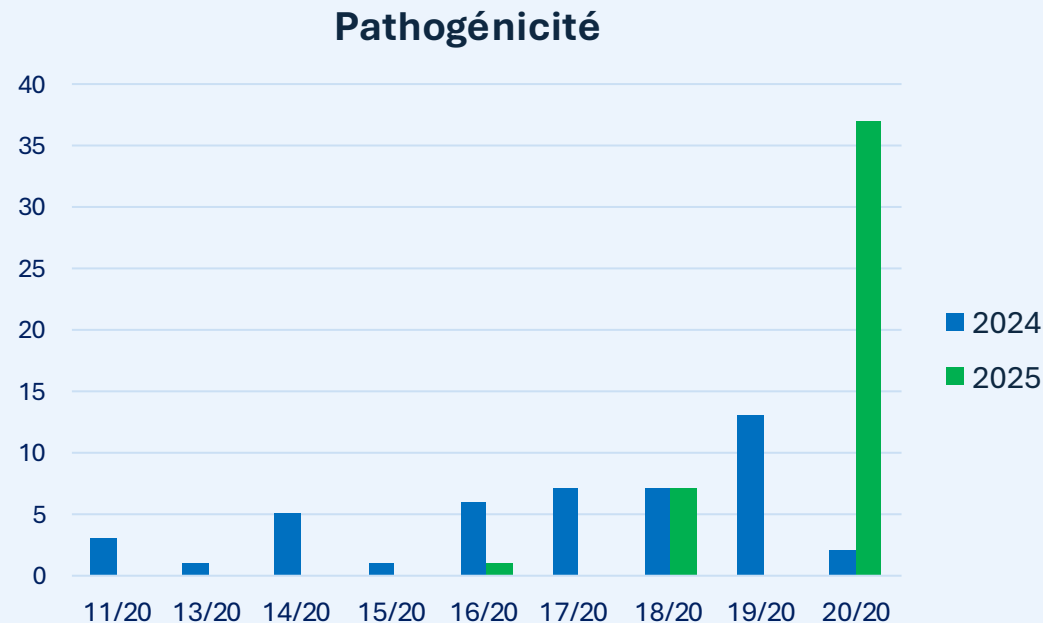
Score moyen: **18,2/20**

Nombre de participants: **95**

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Evolution des résultats

Pathogénicité pour 45 participants ayant participé en 2024 & 2025



Score moyen des 45 participants en 2024: 16,9/20

Score moyen en 2025: 19,6/20

1 participant a maintenu le même score en 2025 (18/20)

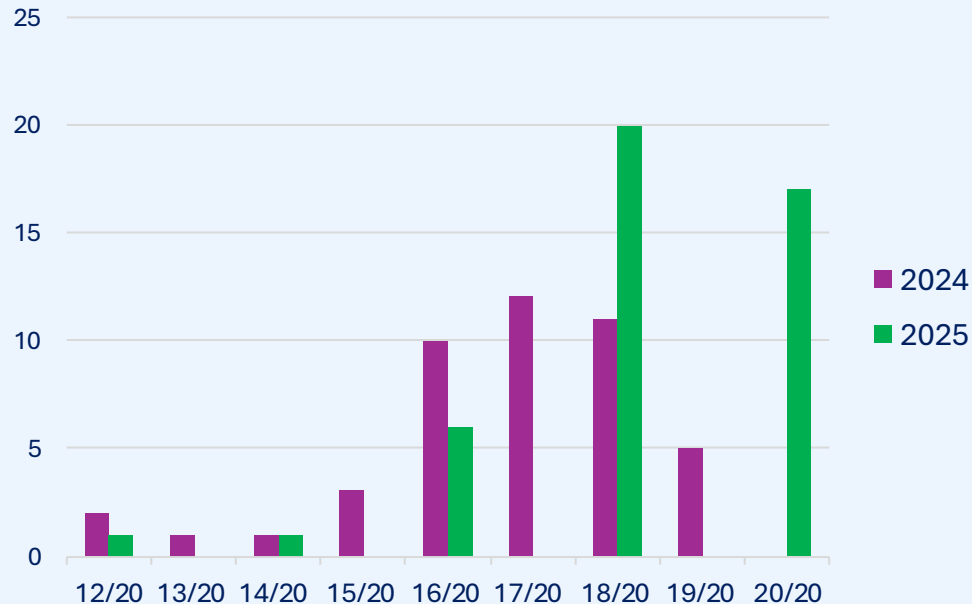
1 participant a baissé son score (19/20 -> 18/20)

43 participants ont progressé entre 2024 et 2025 -> 96%

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Evolution des résultats

Impact thérapeutique pour 45 participants ayant participé en 2024 & 2025



Score moyen des 45 participants en 2024: 16,7/20
Score moyen en 2025: 18,3/20

3 participants ont maintenu le même score en 2025
(16/20 et 18/20)

8 participants ont baissé leur score:

- 3 participants 19/20 -> 18/20
- 2 participants 18/20 -> 16/20
- 1 participant 18/20 -> 14/20
- 1 participant 18/20 -> 12/20
- 1 participant 17/20 -> 16/20

34 participants ont progressé entre 2024 et 2025 -> 76%

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 01

Contexte clinique:

Un patient de 35 ans présente un cancer colique métastatique.

Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant : **KRAS** (NM_004985.5) : c.37G>T, p.(Gly13Cys)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 01

Contexte clinique:

Un patient de 35 ans présente un cancer colique métastatique.

Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant : **KRAS** (NM_004985.5) : c.37G>T, p.(Gly13Cys)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène activateur	++	88
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	2
Variant pathogène délétère	-	4
Variant bénin	-	1

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	++	90
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	-	4
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-	1

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 01

Explication:

- Hotspot de mutation
- Variant pathogène activateur connu OncoKb / ClinVar...
- Variants oncogéniques de KRAS associés à une résistance aux anti-EGFR

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 02

Contexte clinique:

Une patiente de 55 ans, présente un adénocarcinome pulmonaire métastatique.
Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :
EGFR (NM_005228.5): c.2239_2240delTTinsCC, p.(Leu747Pro)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 02

Contexte clinique:

Une patiente de 55 ans, présente un adénocarcinome pulmonaire métastatique.

Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :

EGFR (NM_005228.5): c.2239_2240delTTinsCC, p.(Leu747Pro)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène activateur	++	75
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	16
Variant pathogène délétère	-	1
Variant de signification incertaine	-	3

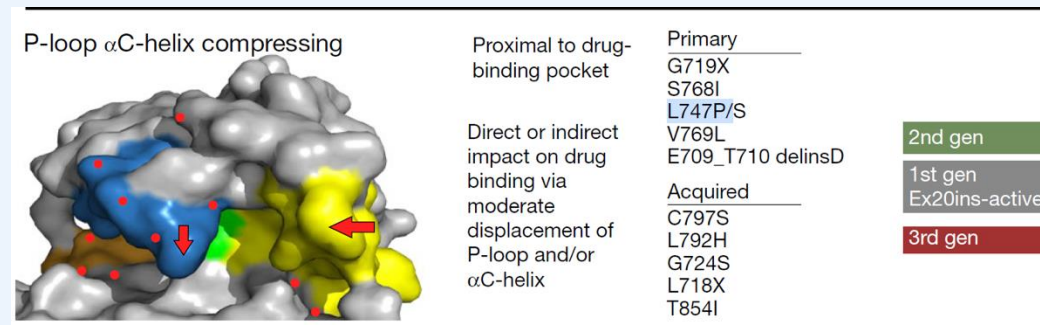
Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	++	51
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	+	43
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-	1

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 02

Explication:

- Variant récurrent (cbioportal) : 8/129079
- Classé oncogénique GOF OncoKb
- Robichaux (Nature 2021) → gpe PACC
- Données bibliographiques disponibles
- Discussion RCP souhaitable pour choix TKI



- ☐ Dacomitinib in Combination with chemotherapy is effective in lung adenocarcinoma with rare **EGFR L747P** mutation and bone metastases: a case report.
- Cite Su W, Deng H, Yang Z, Gao A, Gao B. Front Oncol. 2026 May 5;16:1762855. doi: 10.3389/fonc.2026.1762855. eCollection 2026. PMID: 42164113 [Free PMC article](#).
- L747P** is a rare **EGFR** mutation located in exon 19. Previous case reports have demonstrated the efficacy of dacomitinib for **EGFR L747P** mutation. ...Next-generation sequencing (NGS) detected an **EGFR L747P** mutation. The patient initially rece ...
- ☐ Efficacy of TKIs in non-small cell lung cancer with atypical **EGFR p.L747P** and **p.L747S** mutations.
- Cite Hu Q, Wang J, Jiang J, Deng Z, Xie K, Zhang W, Li W, Chen B. Front Oncol. 2026 Jan 27;16:1717191. doi: 10.3389/fonc.2026.1717191. eCollection 2026. PMID: 41675293 [Free PMC article](#).
- However, evidence regarding the efficacy of first-, second-, and third-generation **EGFR**-TKIs against uncommon **EGFR** exon 19 mutations, specifically **p.L747P** and **p.L747S**, remains limited, and the underlying mechanisms are not fully elucidated. This study aimed to ...
- ☐ Clinical characteristics and treatment of **EGFR** exon 19 L747 mutation in advanced NSCLC: a retrospective study.
- Cite Yang Y, Kong S, Hei Y, Yang R, Wang X, Wang X, He C, Zhang H, Chen Y. BMC Cancer. 2025 Dec 22;26(1):136. doi: 10.1186/s12885-025-15451-8. PMID: 41430146 [Free PMC article](#).
- Two **L747P** patients with TP53 co-mutations receiving afatinib showed PFS of 1.5 and 15 months; those with L747_P753delinsS mutations and TP53 co-mutations on third-generation **EGFR**-TKIs had PFS of 12 and 16 months. CONCLUSIONS: **EGFR** ex19 L747 mutations, particu ...
- ☐ Sequential tyrosine kinase inhibitor therapy for **EGFR L747P**-mutated lung adenocarcinoma in a renal transplant recipient: a 24-month case report.
- Cite Xie W, Chen F, Zhang L, Lin B, Ye J, Yu Z, Gu L, Liu W. Front Med (Lausanne). 2025 Oct 8;12:1651584. doi: 10.3389/fmed.2025.1651584. eCollection 2025. PMID: 41133137 [Free PMC article](#).
- The therapeutic efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) against the rare **EGFR L747P** mutation remains controversial. CASE PRESENTATION: We report a 60-years-old female renal transplant recipient who developed advanced lung adenocarcinoma harboring the **EGFR** ...
- ☐ Rare mutations at **EGFR** L747 position: molecular characteristics and superior response to afatinib in NSCLC patients.
- Cite Huang Y, Pang L, Lao J, Deng P, Hao F, Xu C, Yang L, Fang W. ESMO Open. 2025 Sep;10(9):105558. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105558. Epub 2025 Aug 19. PMID: 40834500 [Free PMC article](#).
- Ba/F3 cells expressing **EGFR L747P**, L747S and L747V were established to evaluate the sensitivity to different **EGFR** tyrosine kinase inhibitors (TKIs). ...CONCLUSIONS: This study showed the first NGS-based research on **EGFR** L747X mutations, which accounted ...

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 03

Contexte clinique:

Une patiente, âgée de 60 ans présente un cancer du sein métastatique.
Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :
TP53 (NM_000546.6) : c.734G>T, p.(Gly245Val)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène délétère	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 03

Contexte clinique:

Une patiente, âgée de 60 ans présente un cancer du sein métastatique.
Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :
TP53 (NM_000546.6) : c.734G>T, p.(Gly245Val)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène délétère	++	74
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	20
Variant pathogène activateur	-	1

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	++	92
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	-	3

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 03

Explication:

- The TP53database : non fonctionnel, DNE, hotspot
- Pas de thérapeutique validée sur ce variant

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 04

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 65 ans présente un adénocarcinome pulmonaire métastatique.
Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :
MAP2K1 (NM_002755.4): c.171G>T, p.(Lys57Asn)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 04

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 65 ans présente un adénocarcinome pulmonaire métastatique.

Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :

MAP2K1 (NM_002755.4): c.171G>T, p.(Lys57Asn)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène activateur	++	91
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	4

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	++	75
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	+	18
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	-	2

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 04

Explication:

- Hotspot de mutation
- Variant pathogène oncogénique dans BDD (OncoKb ClinVar...)
- Quelques données bibliographiques
 - RCP moléculaire si accès à des essais cliniques ou hors AMM dans le cas d'échec des traitements de référence
 - ou pas de ciblage thérapeutique

➤ JCO Precis Oncol. 2022 Nov;6:e2200382. doi: 10.1200/PO.22.00382.

Response to MEK Inhibitor Therapy in *MAP2K1* (*MEK1*) K57N Non-Small-Cell Lung Cancer and Genomic Landscape of *MAP2K1* Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer



Current Problems in Cancer

Volume 49, April 2024, 101065

Targeting MEK in non-small cell lung cancer

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 05

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 75 ans présente un cancer du poumon.

Le séquençage met en évidence un variant :

EGFR (NM_005228.5): c.185T>G, p.(Leu62Arg)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant de signification incertaine	Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 05

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 75 ans présente un cancer du poumon.

Le séquençage met en évidence un variant :

EGFR (NM_005228.5): c.185T>G, p.(Leu62Arg)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant de signification incertaine	++	16
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	72
Variant pathogène activateur	-	5
Variant probablement bénin	-	2

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	++	40
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	+	47
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	-	8

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 05

Explication:

OncoKb probablement oncogénique : les données fonctionnelles montrent que l'expression de ce mutant dans des modèles cellulaires 3T3 et Ba/F3 augmente la transformation / la formation de foyers et la viabilité cellulaire par rapport à EGFR sauvage, suggérant un effet activateur.

Ng, Patrick Kwok-Shing, Jun Li, Kang Jin Jeong, et al. « Systematic Functional Annotation of Somatic Mutations in Cancer ». *Cancer Cell* 33, no 3 (2018): 450-462.e10.

EGFR p.Leu62Arg est un variant exon 2 - domaine extracellulaire “receptor L domain”, différent des mutations activatrices classiques pulmonaires des exons 18–21. Il est rapporté surtout dans le glioblastome et plus rarement dans le CBNPC.

30	62	F	Glioblastoma	Non-synonymous mutations <u>p.L62R</u> and p.Y610C
----	----	---	--------------	--

Cimino, Patrick J., Andy Bredemeyer, Haley J. Abel, et Eric J. Duncavage. « A Wide Spectrum of EGFR Mutations in Glioblastoma Is Detected by a Single Clinical Oncology Targeted Next-Generation Sequencing Panel ». *Experimental and Molecular Pathology* 98, n° 3 (2015): 568-73.

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 06

Contexte clinique:

Un patient âgé de 60 ans présente un cancer du poumon métastatique traité naïf de traitement.
Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :
MET (NM_000245.4) : c.2888-18_2888-4del, p.(?)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 06

Contexte clinique:

Un patient âgé de 60 ans présente un cancer du poumon métastatique traité naïf de traitement.

Le séquençage de la tumeur met en évidence un variant :

MET (NM_000245.4) : c.2888-18_2888-4del, p.(?)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène activateur	++	46
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	43
Variant pathogène délétère	-	4
Variant bénin	-	1
Variant de signification incertaine	-	1

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	++	69
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	+	24
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-	2

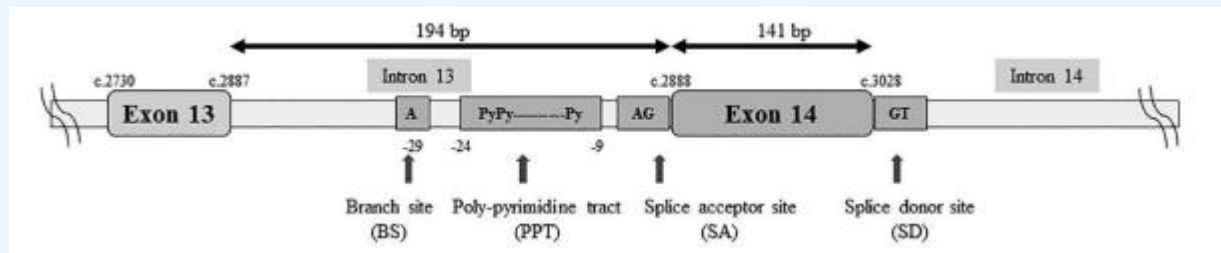
Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 06

Explication:

Impact sur l'épissage de l'exon 14

Tract Polypyrimidine



c.2888-18_2888-4del

Bai, Qianming, Xiaohua Shi, Xiaoyan Zhou, Zhiyong Liang, Shun Lu, et Yilong Wu. « Chinese expert consensus on clinical practice of MET detection in non-small cell lung cancer ». *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 16 (janvier 2024): 17588359231216096.

MaxEntScan results

MaxEntScan scores are presented in the two following tables. Selected scores have:

- a [variation] > 15% and
- a raw score for mutant or wild-type of at least 3

The upper sequence shows the variation site in red, and the lower sequence the putative splice site considered by MaxEntScan (putative introns are shown as lower case and exons as upper case).

Wild-type sequence	Score	Mutant sequence	Score	Variation(%)
No significant MaxEnt 5'ss scores found.				

Wild-type sequence	Score	Mutant sequence	Score	Variation(%)
... TTTCTTCTCTCTGTTTAAAGAT ...		... TTTAAGATCTGGGCAGTGAATTA ...		
... ttcttctctctgttttaaGAT ...	6.56	... ttaagatctgggcagtgaaTTA ...	-30.97	-572.1
... TTTCTTCTCTCTGTTTAAAGATC ...		... TTAAGATCTGGGCAGTGAATTAG ...		
... ttcttctctctgttttaagATC ...	10.86	... ttaagatctgggcagtgaaTAG ...	-19.18	-276.61

SPiP results

SPiP results and predictions:

Features	Values	Descriptions
Interpretation	+ Alteration of the consensus splice site + Alteration of the polypyrimidine tract (-20 to -18)	Overall interpretation of SPiP
Risk	98.41 % [91.47 % - 99.96 %]	The risk for the variant to alter splicing

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 07

Contexte clinique:

Un patient âgé de 70 ans présente un cancer de la prostate résistant à la castration après traitement à l'hormonothérapie. Le séquençage met en évidence un variant :
BRCA1 (NM_007294.4) : c.1479dup, p.(Gln494Thrfs*8)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène délétère	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 07

Contexte clinique:

Un patient âgé de 70 ans présente un cancer de la prostate résistant à la castration après traitement à l'hormonothérapie. Le séquençage met en évidence un variant :

BRCA1 (NM_007294.4) : c.1479dup, p.(Gln494Thrfs*8)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène délétère	++	65
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	25
Variant pathogène activateur	-	3
Variant de signification incertaine	-	2

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	++	84
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	-	10
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-	1

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 07

Explication:

Escat I A

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2, germinale et/ou somatique, et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

Etude PROFOUND – Essai Phase III

Même si les données spécifiques BRCA1 sont plus limitées et suggèrent un effet prédictif moins robuste.

Nouvelles études MAGNITUDE / AMPLITUDE / TALAPRO-2 / TALAPRO-3



Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 08

Contexte clinique:

Une patiente de 62 ans présente un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre, profil immunohistochimique TP53 non muté et pMMR.

Le séquençage de la tumeur met en évidence 8 variants dont le variant :

POLE (NM_006231.4): c.1366G>C, p.(Ala456Pro)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène délétère	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 08

Contexte clinique:

Une patiente de 62 ans présente un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre, profil immunohistochimique TP53 non muté et pMMR.

Le séquençage de la tumeur met en évidence 8 variants dont le variant :
POLE (NM_006231.4): c.1366G>C, p.(Ala456Pro)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène délétère	++	52
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	35
Variant pathogène activateur	-	5
Variant de signification incertaine	-	3

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	++	32
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	+	34
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-	29

Module: Évaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 08

Explication: la classification moléculaire modifie le groupe de risque

	WITHOUT MOLECULAR CLASSIFICATION				NON- ENDOMETRIOID
	ENDOMETROID				
	LOW GRADE		HIGH GRADE		
	LVSI -	LVSI +	LVSI -	LVSI +	
STAGE IA	LOW	H-I	INTERM	H-I	MYO-: INTERM
					MYO+: HIGH
STAGE IB	INTERM	H-I	H-I		HIGH
STAGE II	H-I		H-I		HIGH
STAGE III-IVA	HIGH		HIGH		HIGH
STAGE III-IVA with residual disease	ADVANCED		ADVANCED		ADVANCED
STAGE IVB	ADVANCED		ADVANCED		ADVANCED

WITH MOLECULAR CLASSIFICATION									
	ENDOMETRIOID							NON- ENDOMETRIOID MMRd/NSMP	
	POLEmut		MMRd/NSMP				p53abn		
	LOW GRADE	HIGH GRADE	LOW GRADE		HIGH GRADE		LOW GRADE		HIGH GRADE
			LVSI -	LVSI +	LVSI -	LVSI +			
STAGE IA	LOW		LOW	H-I	INTERM	H-I	MYO-: INTERM MYO+: HIGH	MYO-: INTERM MYO+: HIGH*	
STAGE IB	LOW		INTERM	H-I	H-I		HIGH	HIGH*	
STAGE II	LOW		H-I				HIGH	HIGH*	
STAGE III-IVA	Insufficient data		HIGH				HIGH	HIGH*	
STAGE III-IVA with residual disease	ADVANCED		ADVANCED				ADVANCED	ADVANCED	
STAGE IVB	ADVANCED		ADVANCED				ADVANCED	ADVANCED	

Daix M, et al. Int J Gynecol Cancer 2021;31:1615–1616.

BEREK ET AL.



TABLE 2 FIGO endometrial cancer stage with molecular classification.^a

Stage designation	Molecular findings in patients with early endometrial cancer (Stages I and II after surgical staging)
Stage IA _{m^{POLEmut}}	POLEmut endometrial carcinoma, confined to the uterine corpus or with cervical extension, regardless of the degree of LVSI or histological type
Stage IIC _{m^{p53abn}}	p53abn endometrial carcinoma confined to the uterine corpus with any myometrial invasion, with or without cervical invasion, and regardless of the degree of LVSI or histological type

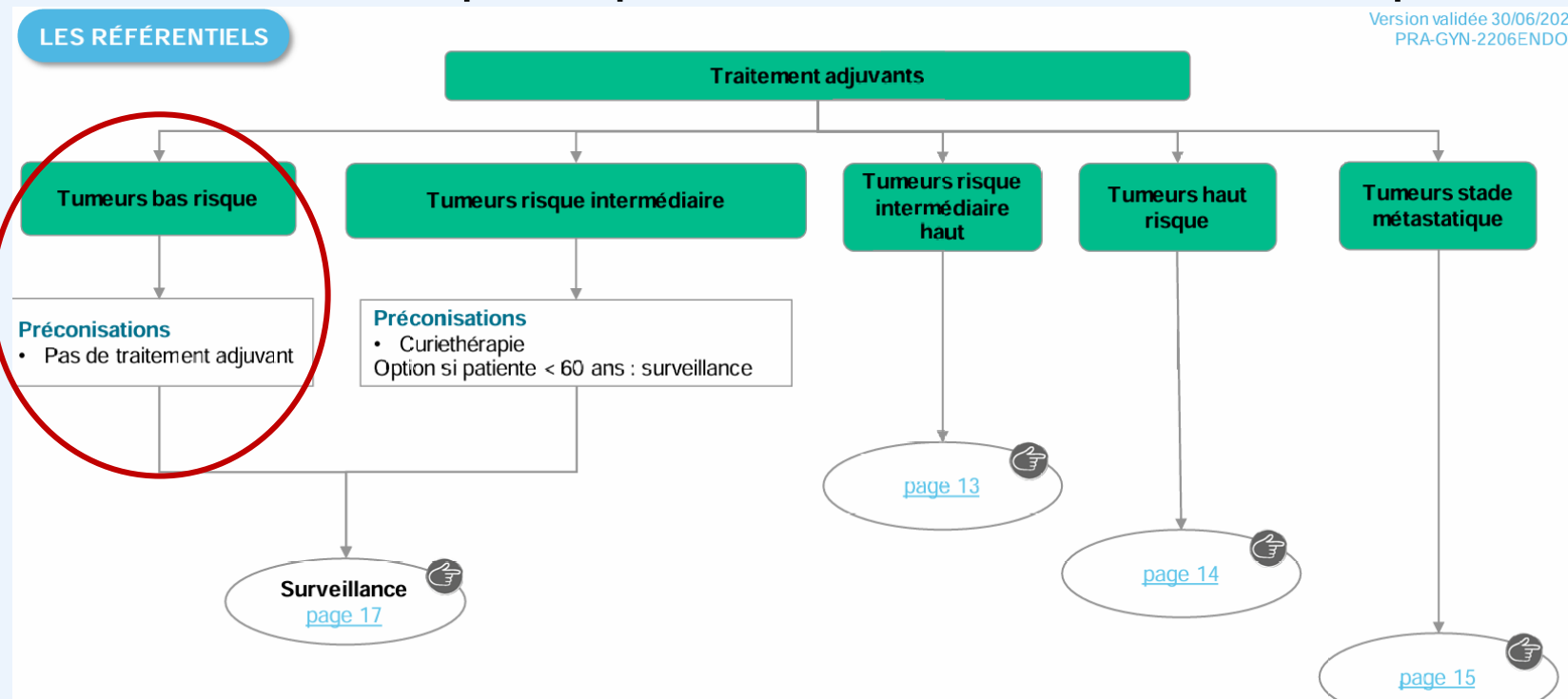
Berek J, et al. J Gynecol Oncol 2023 Sep;34(5)

Module: Évaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 08

Explication:

- Désescalade thérapeutique dans les tumeurs bas risque



Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 09

Contexte clinique:

Patient de 72 ans. Découverte fortuite d'une masse jéjunale de plus de 10 cm dont la biopsie conclue à une GIST à haut risque.

Le séquençage met en évidence un variant :

KIT (NM_00222.3): c.1504_1509dup, p.(Ala502_Tyr503dup)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 09

Contexte clinique:

Patient de 72 ans. Découverte fortuite d'une masse jéjunale de plus de 10 cm dont la biopsie conclue à une GIST à haut risque. Le séquençage met en évidence un variant :

KIT (NM_00222.3): c.1504_1509dup, p.(Ala502_Tyr503dup)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène activateur	++	88
Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	+	4
Variant de signification incertaine	-	2
Variant pathogène délétère	-	1

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	++	83
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	-	10
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-	2

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

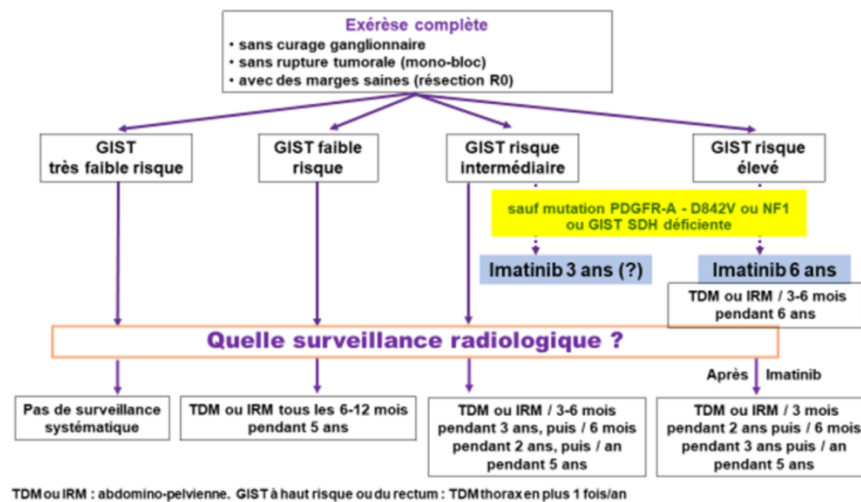
Cas 25-Variant 09

Explication: GIST haut risque / dup exon 9 (TNCD référentiel national)

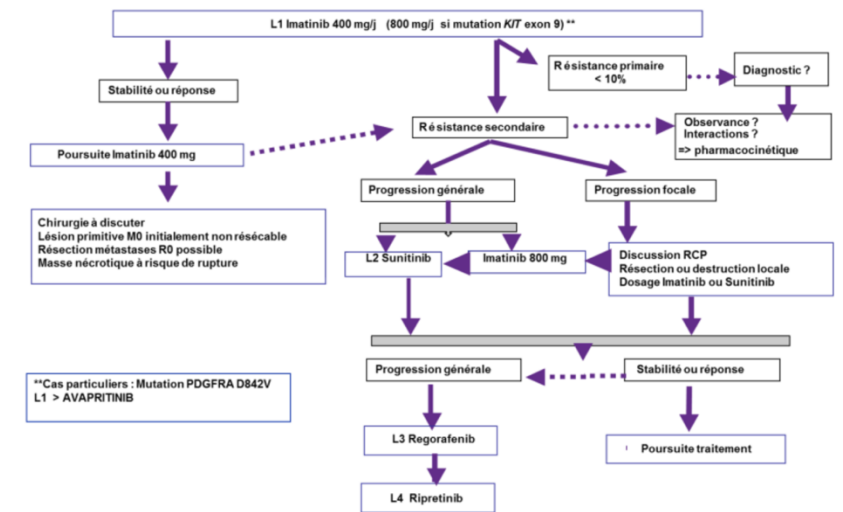
GIST localisé => TTT adjuvant : imatinib 400 mg

GIST méta/avancé => TTT : imatinib 800 mg si mut exon 9 (accord d'experts)

GIST localisées : algorithme schématique de prise en charge et surveillance (d'après réf 1.)



GIST métastatiques ou localement avancées : algorithme de prise en charge (d'après réf 1.)



Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 10

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 65 ans est traitée pour un carcinome mammaire métastatique au niveau osseux. Progression des métastases osseuses sous traitement par inhibiteur de l'aromatase et anti CDK4/6. Le séquençage de la biopsie liquide met en évidence un variant : **ESR1** (NM_000125.4) : c.1610A>C, p.(Tyr537Ser)

Résultats attendus:

	Pathogénicité	Impact Thérapeutique
Interprétation optimale (++)	Variant pathogène activateur	Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)
Interprétation acceptée (+)	Variant probablement pathogène, probablement oncogénique	

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 10

Contexte clinique:

Une patiente âgée de 65 ans est traitée pour un carcinome mammaire métastatique au niveau osseux. Progression des métastases osseuses sous traitement par inhibiteur de l'aromatase et antiCDK4/6.

Le séquençage de la biopsie liquide met en évidence un variant :

ESR1 (NM_000125.4) : c.1610A>C, p.(Tyr537Ser)

Résultats des participants:

Pathogénicité	Score	Nombre
Variant pathogène activateur	++	91
Variant pathogène délétère	-	3
Variant de signification incertaine	-	1

Impact thérapeutique	Score	Nombre
Avec impact thérapeutique, sensibilité et/ou résistance, associé à une prescription conditionnée dans cette pathologie (AMM ou accès précoce) (ESCAT I)	++	83
Avec impact thérapeutique potentiel, pouvant être discuté en RCP moléculaire (ESCAT II et ESCAT III)	-	11
Sans impact thérapeutique dans l'état actuel des connaissances (ESCAT IV, ESCAT V ou ESCAT X)	-	1

Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Cas 25-Variant 10

Explication:

- AMM Elacestrant

Avis de la Commission de Transparence :

Avis favorable au remboursement dans l'indication « en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 ».

- mais pas de remboursement.

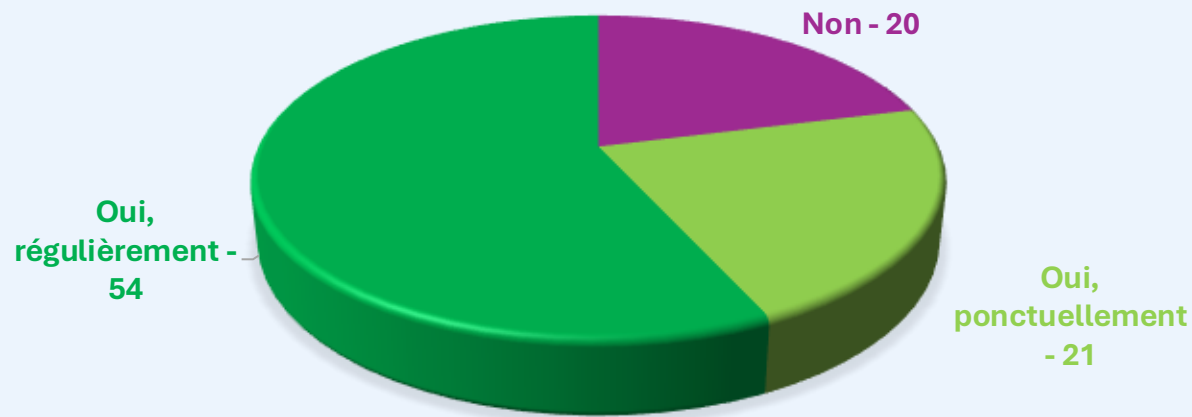
Module: Evaluation Individuelle à l'interprétation de variants

Profil	n	%
Biologiste médical	69	72,63%
Ingénieur – biologie moléculaire	18	18,95%
Autre	5	5,26%
Pathologiste	3	3,16%

Participation RCP	n	%
Oui, régulièrement	54	56,80%
Oui, ponctuellement	21	22,10%
Non	20	21,10%

Résultats de l'enquête - RCP moléculaires

Participez-vous régulièrement à des RCP moléculaires?



75 personnes participent aux RCP moléculaires, ponctuellement ou régulièrement

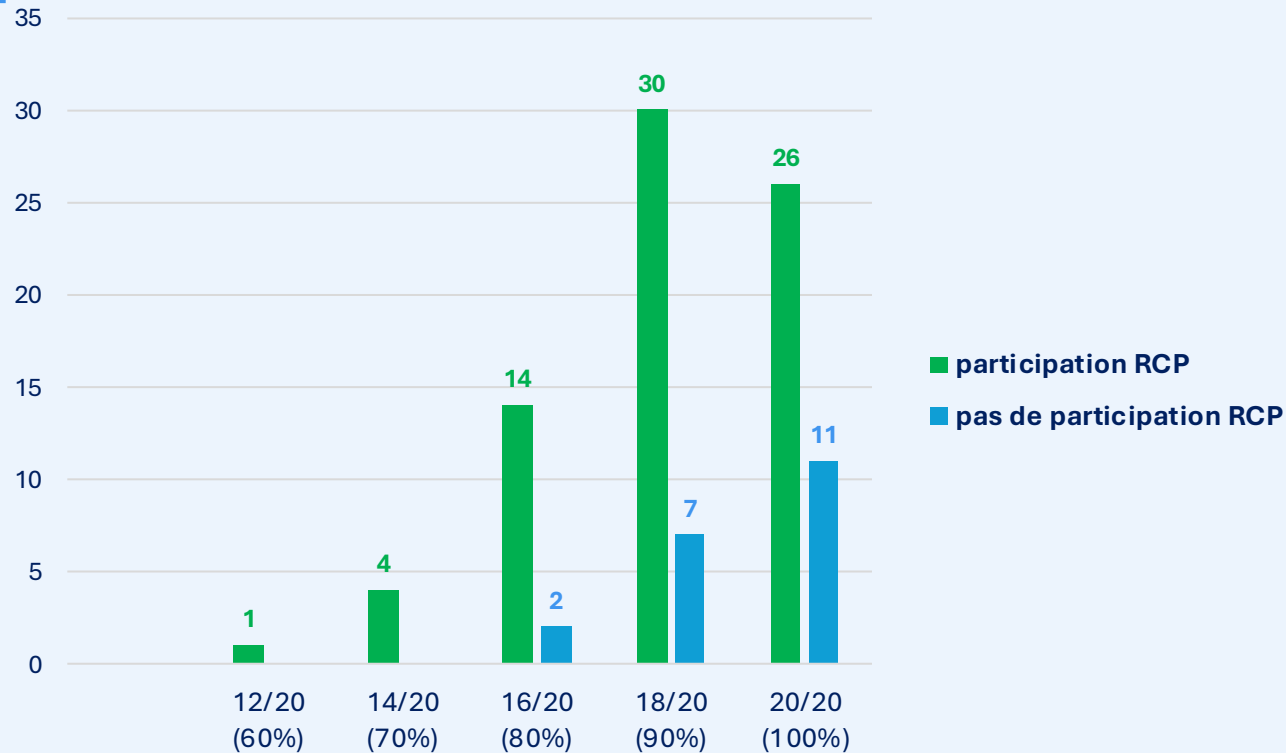
Ponctuellement: au minimum 1 RCP/trimestre
Régulièrement, jusqu'à 16 RCP/mois

En moyenne: 2,5 RCP/mois

Nombre total de participants: **95**

Résultats de l'enquête - RCP moléculaires

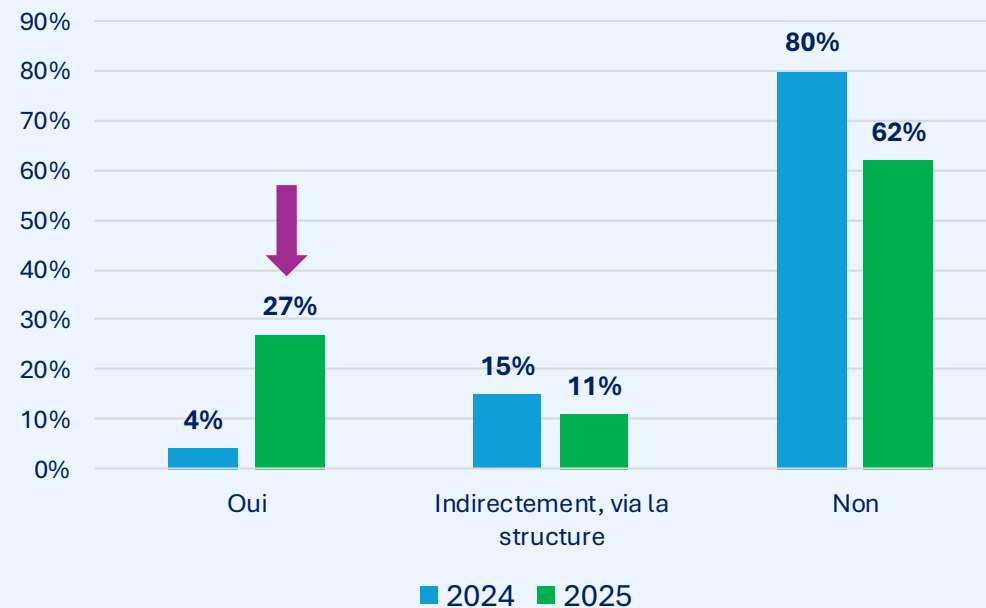
Résultats d'interprétation de l'impact moléculaire des participants vs non participants aux RCP moléculaires



75 participants aux RCP moléculaires
20 personnes ne participent pas

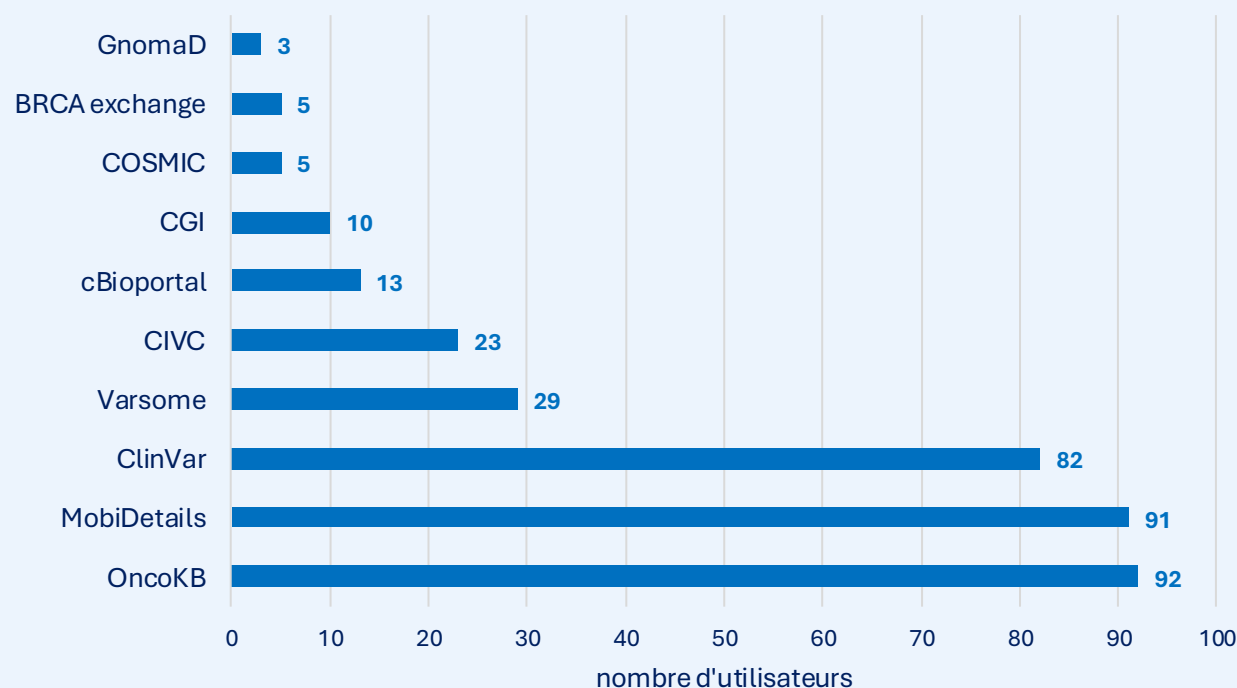
Résultats de l'enquête – Base de données FROG

Avez-vous accès à la base de données FROG pour la génétique constitutionnelle?



Résultats de l'enquête – Base de données pour l'interprétation des variants

- Quelles bases de données utilisez-vous régulièrement pour vous assister dans l'interprétation des variants?



Autres bases mentionnées isolément:

Cancer Hotspot

EGFR uncommon

Franklin

Insight

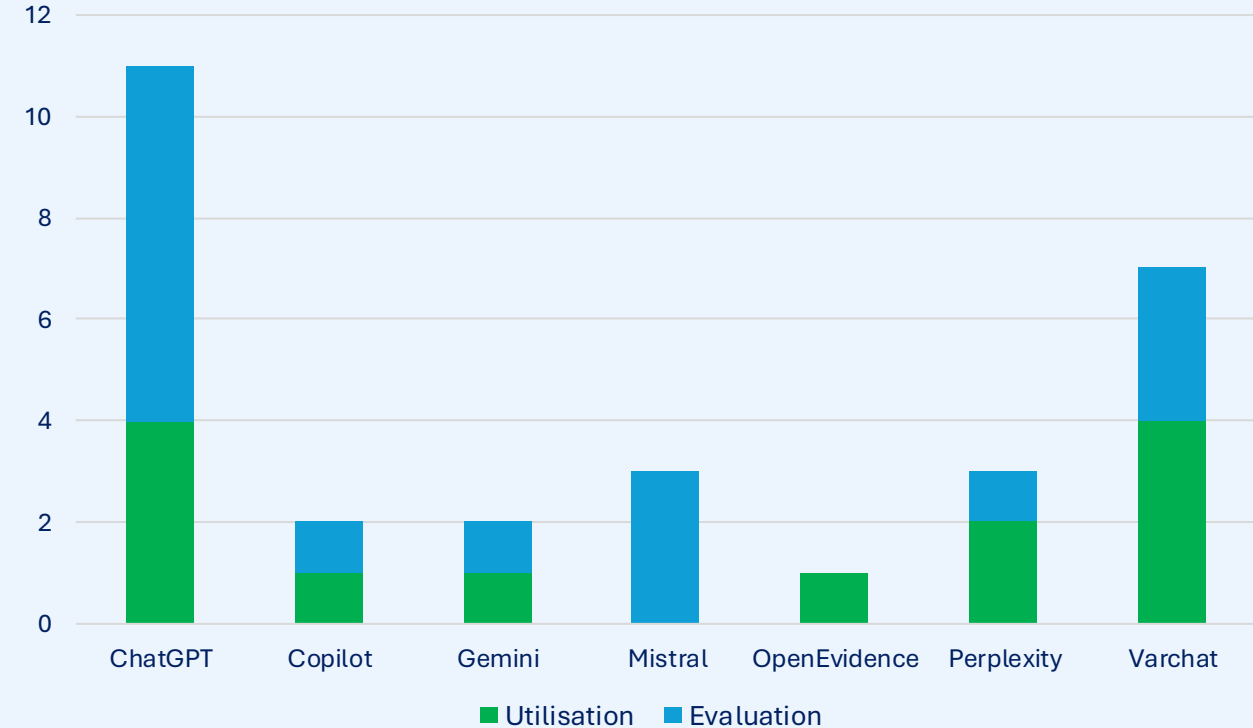
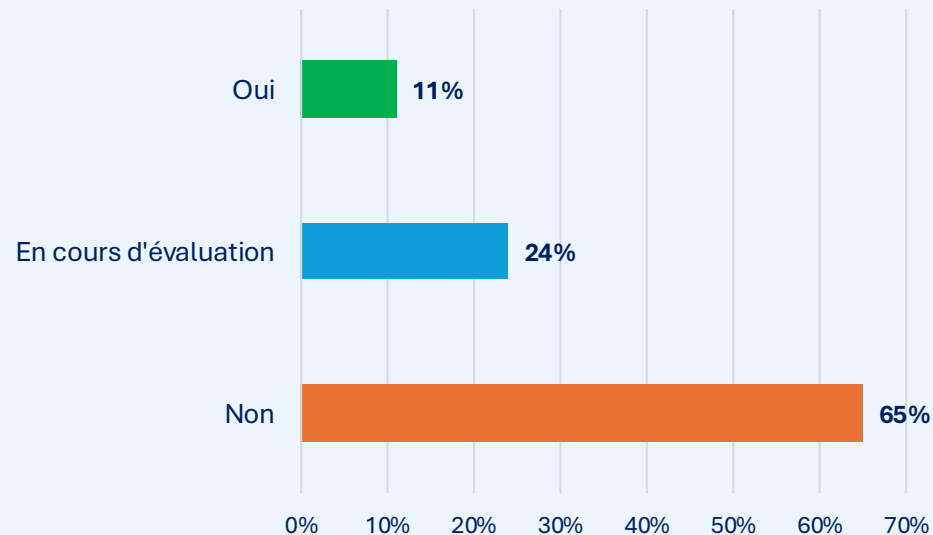
Mycancergenome

PoLED

The TP53 database

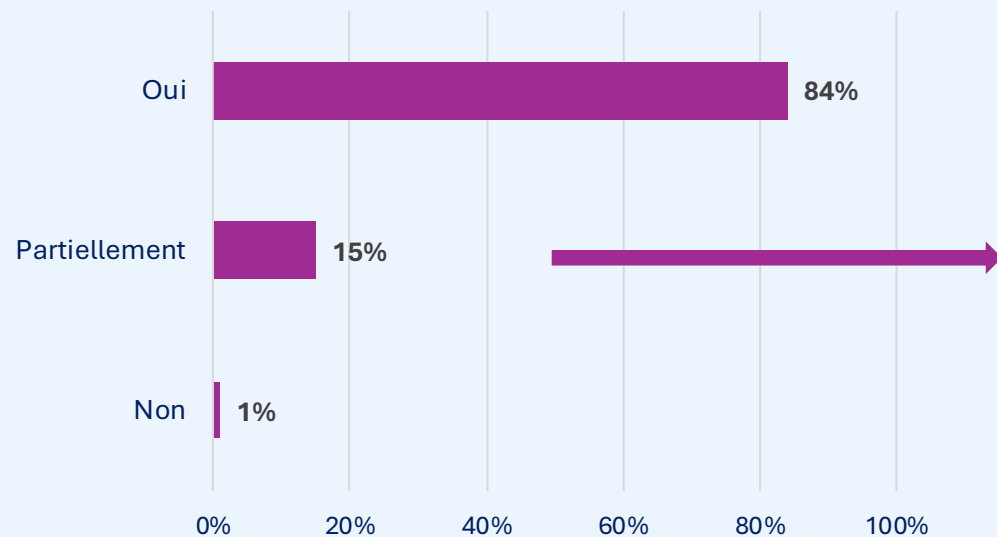
Résultats de l'enquête - Outils IA

Utilisez-vous des outils d'IA pour vous assister dans l'interprétation des variants?



Résultats de l'enquête – Bilan satisfaction de l'EEQ

Les cas sélectionnés correspondent-ils à vos attentes?



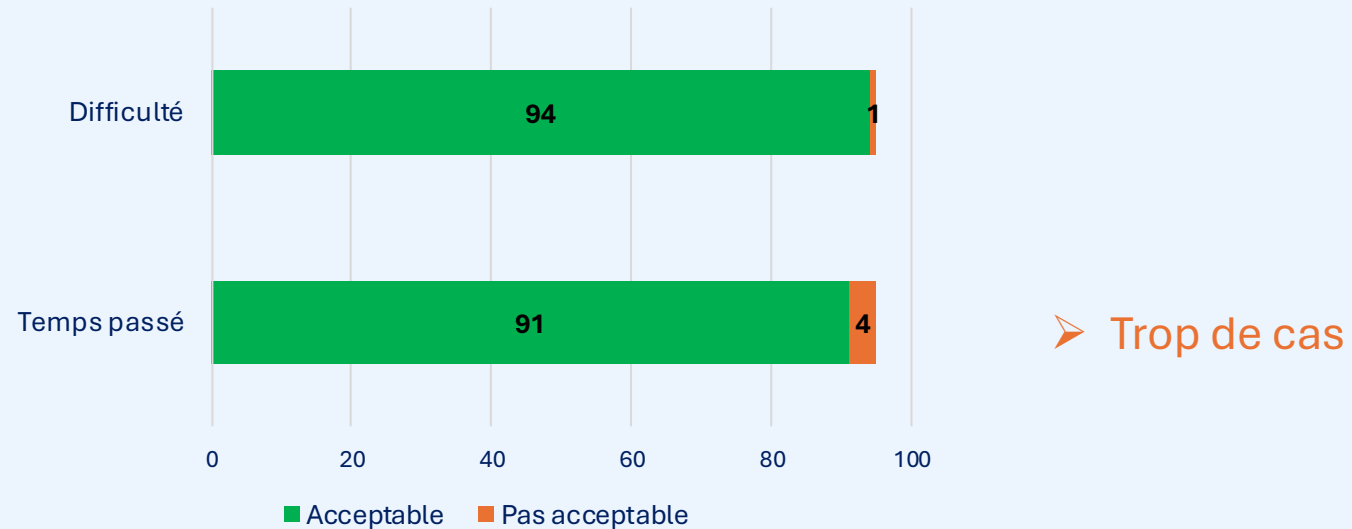
Certaines pathologies ne correspondent pas à la pratique du laboratoire

Il faudrait un programme gyneco, colorectal, poumon....

Un ou deux variants un peu plus difficiles

Résultats de l'enquête - Bilan satisfaction de l'EEQ

- Temps passé pour répondre au test et difficulté de l'EEQ



Résultats de l'enquête - Bilan satisfaction de l'EEQ

- Commentaires libres:

- Pour l'item thérapeutique il est parfois difficile de choisir entre impact potentiel et indication thérapeutique conditionnée par AMM ou accès précoce, car il est difficile de suivre l'évolution des accès aux médicaments et des remboursements.
- Concernant l'impact thérapeutique, nous ne sommes pas toujours au courant de potentiels essais cliniques ou accès précoces.
- Difficile de trancher entre "activateur" et "potentiellement activateur" pour certains variants en l'absence de données expérimentales

Résultats de l'enquête - Bilan satisfaction de l'EEQ

- Commentaires libres:

- Pour certains cas, notamment le variant 08 - POLE il serait intéressant d'avoir la VAF et celles des autres variants identifiés mais non répertoriés ici ou du moins un range.
- Les cas sont challenging, c'est bien ! Mais pour la réponse sur l'impact clinique, c'est toujours un peu compliqué par rapport aux essais, aux publications sur juste des cases report et à nos pratiques locales en RCP moléculaire où on discute de beaucoup plus du patient et de beaucoup d'autres critères ...

Conclusion

- Bon résultat sur l'analyse par laboratoire
- Très forte amélioration sur les résultats individuels
- Capacité des laboratoires / professionnels à chercher l'information
- Quel avenir pour ce contrôle de qualité ?

Merci !

Concepteurs du programme

Prof. Alexandre Harlé
Prof. Karen Leroy
Dr. Etienne Rouleau
Dr. Isabelle Soubeyran

AFAQAP

Anne Gaire
Caroline Egele
Jean-Pierre Bellocq
Dominique Fetique
Jean-René Bellocq

Partenaires de la campagne 2025 :





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

