



Programmes nationaux d'EEQ des examens moléculaires

Réunion de restitution de la campagne 2023 – 13 mars 2024

Programme INTERPRETATION DES VARIANTS

Pr. Karen Leroy
Dr. Etienne Rouleau



Principe

Plusieurs niveaux d'évaluation

Présence d'une interprétation des résultats sur le compte-rendu

Mesure de la présence

Interprétation des variants sur les échantillons envoyés
PATHOGENICITE
IMPACT THERAPEUTIQUE

Mesure de la présence

Interprétation de variants additionnels
PATHOGENICITE
IMPACT THERAPEUTIQUE

Mesure de la pertinence

RESULTATS INTERPRETATION SUR LES COMPTES-RENDUS




Evaluation de l'interprétation sur les comptes-rendus

MOTIF DE L'ANALYSE DEMANDÉE :
Recherche de mutations somatiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une pathologie tumorale.

RENSEIGNEMENTS :

Type de prélèvement : Non précisé	Type histologique : Adénocarcinome
Etat tumoral : Non précisé	Cellules tumorales : 40 %
Localisation métastase : Non précisé	Fixateur : Formol
Localisation primitive tumorale : Non précisé	Informations complémentaires : Lames




RÉSULTATS :

Variant(s) dont l'impact clinique est connu

Gène	Localisation	Altération génétique	Altération protéique	Fréquence allélique
KRAS	Exon 2	c.34G>A	p.Gly12Ser	61.93%

Régions couvertes (hotspots) par le panel INCa_v3 : Gène : Exons (Transcrit de référence)
 AKT1 : 3 (NM_001014431); ALK : 20+21+22+23+24+25 (NM_004304); BRAF : 11+15 (NM_004333); CDKN2A : 2 (NM_000077); CTNMB1 : 3 (NM_001504); DDR2 : 17 (NM_006182); EGFR : 18+19+20+21 (NM_005228); ERBB2 : 20 (NM_004448); ERBB4 : 10+12 (NM_005235); FGFR1 : 12+14 (NM_023110); FGFR2 : 7+12+14 (NM_000141); FGFR3 : 7+9+14 (NM_000142); GNA11 : 4+5 (NM_002067); GNAQ : 5 (NM_002072); GNAS : 8 (NM_000516); H3F3A : 2 (NM_002107); HGFJB : 2 (NM_005324); HES1/HCB : 1 (NM_003537); HRAS : 2+3+4 (NM_005343); IDH1 : 4 (NM_005896); IDH2 : 4 (NM_002168); KIT : 8+9+11+13+17+18 (NM_000222); KRAS : 2+3+4 (NM_033360); MAP2K1 : 2 (NM_002755); MET : 2+intron13+14+intron14+15+16+17+18+19+20 (NM_001127500); NRAS : 2+3+4 (NM_002524); PDGFRA : 12+14+18 (NM_006206); PIK3CA : 8+10+21 (NM_006218); PTEN : 1+2+3+4+5+6+7+8+9 (NM_000314); RAC1 : 2 (NM_010890); SMAD4 : 9+10+11+12 (NM_005359); STRY1 : 1+2+3+4+5+6+7+8+9 (NM_000455)

MÉTHODOLOGIE:
 Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral : RSC DNA FFPE Kit (Maxwell)
 Méthode d'amplification utilisée : Juno_Panel INCa_v3 (Fluidigm)
 Séquenceur : NextSeq (Illumina)
 Pipeline d'analyse : ADIVaR_v1.3.1
 La sensibilité d'analyse est de 5% et la profondeur minimale requise est de 300x.
 La sensibilité des tests ne permet pas la détection de mutations présentes sur un contingent cellulaire minoritaire dans l'échantillon.

Plateforme d'oncobiologie - Génétique somatique
Prélèvement du 20/06/23 

Prescription
 Médecin prescripteur : Dr Deker, CH Est Strasbourg
 Date de prescription : 24-07-2023
 Motif de la prescription : Recherche de mutation(s) d'intérêt dans la prise en charge habituelle

Analyse(s)

Séquençage Haut-débit (NGS)

Conclusion

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.

Présence d'une mutation pathogène dans l'exon 5 du gène TP53.

Absence de détection de mutation d'intérêt dans BRCA2 ainsi que dans les autres gènes analysés du panel.

La technique de séquençage haut-débit utilisée ne détecte pas les grands réarrangements impliquant BRCA1 et BRCA2.

Absence de détection d'amplification sur les gènes analysés du panel (seuil de détection : 8 copies).

Statut MSS.

Résultats d'évaluation des comptes-rendus

Résultat total pour la présence de l'interprétation:

+ : 58 participants

- : 4 participants

RESULTATS INTERPRETATION SUR LES ECHANTILLONS



Evaluation de l'interprétation sur les variants des échantillons

- **Pathogénicité du variant (oncogénique / délétère)**
- **Lien avec le théranostique**
- **Sans trop de dirigisme (« patient », « nom de médicament »)**
- **Utilisation de la terminologie « mutation » (+/-)**
- **Gestion des non contributifs**
- **Prise en charge oncogénique**
 - MSI / Méthylation
 - BRCA1/2
- **ADN circulant**
 - Absence de variant – précision sur la contributivité du résultat
- **Fusion**
 - Fusion « oncogénique »

Critères	
+	L'interprétation est présente et correcte – 2 points
+/-	L'interprétation est présente, mais n'est pas claire – 1 point
+/-*	L'interprétation est trop directe – 0 point
w	L'interprétation est présente, mais incorrecte - 0 point
-	Il n'y a pas d'interprétation - 0 point

Evaluation de l'interprétation sur les variants des échantillons

KRAS: c.34G>T, p.Gly12Cys

PATHOGENICITÉ

« Présence d'un variant **oncogénique**

p.G12C qui est associé à une **résistance**

Nomenclature

aux anticorps antiEGFR »

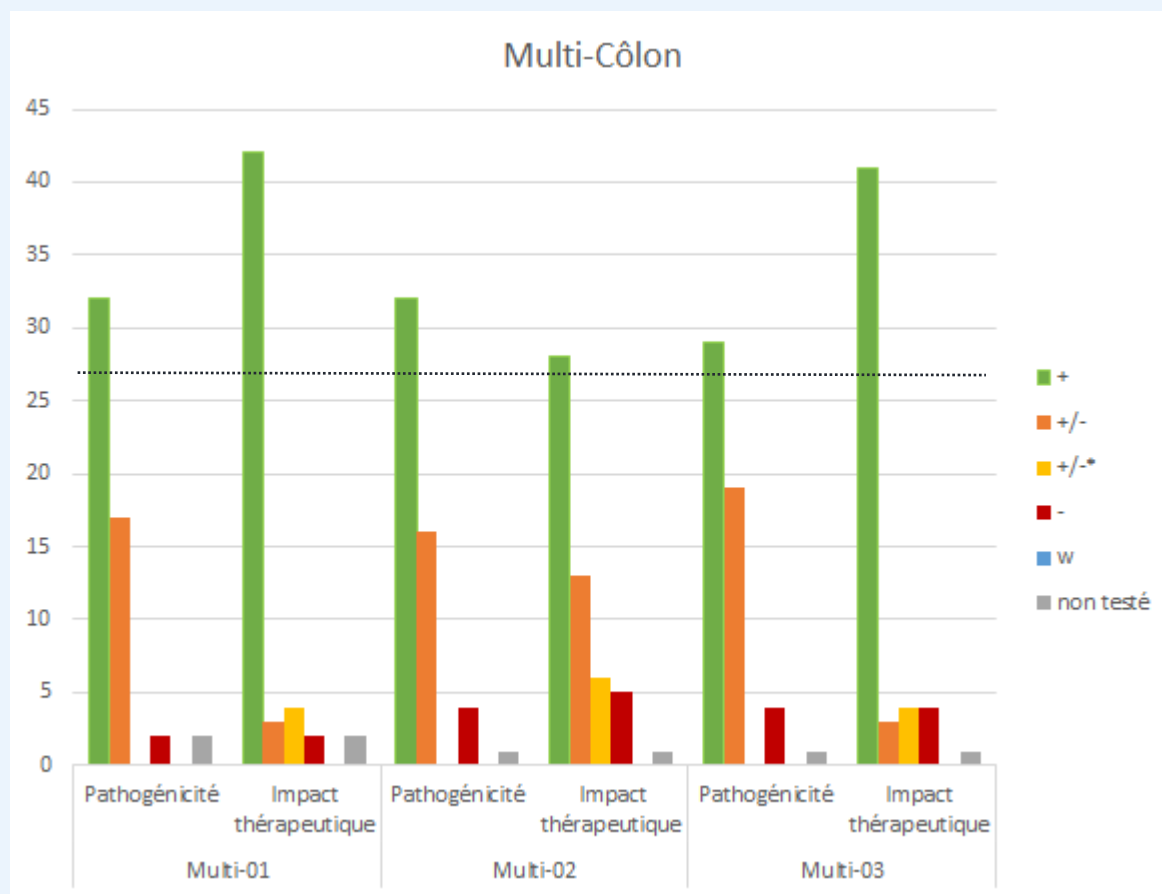
ACTIONABILITÉ

NOM DU MEDICAMENT

Evaluation de l'interprétation sur les échantillons

Programme	Nombre de participants	% Succès Pathogénicité	Score Moyen Pathogénicité	% Succès Impact thérap.	Score Moyen Impact thérap.
Multiparamétrique	N=53	57%	74%	62%	79%
Méthode ciblée EGFR	N=24	32%	65%	41%	72%
Méthode ciblée KRAS	N=26	27%	63%	58%	75%
Méthode ciblée NRAS	N=23	35%	72%	52%	73%
Méthode ciblée BRAF	N=26	31%	64%	54%	66%
Méthode ciblée (MLH1/MSI)	N=47	91%	90%	49%	64%
ADN tumoral circulant	N=41	44%	68%	59%	82%
Ovaire	N=36	71%	79%	58%	65%
Fusion	N=50	10%	40%	42%	80%

Résultats d'interprétation des variants- multiparamétrique Colon



Multi-01

EGFR: WT
 KRAS: c.34G>A, p.(Gly12Ser)
 NRAS: WT
 BRAF: WT
 PIK3CA: c.241G>A p.(Glu81Lys)
 KIT: WT
 MSS

Multi-02

EGFR: WT
 KRAS: WT
 NRAS: WT
 BRAF: c.1799T>A, p.(Val600Glu).
 PIK3CA: c.460A>G, p.(Arg154Gly)
 KIT: WT
 MSI

Multi-03

EGFR: WT
 KRAS : c.35G>T, p.(Gly12Val).
 NRAS: WT
 BRAF: WT
 PIK3CA: c.1035T>A, p.(Asn345Lys)
 KIT: WT
 MSS

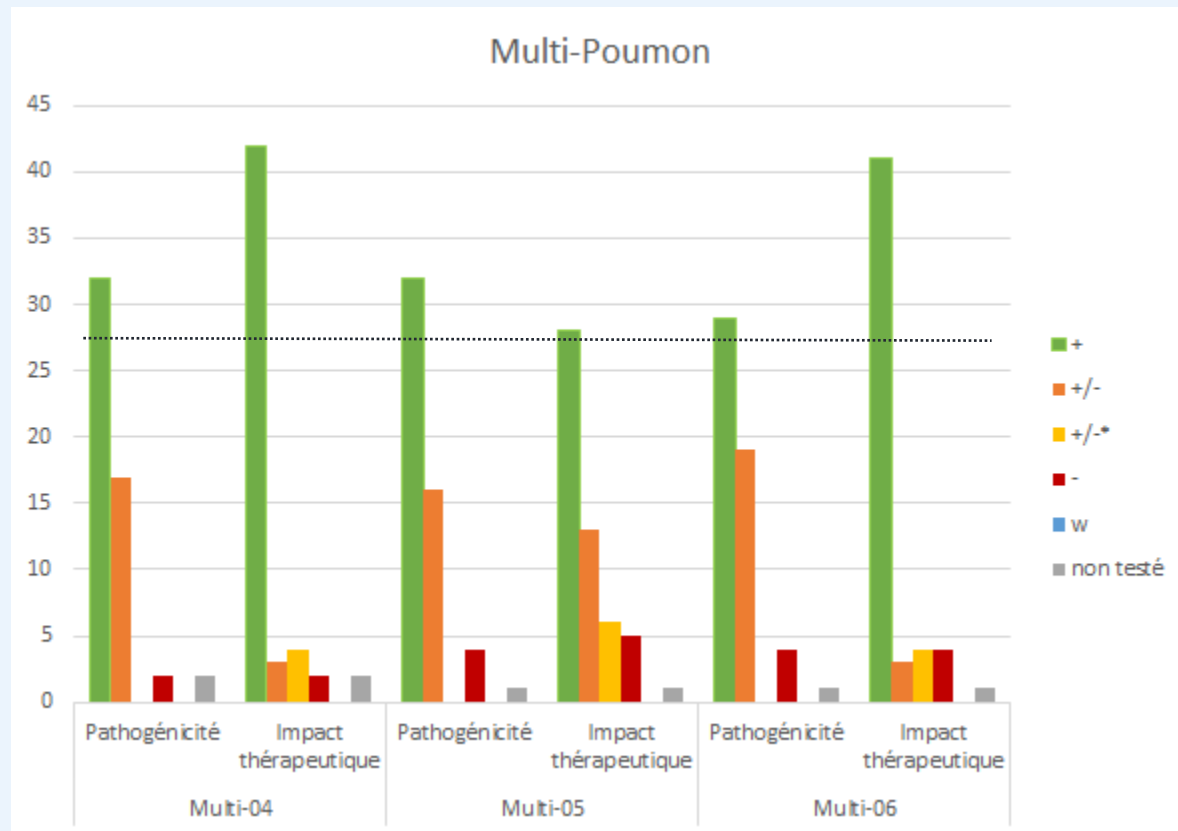
Résultats d'interprétation des variants- multiparamétrique Colon

Exemples

Interprétation pour le cancer colorectal	Pathogénicité	Actionabilité
Présence de la mutation G12S du gène KRAS dans l'exon 2, mutation activatrice de l'oncogène KRAS. Absence d'autre variant d'intérêt dans panel de gènes explorés, incluant les gènes BRAF et NRAS.	+	-
Le variant activateur G12S du gène KRAS a été identifié dans le prélèvement analysé. Ce variant confère une résistance aux anticorps anti-EGFR.	+	+

Interprétation pour le cancer colorectal	Pathogénicité	Actionabilité
Le variant activateur V600E du gène BRAF a été identifié dans le prélèvement analysé, et est associé à un pronostic défavorable. Ce variant confère une sensibilité à l'association d'inhibiteurs de BRAF et d'anticorps anti-EGFR (Encorafenib + Cetuximab).	+	+
Présence d'une mutation p.V600E du gène BRAF. Mutation conférant un mauvais pronostic à la maladie.	-	+/-

Résultats d'interprétation des variants- multiparamétrique Poumon



Multi-04

EGFR: c.2303_2311dup;p.(Ser768_Asp770dup)
 KRAS: WT
 NRAS: WT
 BRAF: WT
 PIK3CA: WT
 KIT: WT
 MSS

Multi-05

EGFR: WT
 KRAS: c.34G>T, p.(Gly12Cys)
 NRAS: WT
 BRAF: WT
 PIK3CA: WT
 KIT: WT
 MSS

Multi-06

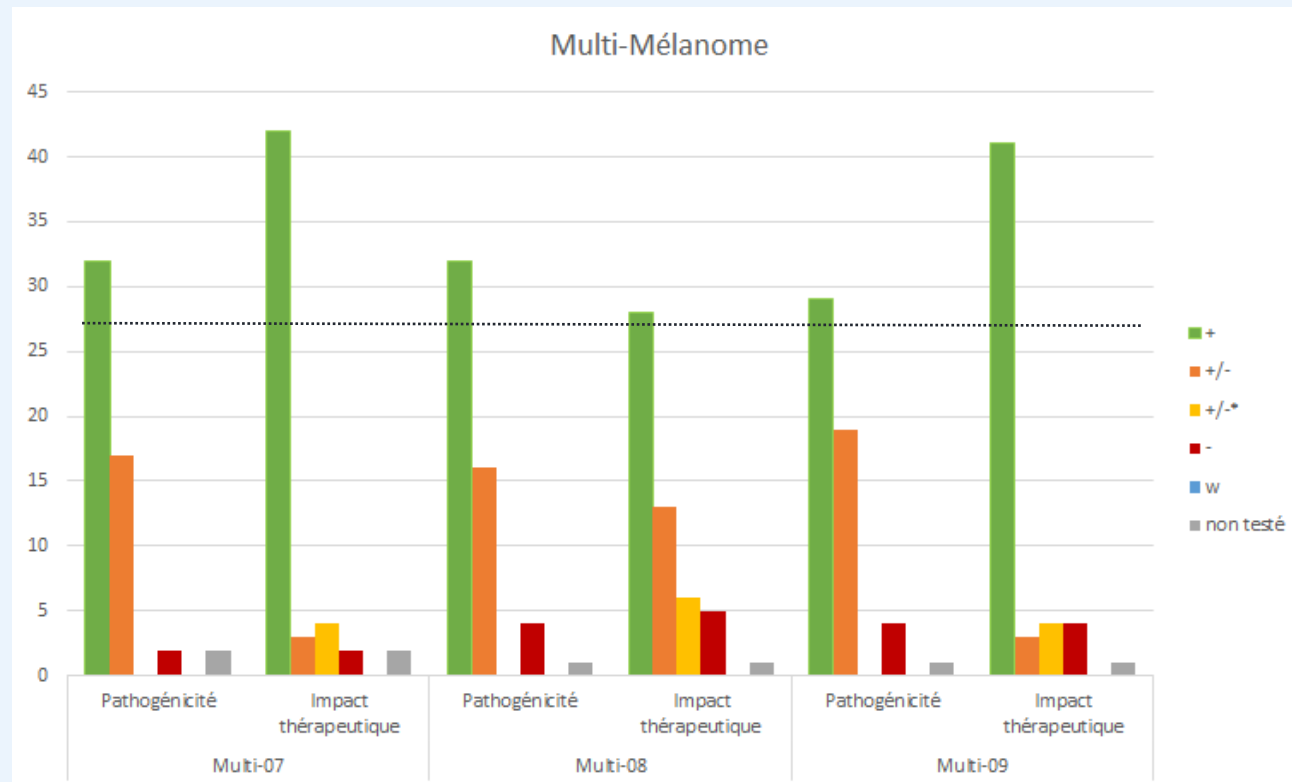
EGFR: c.2573T>G;p.(Leu858Arg)
 KRAS: WT
 NRAS: WT
 BRAF: WT
 PIK3CA: WT
 KIT: WT
 MSS

Résultats d'interprétation des variants- multiparamétrique Poumon

Exemple

Interprétation pour le cancer du poumon	Pathogénicité	Actionabilité
<ul style="list-style-type: none">- Présence de la mutation activatrice G12C du gène KRAS pour laquelle il existe des thérapies ciblées.- Absence de mutation du gène EGFR conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.- Dans la limite de la technique utilisée, aucune mutation n'a été détectée sur les gènes MET, ALK, BRAF, NRAS, HER2 (ERBB2) et PIK3CA.	+	+
Présence d'une mutation dans le gène EGFR. Présence d'une mutation dans le gène RET.	-	-

Résultats d'interprétation des variants- multiparamétrique Mélanome



Multi-07

EGFR: WT
 KRAS: WT
 NRAS: : c.182A>T, p.(Gln61Leu).
 BRAF: WT
 PIK3CA: WT
 KIT: WT
 MSS

Multi-08

EGFR: WT
 KRAS: WT
 NRAS: WT
 BRAF: c.1799T>A; p.(Val600Glu).
 PIK3CA: WT
 KIT: WT
 MSS

Multi-09

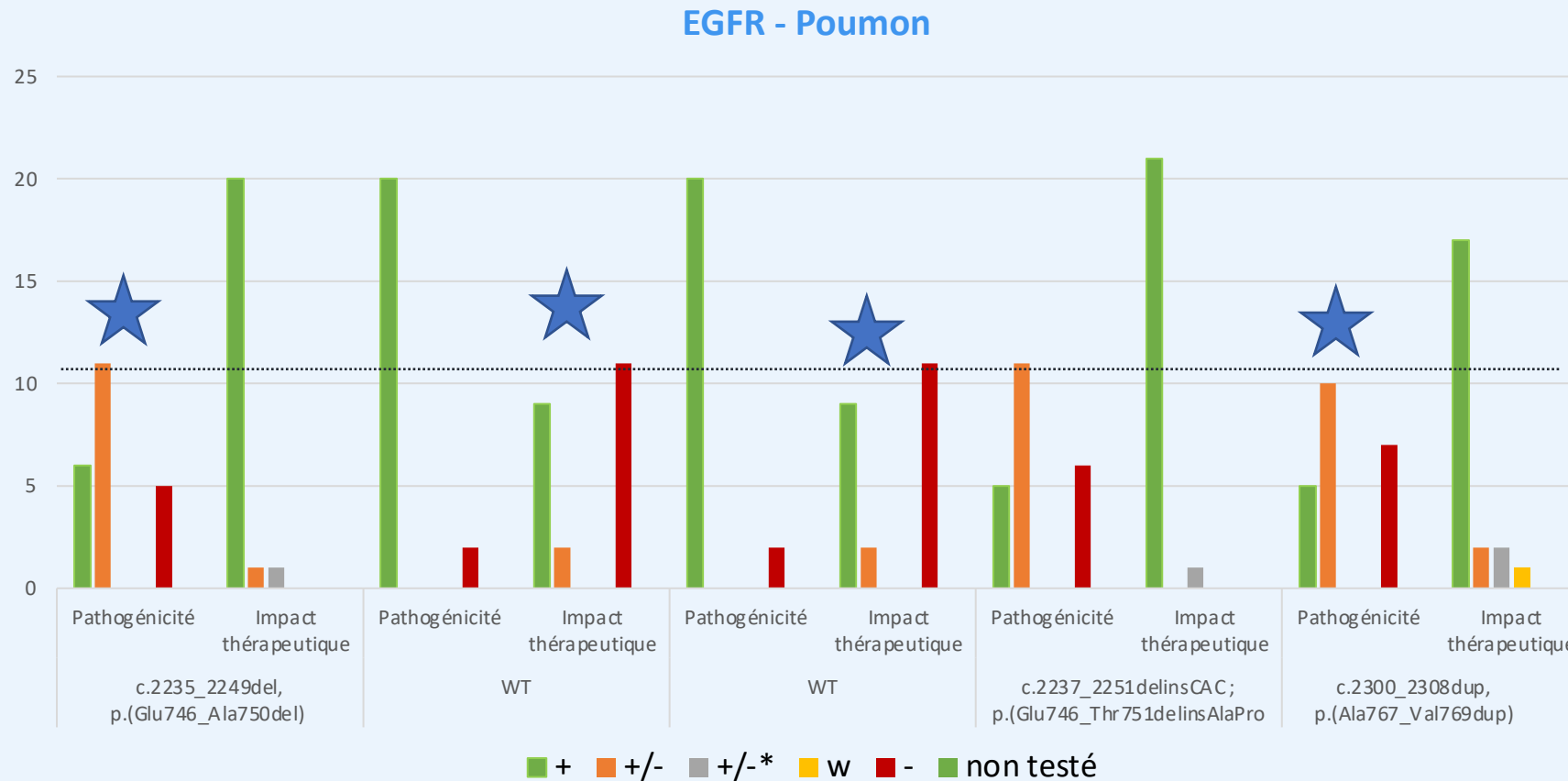
EGFR: WT
 KRAS : WT
 NRAS: c.182A>G, p.(Gln61Arg).
 BRAF: WT
 PIK3CA: WT
 KIT: WT
 MSS

Résultats d'interprétation des variants- multiparamétrique Mélanome

Exemple

Interprétation pour le mélanome	Pathogénicité	Actionabilité
<ul style="list-style-type: none">- Présence d'une mutation activatrice du gène NRAS.- Absence de mutation du gène BRAF conférant une sensibilité aux inhibiteurs de BRAF V600.- Dans la limite de la technique utilisée, aucune mutation n'a été détectée sur les gènes EGFR, ALK, MET, KRAS, HER2 (ERBB2), PIK3CA, KIT et MAP2K1 (MEK1).	+	+
<p>Présence du variant p.Q61L dans l'exon 3 du gène NRAS. Il n'a été détecté aucune mutation significative dans les gènes actionnables BRAF et CKIT, dans la limite de la technique utilisée. L'importance clinique potentielle du variant p.Q61L du gène NRAS a été démontrée dans un autre type tumoral .</p>	-	+
Présence d'une mutation dans le gène NRAS.	-	-

Résultats d'interprétation des variants - Méthode ciblée - *EGFR*



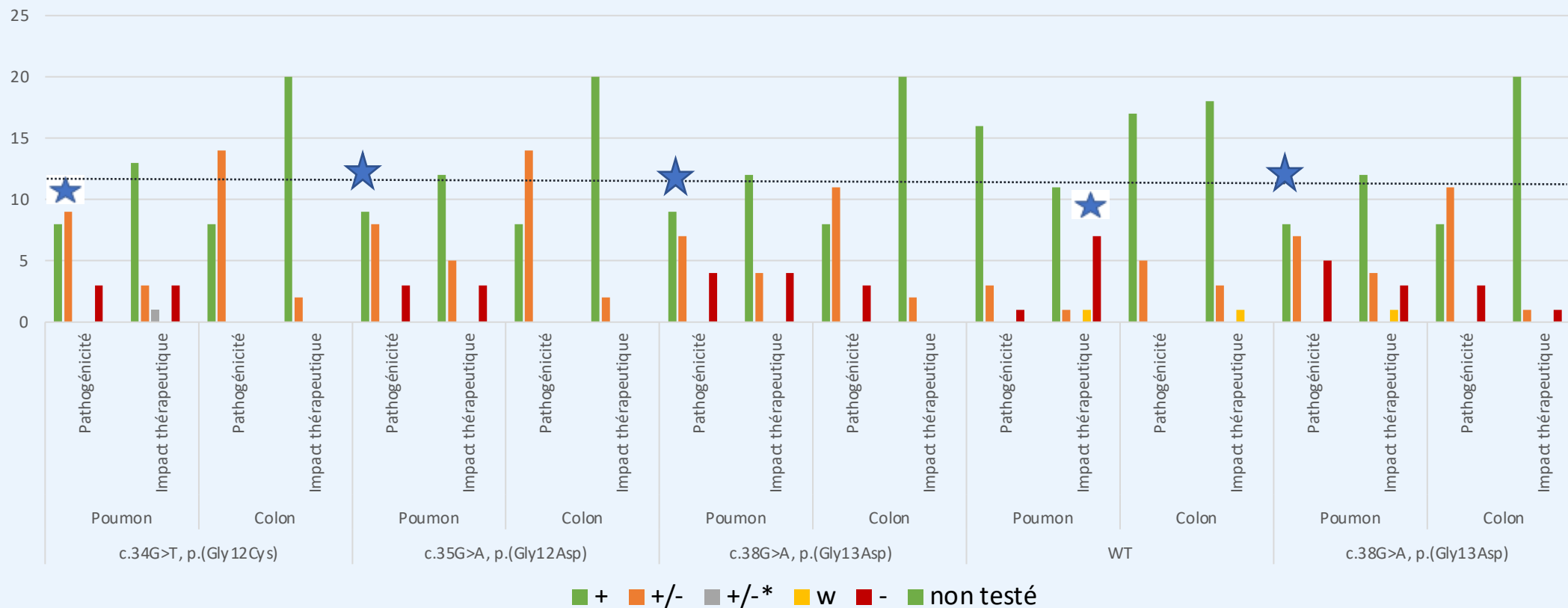
Résultats d'interprétation des variants - Méthode ciblée - *EGFR*

Interprétation POUMON	Pathogénicité	Actionabilité
Absence de mutation d'EGFR par la technique Idylla. A compléter si besoin par une étude NGS.	+	-
Il n'a été détecté aucune mutation du gène EGFR prédictive de sensibilité ou de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase.	+	+

Interprétation POUMON	Pathogénicité	Actionabilité
Absence de sensibilité à un traitement ciblé anti-EGFR	-	+
Dans les limites des techniques utilisées, aucune variation pathogène (classe 5) n'a été détectée dans le gène EGFR.	+	-
Dans la limite des techniques utilisées, il n'est pas détecté d'altération oncogénique du gène EGFR potentiellement ciblable.	+	+
Il n'a été détecté aucune mutation du gène EGFR prédictive de sensibilité ou de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase.	+	+

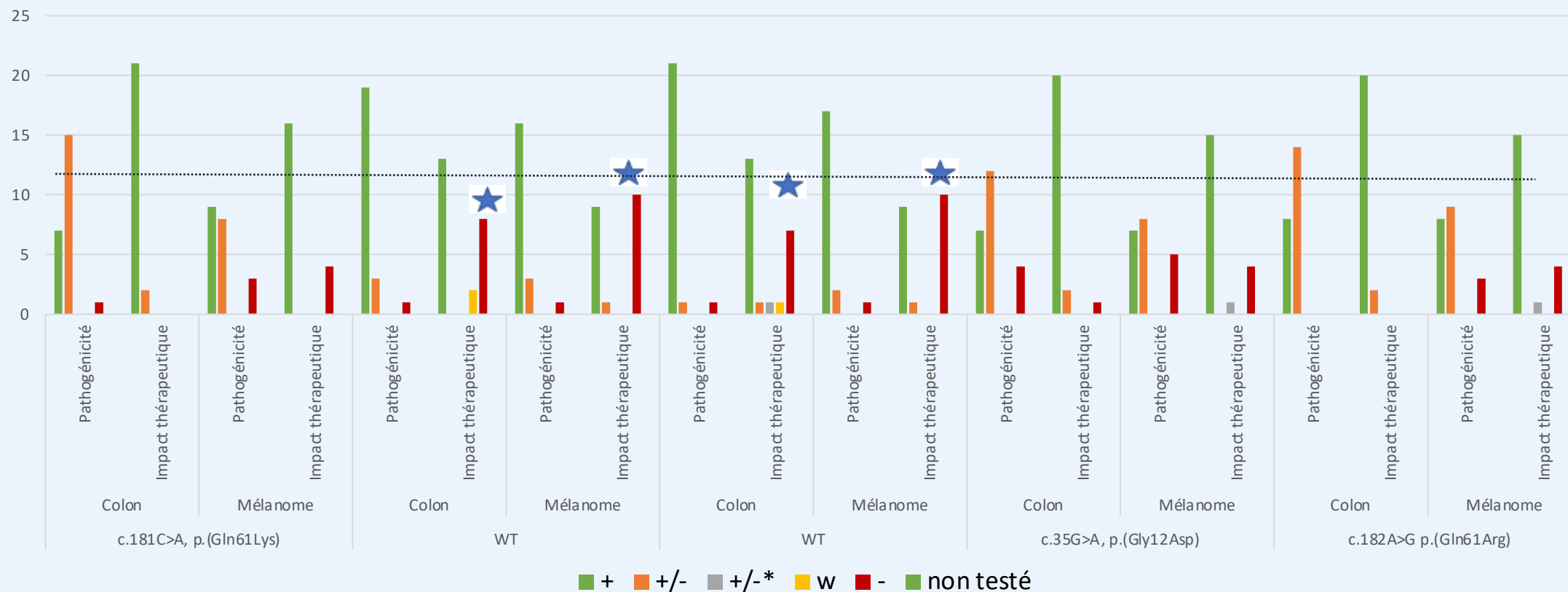
Résultats d'interprétation des variants - Méthode ciblée - *KRAS*

KRAS - Poumon / Côlon



Résultats d'interprétation des variants - Méthode ciblée - NRAS

NRAS - Poumon / Côlon



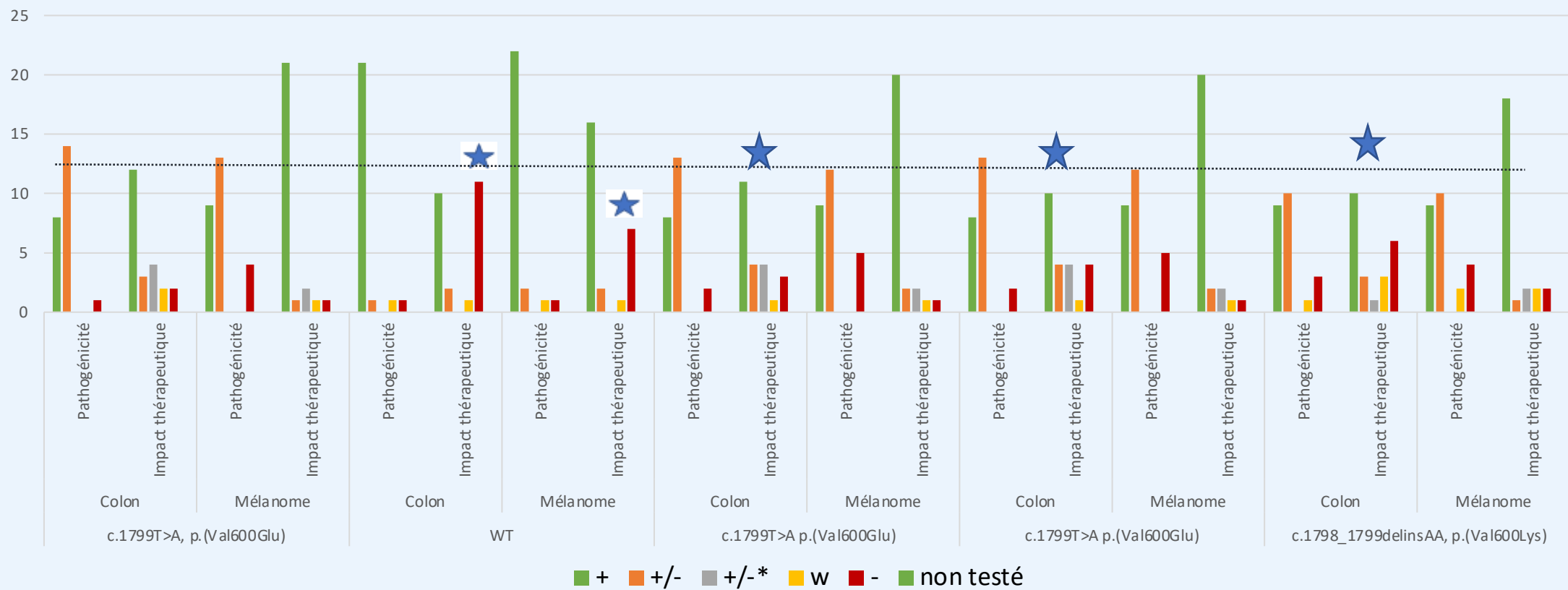
Résultats d'interprétation des variants-Méthode ciblée-*KRAS*/*NRAS*

Interprétation POUMON	Pathogénicité	Actionabilité
Présence d'une variation pathogène (classe 5) dans le gène <i>KRAS</i> , conférant potentiellement une résistance aux traitements par des anticorps anti-EGFR.	+	+
mutation détectée codon 13	-	-

Interprétation MELANOME	Pathogénicité	Actionabilité
Absence de mutation détectée dans le gène <i>NRAS</i>	+	-
Dans la limite de la technique utilisée, aucune mutation conférant un effet thérapeutique n'a été détectée sur le gène <i>NRAS</i> .	+	+

Résultats d'interprétation des variants- Méthode ciblée - *BRAF*

BRAF - Poumon / Côlon

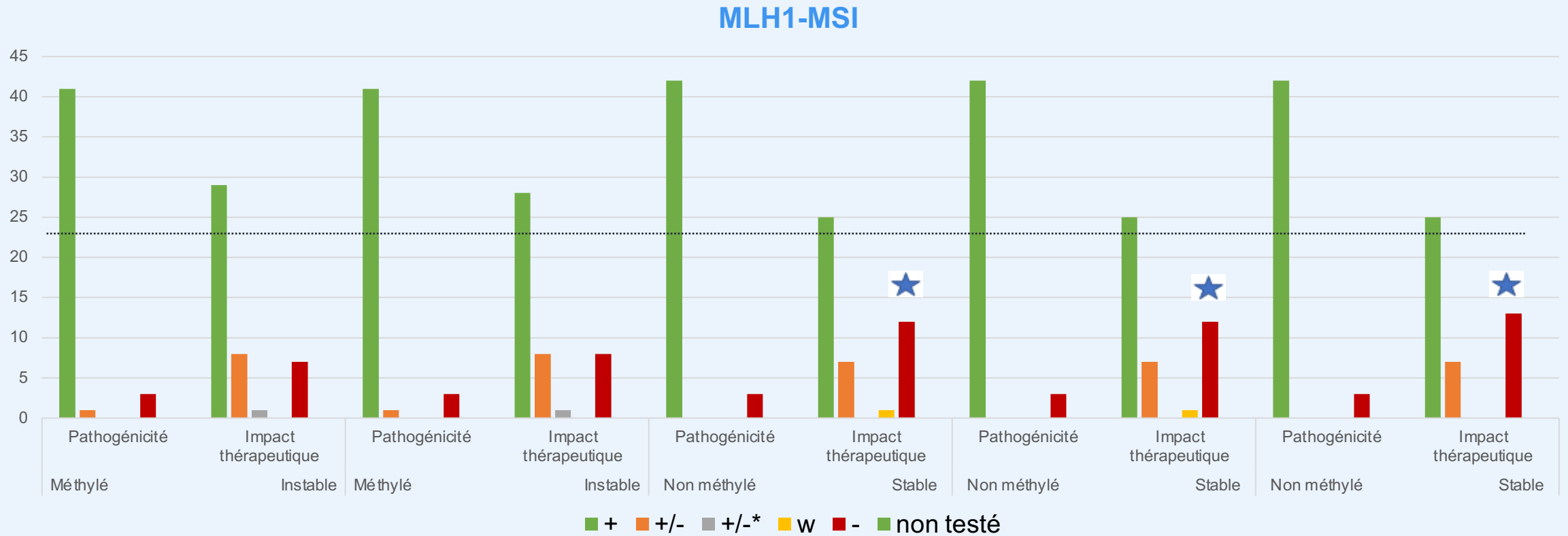


Résultats d'interprétation des variants- Méthode ciblée - *BRAF*

Interprétation COLON	Pathogénicité	Actionabilité
Détection d'une mutation sur le codon V600 du gène BRAF. En fonction des données cliniques ou évolutives du patient, ce dossier peut être discuté en RCP moléculaire.	-	+
Présence de la mutation pathogène p.(Val600Glu) du gène BRAF (exon 15). Il s'agit d'une mutation activatrice de BRAF . Patient éligible à un traitement associant encorafenib et cetuximab.	+	+*

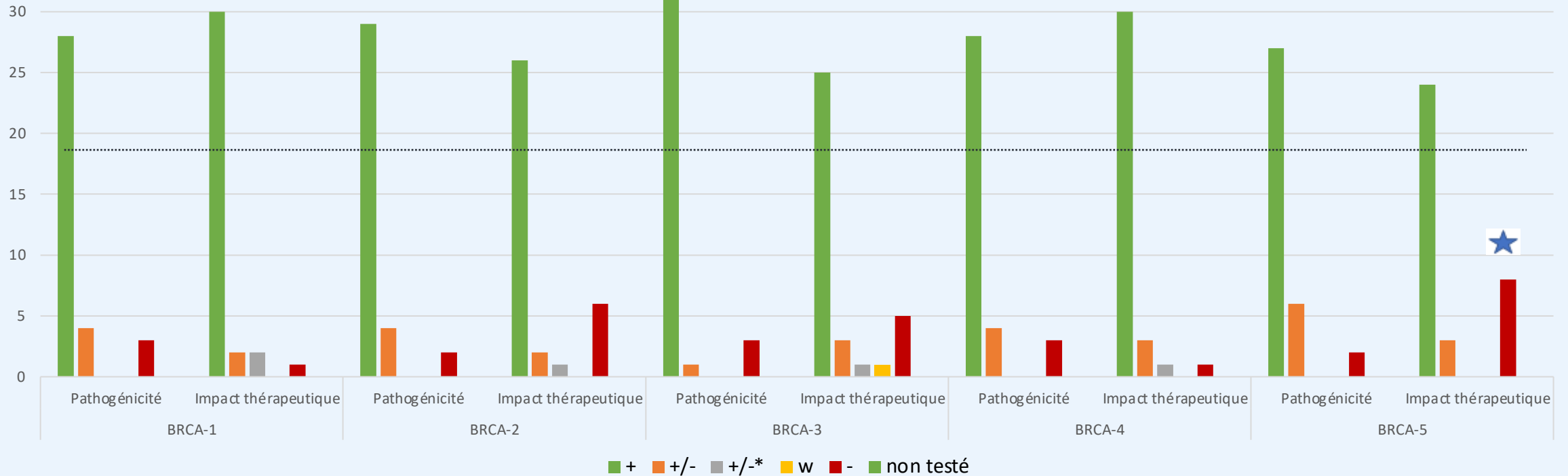
Interprétation MELANOME	Pathogénicité	Actionabilité
Recherche de mutations somatiques du gène BRAF : Présence de la mutation p.V600K du gène BRAF.	+/-	-
Présence d'une variation pathogène (classe 5) conférant une sensibilité potentielle aux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BRAF.	+	+

Résultats d'interprétation des variants- Méthode ciblée - MLH1/MSI



Résultats d'interprétation des variants- Ovaire

BRCA-1	BRCA-2	BRCA-3	BRCA-4	BRCA-5
BRCA1: c.2075del ; p.(His692Leufs*9) BRCA-2: WT TP53:c.524G>A,p.(Arg175His) GIS positif	BRCA-1: WT BRCA-2: WT TP53: c.818G>A ; p.(Arg273His) GIS négatif	BRCA-1: WT BRCA-2: WT TP53: c.376-1G>A; p.? G<<<<<<IS positif	BRCA-1: WT BRCA-2: c.7008-1G>A TP53: c.626_627del; p.(Arg209Lysfs*6). GIS positif/non contributif	BRCA-1: WT BRCA-2: WT TP53: c.536A>G;p.(His179Arg) GIS positif



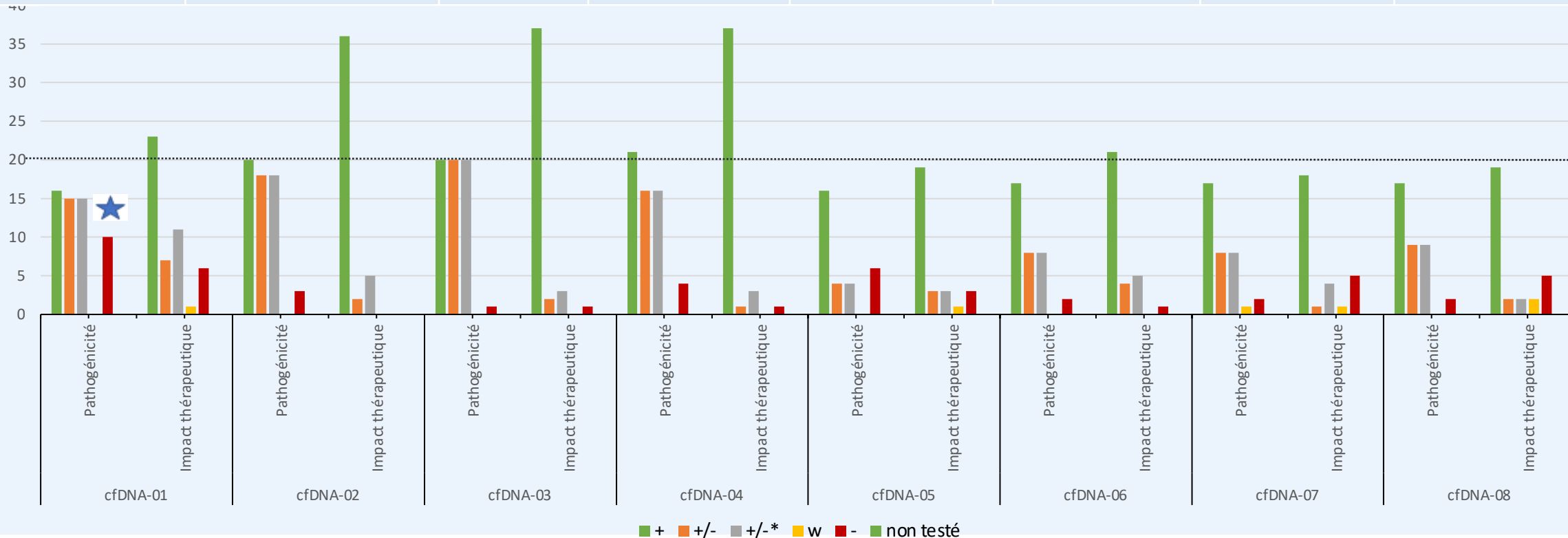
Résultats d'interprétation des variants- Ovaire

Interprétation	Pathogénicité	Actionabilité
Statut HRP (absence de déficit de la voie de recombinaison homologue) - Score GIS : 41 - Pas de mutation des gènes BRCA1 (exons 1 à 23) et BRCA2 (exons 1 à 27). La recherche des grands réarrangements des gènes BRCA1 et BRCA2 n'est pas réalisée par ce test.	+	-
Statut HRD : Positif. Un statut HRD positif signifie que l'index d'instabilité génomique (GII) est positif, et/ou qu'une mutation pathogénique dans les gènes BRCA1 ou BRCA2 a été retrouvée. Ce résultat est potentiellement prédictif d'une réponse à un traitement par inhibiteur de PARP.	+	+

Interprétation	Pathogénicité	Actionabilité
Le statut d'instabilité génomique de la tumeur mesuré selon le score GIScar est négatif. Mais compte-tenu de la cellularité tumorale proche du seuil de contributivité et de la fréquence allélique observée pour le variant BRCA2 (10.6%), le score doit être considéré comme non contributif. Un contrôle sur un échantillon plus riche en cellules tumorales est demandé.	-	+/-
Le score d'instabilité génomique GIScar est inférieur au seuil de positivité qui est défini à 0,48 pour la technique utilisée. Le variant pathogène c.7008-1G>A p.(?) du gène BRCA2 a été mis en évidence dans le prélèvement analysé. La présence de ce variant confère à la tumeur un statut HRD. Il est susceptible de conférer une sensibilité aux inhibiteurs de PARP. Il doit être recherché sur l'ADN constitutionnel de la patiente dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique pour prendre en compte le risque personnel et familial de cancer. En cas d'absence de ce variant dans l'ADN constitutionnel et en fonction de l'histoire personnelle et familiale de cancer, ce résultat pourra être complété par une recherche de variant constitutionnel sur les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire.	+	+

Résultats d'interprétation des variants- ADN tumoral circulant

cfDNA-01	cfDNA-02	cfDNA-03	cfDNA-04	cfDNA-05	cfDNA-06	cfDNA-07	cfDNA-08
EGFR: c.2300_2308dupCCA GCGTGG; p.Ala767_Val769dup	EGFR: c.2237_2255delinsT; p.Glu746_Ser752delinsVal	EGFR: c.2156G>C; p.Gly719Ala	EGFR: c.2235_224 9del; p.Glu746_Ala750del	KRAS: c.37G>T; p.Gly13Cys	KRAS: c.34G>T; p.Gly12Cys	NRAS: WT BRAF: c.1799T>A; p.Val600Glu	NRAS: c.181C>A; p.Gln61Lys BRAF: WT



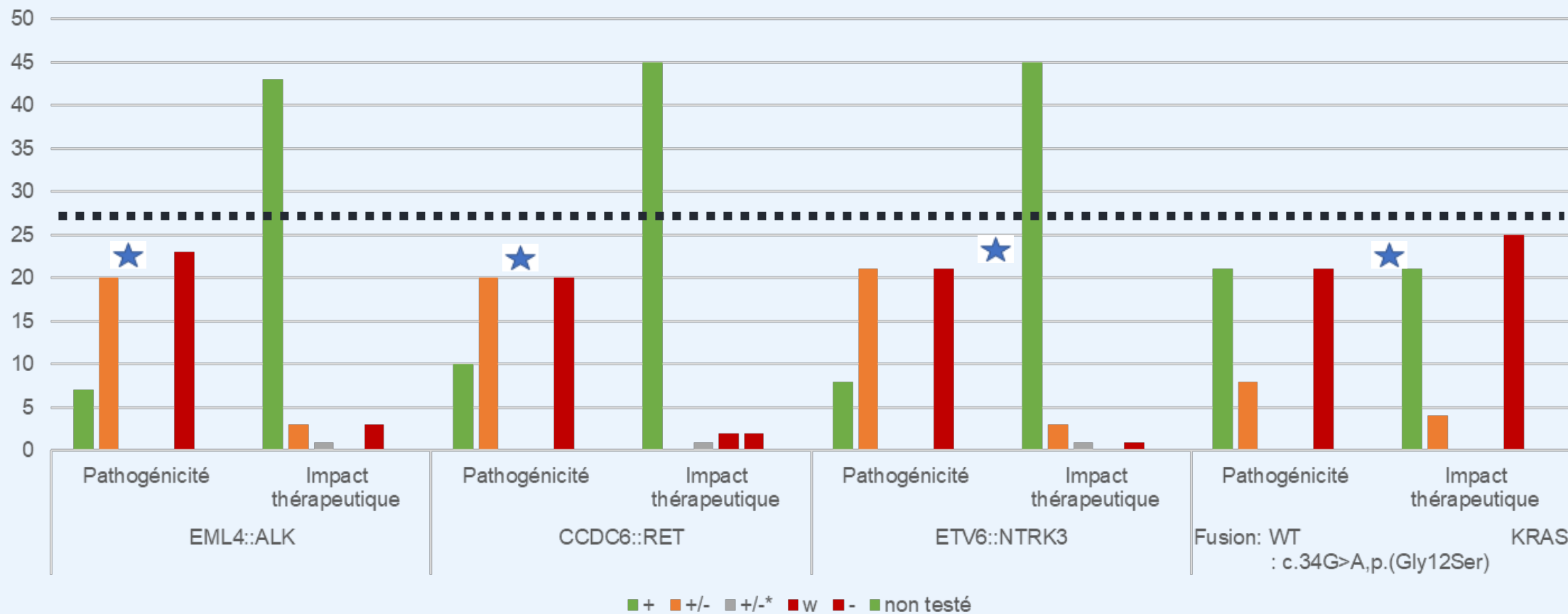
Résultats d'interprétation des variants- ADN tumoral circulant

Interprétation POUMON	Pathogénicité	Actionabilité
Cette altération génétique est connue pour être de moindre réponse aux inhibiteurs de tyrosines kinases, incluant l'osimertinib. Il est possible de discuter l'éligibilité à l'essai clinique NCT/04233021 en réunion de concertation pluridisciplinaire. Vous pouvez vous rapporter aux référentiels de la prise en charge des patients (AURA – Référentiels en oncologie thoracique (referentiels-aristot.com))	+/-	*+/-
NI pour les del 19 (< 500 copies) et WT pour T790M et L858R	-	-
Absence de détection dans le plasma d'une mutation du gène EGFR, dans les régions analysées, sur les exons 18,19,20 et 21.	+	-
Présence d'une duplication pathogène p.(A767_V769dup) dans l'exon 20 du gène EGFR et conférant une sensibilité aux inhibiteurs bispécifiques anti-MET/anti-EGFR.	+	+

Interprétation COLON	Pathogénicité	Actionabilité
Absence de variation activatrice de l'oncogène BRAF. Absence de variation activatrice de l'oncogène NRAS.	+	-
Absence de mutation au niveau des codons consensus du gène KRAS et du gène NRAS. Statut RAS sauvage autorisant un traitement par anti-EGFR. Présence d'une mutation V600 dans le gène BRAF entraînant une sensibilité à l'encorafénib (antiBRAF) associé à un anticorps antiEGFR (cetuximab, panitumumab)	+	+

Résultats d'interprétation des variants- Fusion

Fusions



Résultats d'interprétation des variants- Fusion

Interprétation	Pathogénicité	Actionabilité
Absence de gène de fusion	-	-
Présence d'un transcrit de fusion permettant la prescription d'un traitement ciblé	-	+
Présence d'un transcrit de fusion ETV6 (exon 5) :: NTRK3 (exon 14), pathogène (pouvant être discuter en RCP, existence d'un médicament ayant une AMM dans cette indication mais les données actuelles suggèrent des opportunités thérapeutiques autres). Dans la limite des techniques utilisées, il n'est pas mis en évidence de mutation, dans les gènes et exons analysés.	+	+

RESULTATS INTERPRETATION VARIANTS SUPPLEMENTAIRES



Interprétation des variants additionnels – Résultats globaux

Critères		
++	Réponse optimale	2 points
+	Réponse acceptable	2 points
+/-	Réponse pas acceptable	0 point

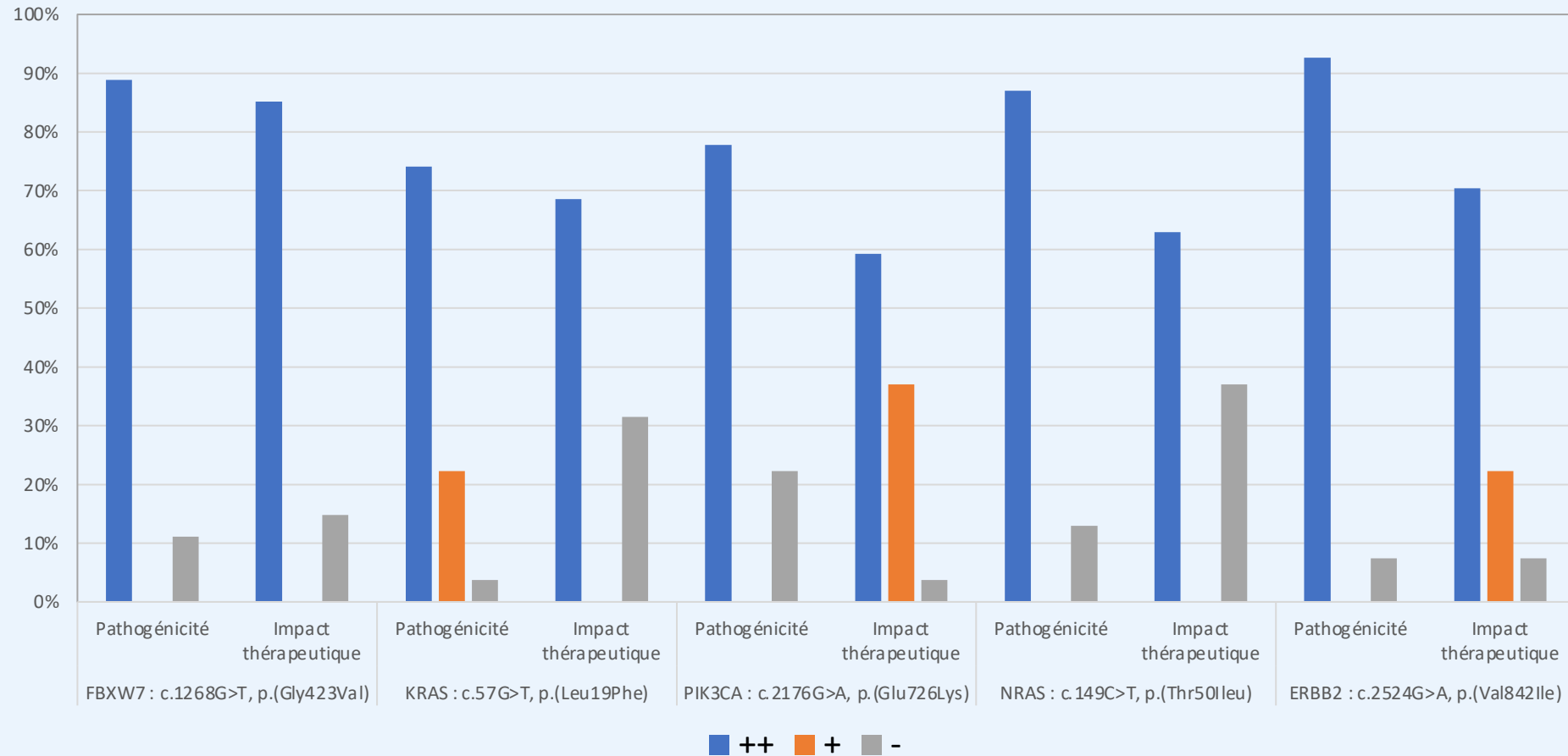
Résultats : Considération d'un succès si le score est >79%.

Programme	Succes pathogénité	% Succes Pathogénité	Score moyen pathogénité	Succes impact thérapeutique	% succes impact thérapeutique	Score moyen impact thérapeutique
Côlon	48 (N=54)	89% (94%)	88,5%(92%)	38 (N=54)	70% (80%)	81% (84%)
Poumon	50 (N=54)	93%(92%)	89%(92%)	46 (N=54)	85% (100%)	89% (97%)
Mélanome	48 (N=54)	89%(96%)	87%(93%)	48 (N=54)	89%(96%)	92%(95%)
Ovaire	33 (N=36)	92%(84%)	87,5%(87%)	28 (N=36)	78%(65%)	83%(80%)

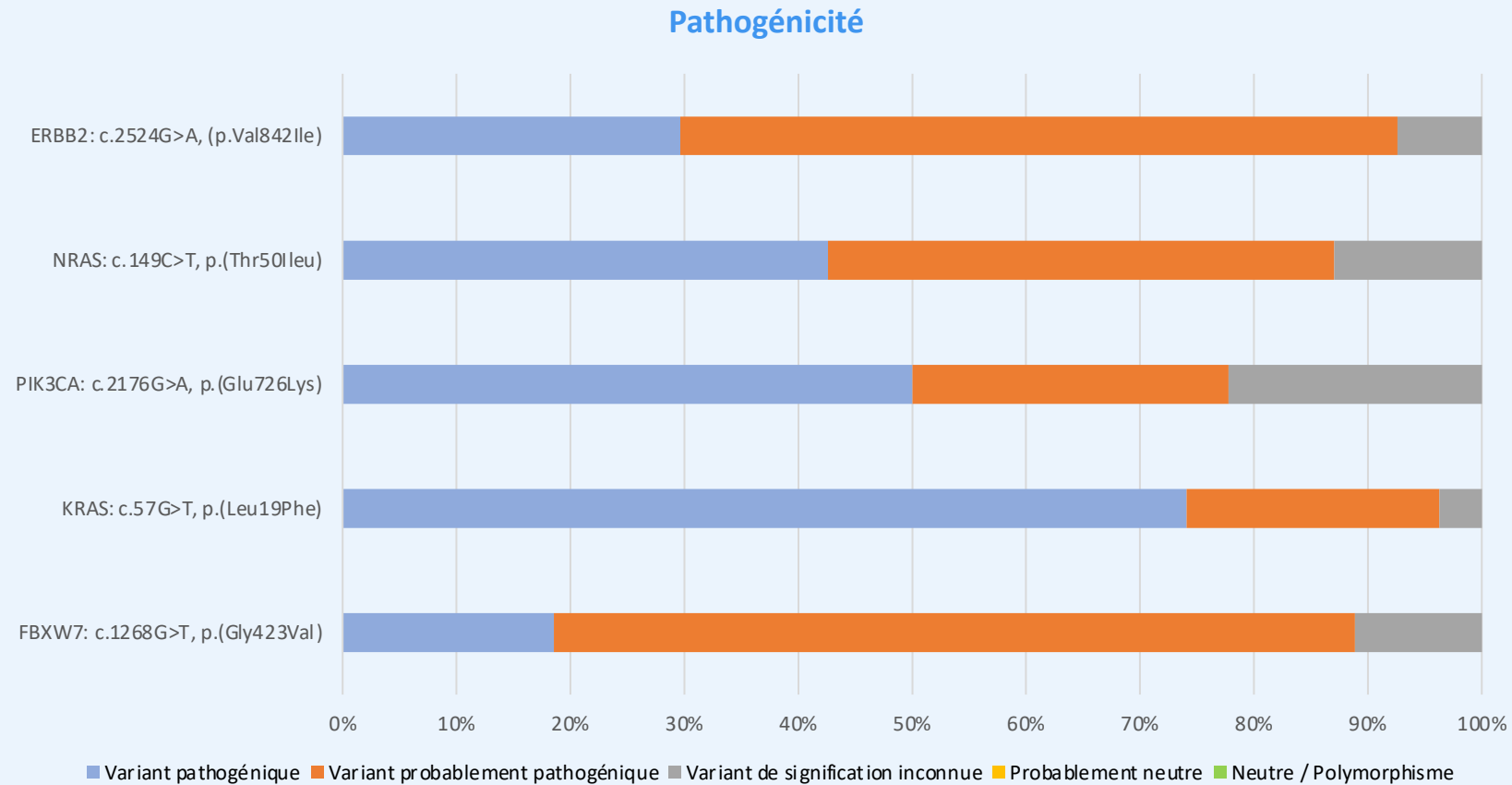
Interprétation des variants additionnels – cancer du côlon

	FBXW7 : c.1268G>T, p.(Gly423Val)	KRAS : c.57G>T, p.(Leu19Phe)	PIK3CA : c.2176G>A, p.(Glu726Lys)	NRAS : c.149C>T, p.(Thr50Ileu)	ERBB2 : c.2524G>A, p.(Val842Ile)
Evaluation de la pathogénicité					
Neutre / Polymorphisme	-	-	-	-	-
Probablement neutre	-	-	-	-	-
Variant de signification inconnue	-	-	-	-	-
Variant probablement pathogénique	++	+	++	++	++
Variant pathogénique	++	++	++	++	++
Evaluation de l'impact thérapeutique					
Associé à une résistance à un médicament avant une AMM/ATU dans cette indication	-	++	-	++	-
Pouvant être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication	-	-	-	-	-
Sans indication théranostique	++	-	++	-	+
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, ...)	-	-	+	-	++

Interprétation des variants additionnels – cancer du côlon

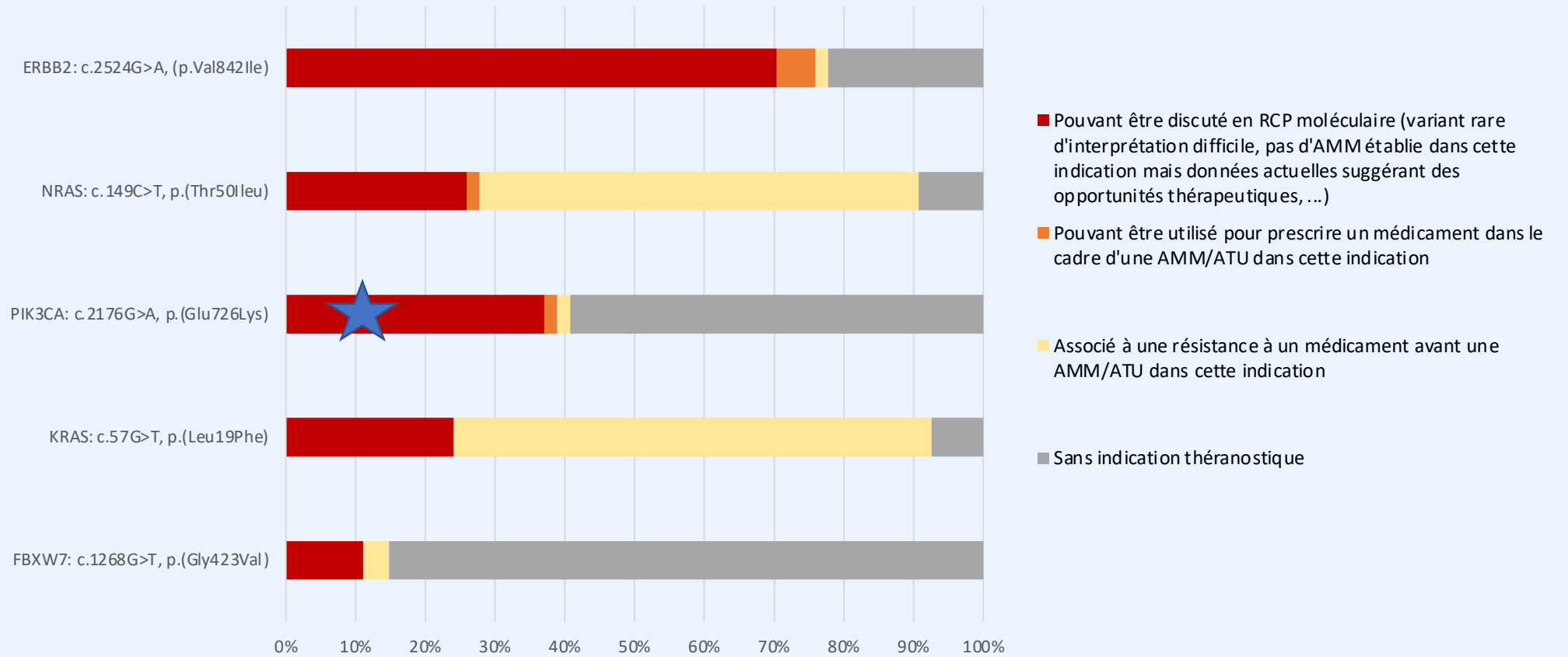


Interprétation des variants additionnels – cancer du côlon



Interprétation des variants additionnels – cancer du côlon

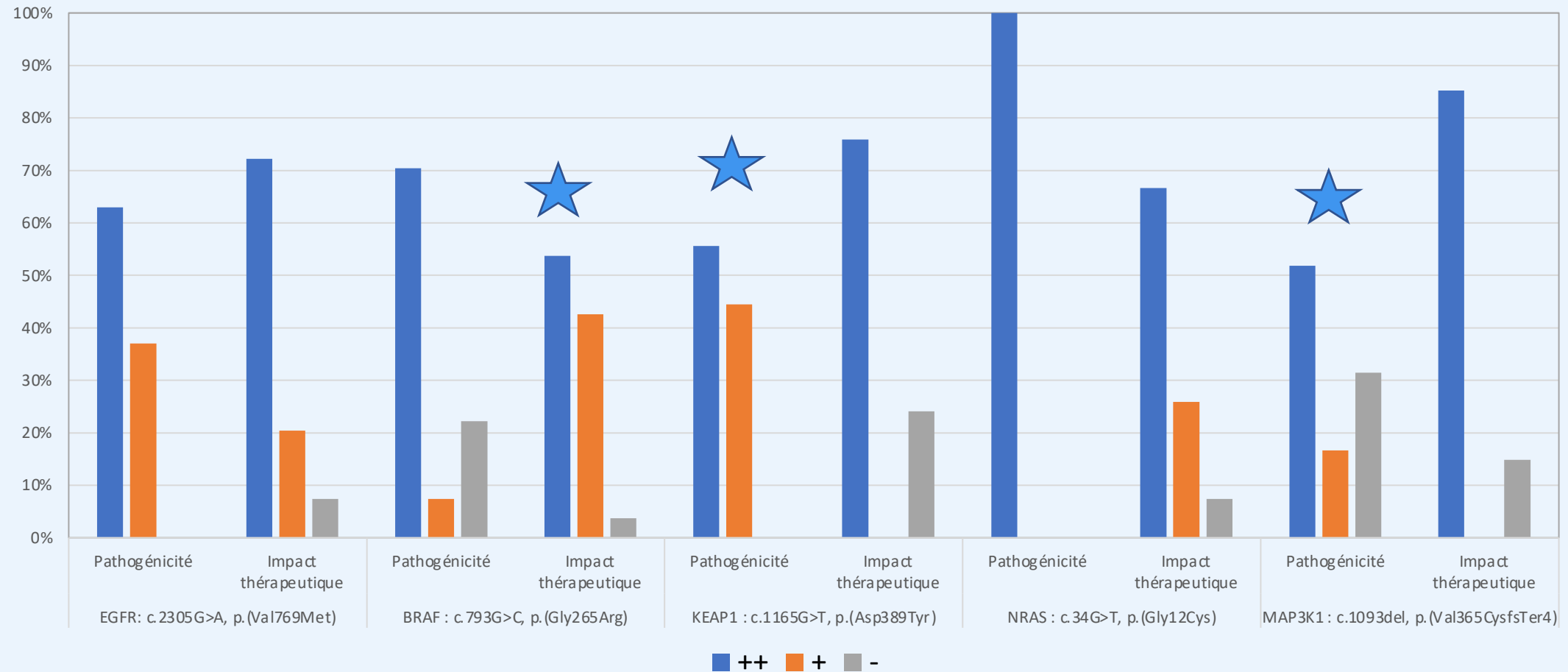
Impact thérapeutique



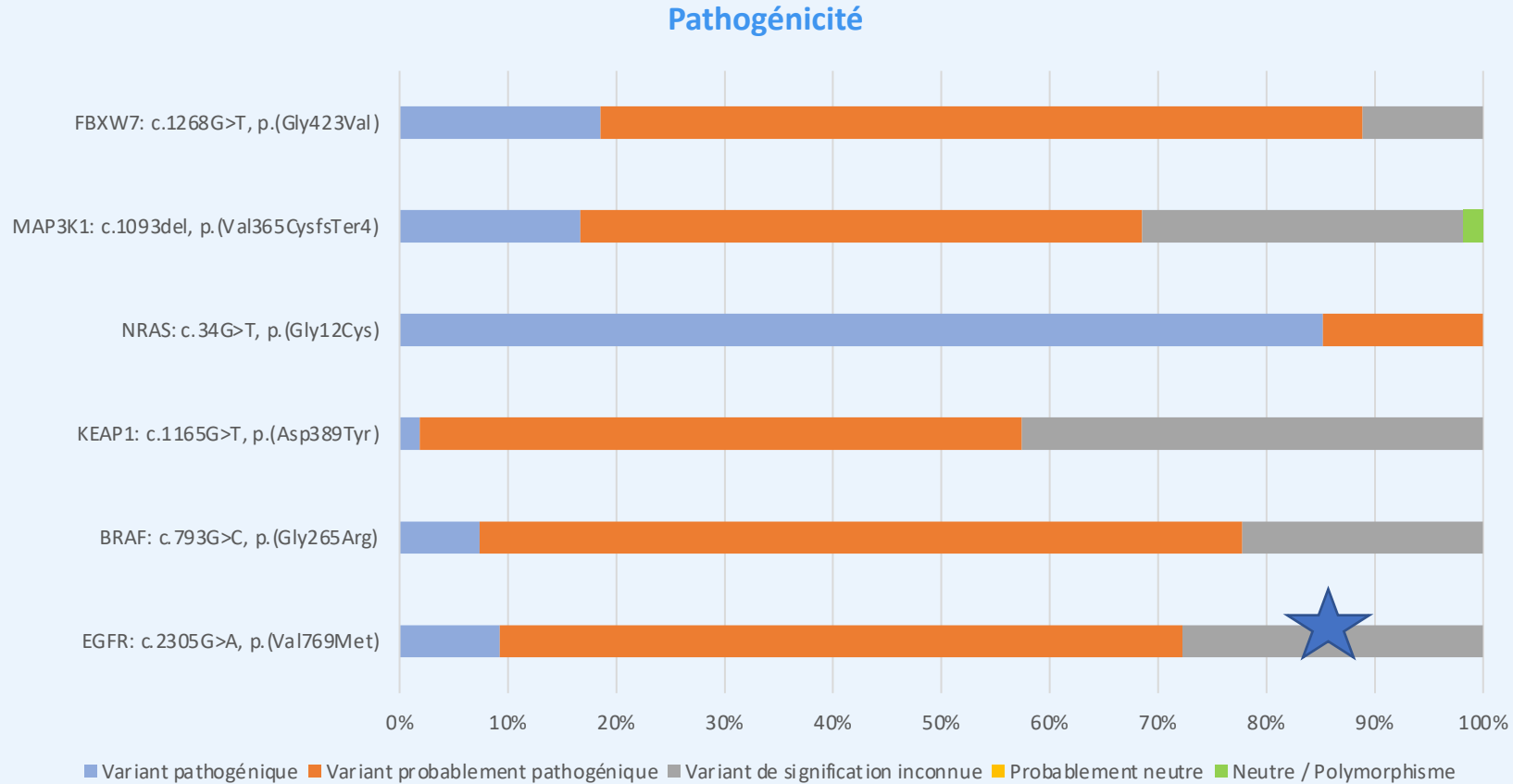
Interprétation des variants additionnels – cancer du poumon

	EGFR: c.2305G>A, p.(Val769Met)	BRAF : c.793G>C, p.(Gly265Arg)	KEAP1 : c.1165G>T, p.(Asp389Tyr)	NRAS : c.34G>T, p.(Gly12Cys)	MAP3K1 : c.1093del, p.(Val365CysfsTer4)
Evaluation de la pathogénicité					
Neutre / Polymorphisme	-	-	-	-	-
Probablement neutre	-	-	-	-	-
Variant de signification inconnue	+	-	+	-	-
Variant probablement pathogénique	++	++	++	++	++
Variant pathogénique	+	+	+	++	+
Evaluation de l'impact thérapeutique					
Associé à une résistance à un médicament avant une AMM/ATU dans cette indication	-	-	-	-	-
Pouvant être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication	+	-	-	-	-
Sans indication théranostique	+	++	++	++	++
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, ...)	++	+	-	+	-

Interprétation des variants additionnels – cancer du poumon

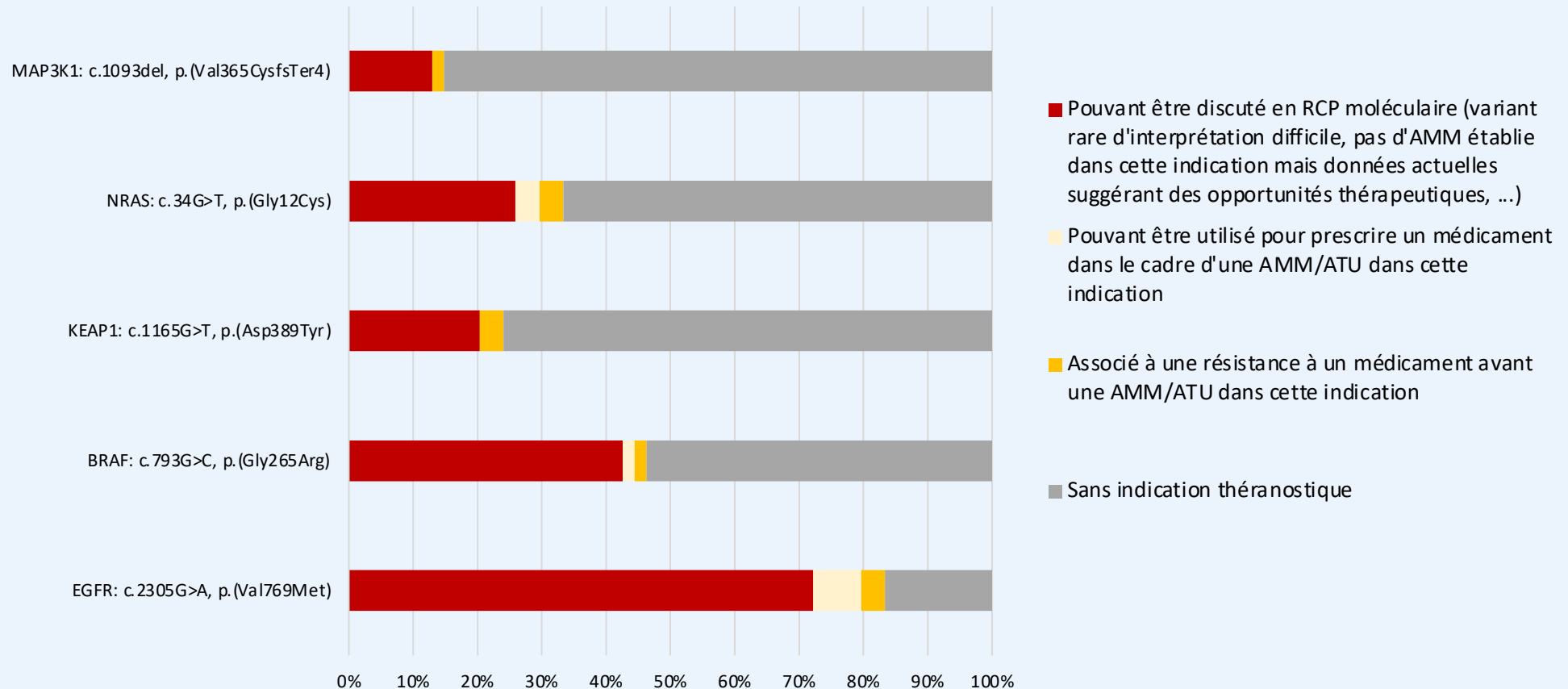


Interprétation des variants additionnels – cancer du poumon



Interprétation des variants additionnels – cancer du poumon

Impact Thérapeutique



Interprétation des variants additionnels – cancer du poumon

EGFR: c.2305G>A, p.(Val769Met) – VSI accepté

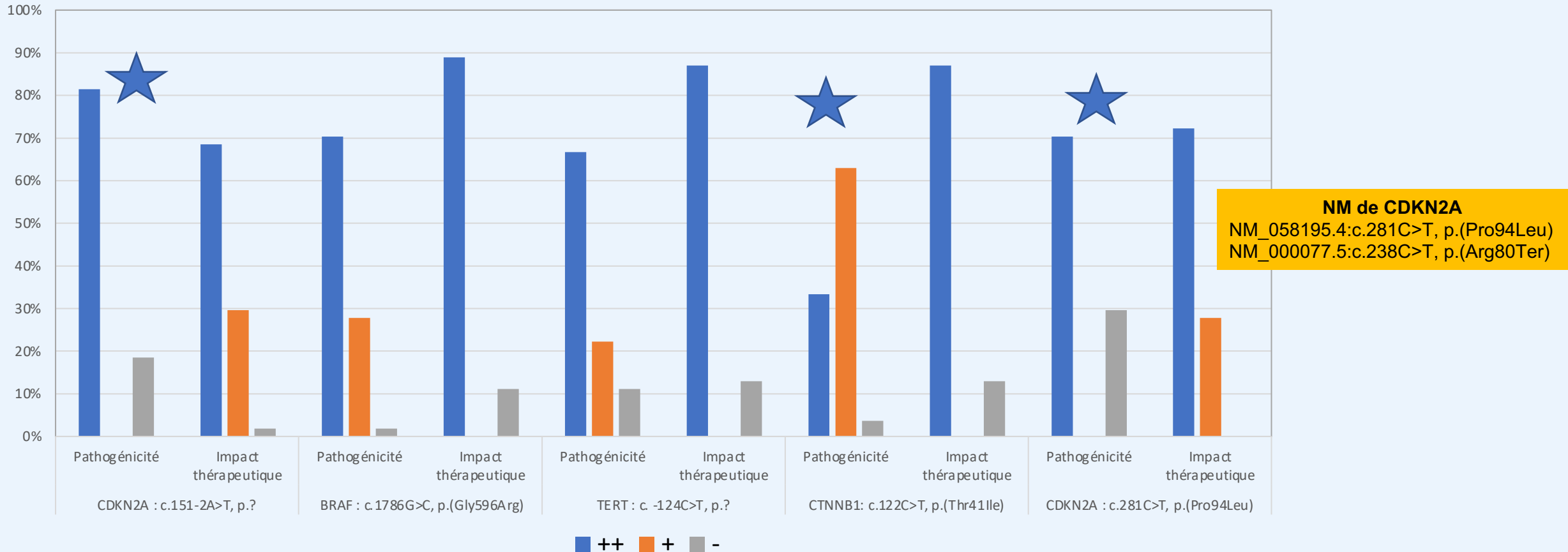
- Considéré sur oncoKb LIKELY ONCOGENIC
- Considéré sur ClinVar UNCERTAIN
- Données fonctionnelles insuffisantes PMID: 32913967:
- Etude de sensibilité aux TKI indirect sur le niveau de phosphorylation de EGFR et pas sur le nombre de cellules. PMID: 21531810: pas de réponse aux TKI(gefitinib, erlotinib) anti-EGFR(1 cas avec delexon19 associée)

The EGFR exon 20 V769M mutation occurs in the EGFR tyrosine kinase domain (), and corresponds to the region just after the C-helix of the EGFR kinase domain. This mutation was identified as a germline variant in a patient with five synchronous lung cancers, each of which also harbored a co-occurring EGFR G719A/C/S somatic mutation. In silico method predicted this to be a functionally damaging alteration (). V769 interacts directly with F856 of the DFG loop, a key structural element crucial for EGFR kinase activation. V769M substitution disrupts its molecular interactions in the hydrophobic core of the protein, resulting in structural rearrangements that facilitate the penetration and stabilization of ATP, potentially leading to constitutive activation of EGFR kinase. When expressed in 293T cells, the EGFR V769M mutant hyper-activated the signaling pathway, resulting in increased phospho-AKT, and phospho-ERK levels in an EGF ligand-dependent setting. Cells expressing the EGFR V769M mutant were sensitive to the EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) erlotinib, although less responsive than cells expressing the sensitizing allele L858R (IC50 0.4µM for V769M, compared to 0.01 µM for L858R mutant). Introduction of an additional EGFR G719C mutation into the V769M mutant and expression of this double mutant into 293T cells increased both the pathway activation and erlotinib sensitivity to a greater extent compared V769M alone (). Two patients with non-small cell lung cancer harboring this mutation in combination with a TKI-sensitive EGFR exon 19 insertion had progressive disease or partial response, respectively, to treatment with gefitinib or erlotinib ().

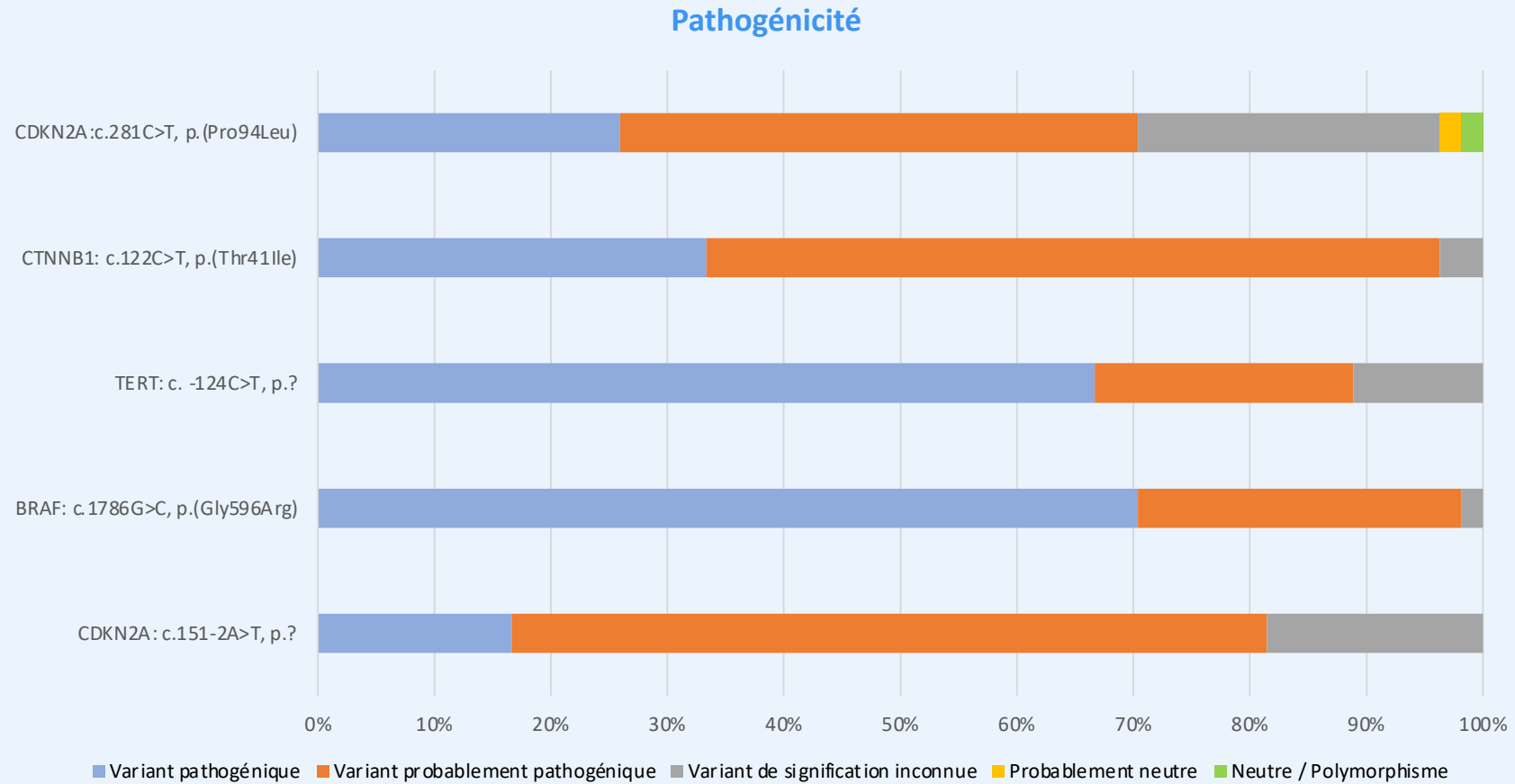
Interprétation des variants additionnels – mélanome

	CDKN2A : c.151-2A>T, p.?	BRAF : c.1786G>C, p.(Gly596Arg)	TERT : c. -124C>T, p.?	CTNNB1: c.122C>T, p.(Thr41Ile)	CDKN2A : c.281C>T, p.(Pro94Leu)
Evaluation de la pathogénicité					
Neutre / Polymorphisme	-	-	-	-	-
Probablement neutre	-	-	-	-	-
Variant de signification inconnue	-	-	-	-	-
Variant probablement pathogénique	++	+	+	+	++
Variant pathogénique	++	++	++	++	++
Evaluation de l'impact thérapeutique					
Associé à une résistance à un médicament avant une AMM/ATU dans cette indication	-	-	-	-	-
Pouvant être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication	-	-	-	-	-
Sans indication théranostique	++	++	++	++	++
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, ...)	+	++	-	-	+

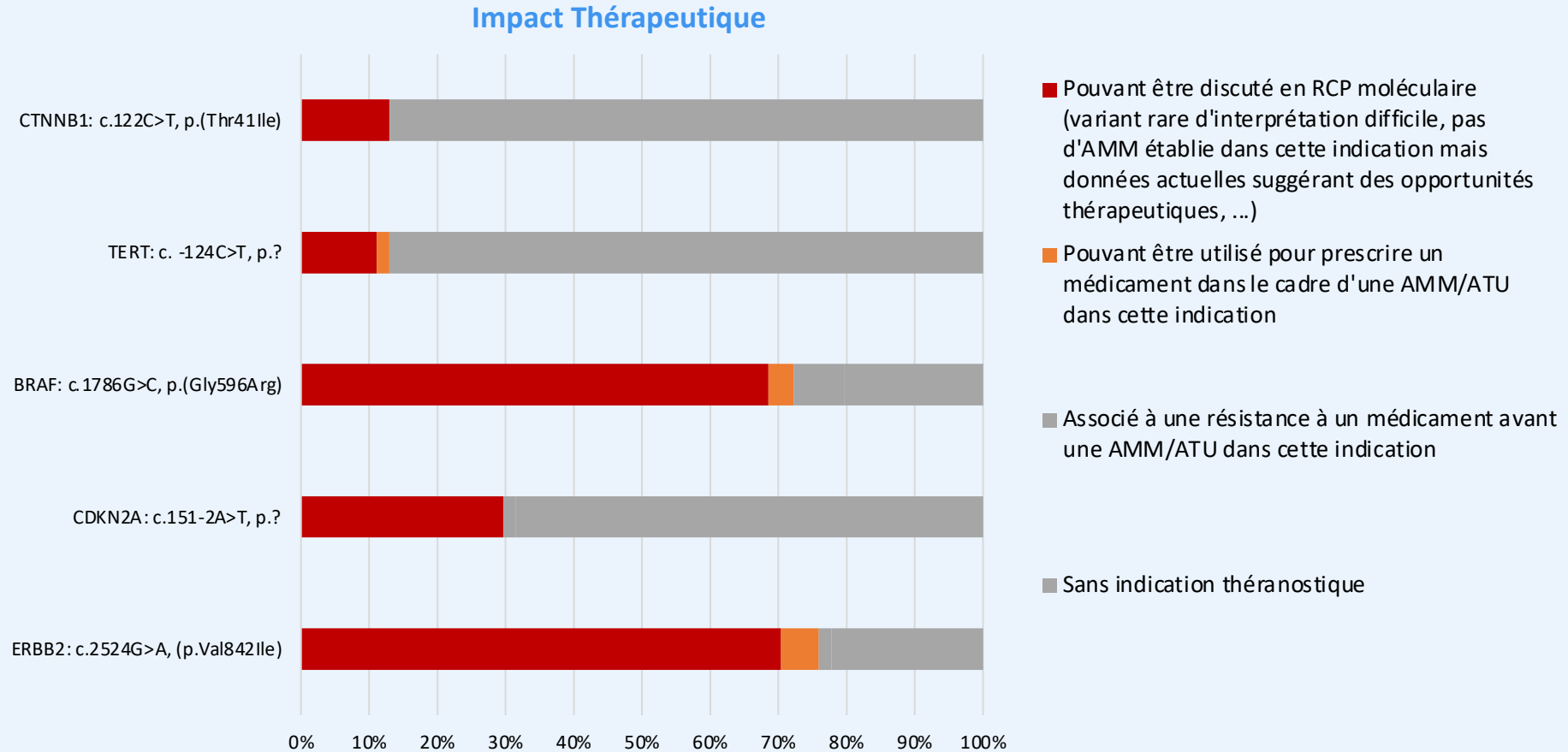
Interprétation des variants additionnels – mélanome



Interprétation des variants additionnels – mélanome



Interprétation des variants additionnels – mélanome

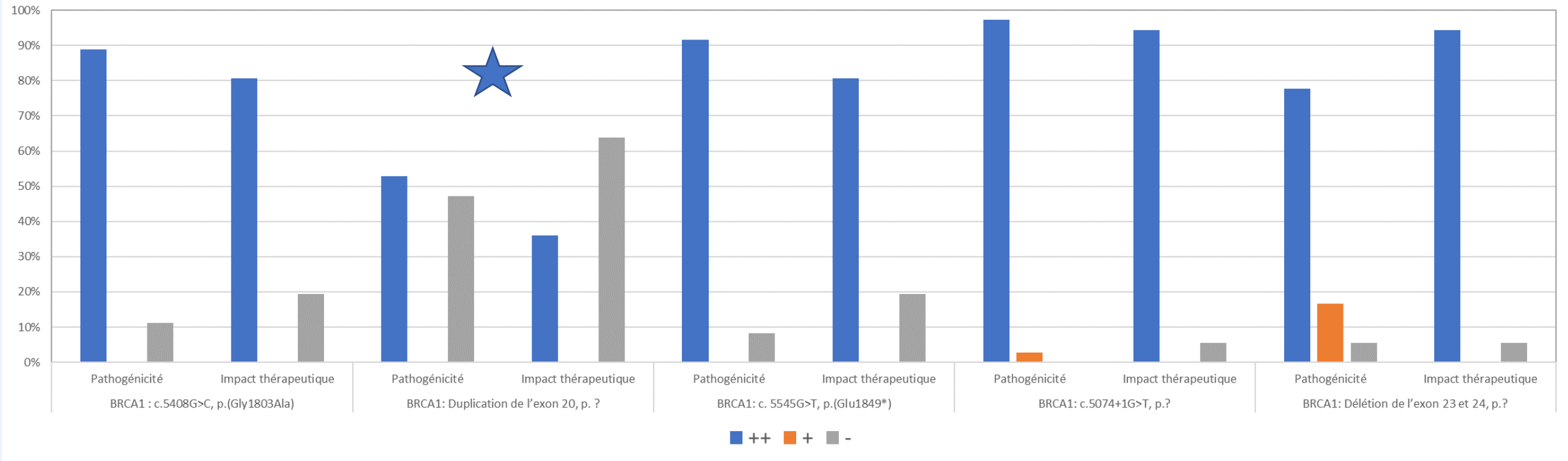


Interprétation des variants additionnels – cancer de l’ovaire

	BRCA1 : c.5408G>C, p.(Gly1803Ala)	BRCA1: Duplication de l'exon 20, p. ?	BRCA1: c. 5545G>T, p.(Glu1849*)	BRCA1: c.5074+1G>T, p.?	BRCA1: Délétion de l'exon 23 et 24, p.?	BRCA2: c.566A>G, p.(Asp189Gly)	BRCA2: c.8850G>T, p.(Lys2950Asn)	BRCA2: c.10207G>T, p.(Glu3403*)	BRCA2: c.517G>T, p.(Gly173Cys)	BRCA2: c.6892G>T, p.(Glu2298*)
Evaluation de la pathogénicité										
Neutre / Polymorphisme	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-
Probablement neutre	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-
Variant de signification inconnue	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Variant probablement pathogénique	++	++	++	+	+	++	-	-	++	++
Variant pathogénique	++	++	++	++	++	++	-	-	++	++
Evaluation de l'impact thérapeutique										
Associé à une résistance à un médicament ayant une AMM/ATU dans cette indication	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques, ...)	-	-	-	-	-	-	-	++	-	+
Pouvant être utilisé pour prescrire un médicament dans le cadre d'une AMM/ATU dans cette indication et ne nécessitant pas une orientation vers une consultation d'oncogénétique	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+
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	++	++	++	++	++	++	-	-	++	++
Sans indication théranostique	-	-	-	-	-	+	++	++	-	+

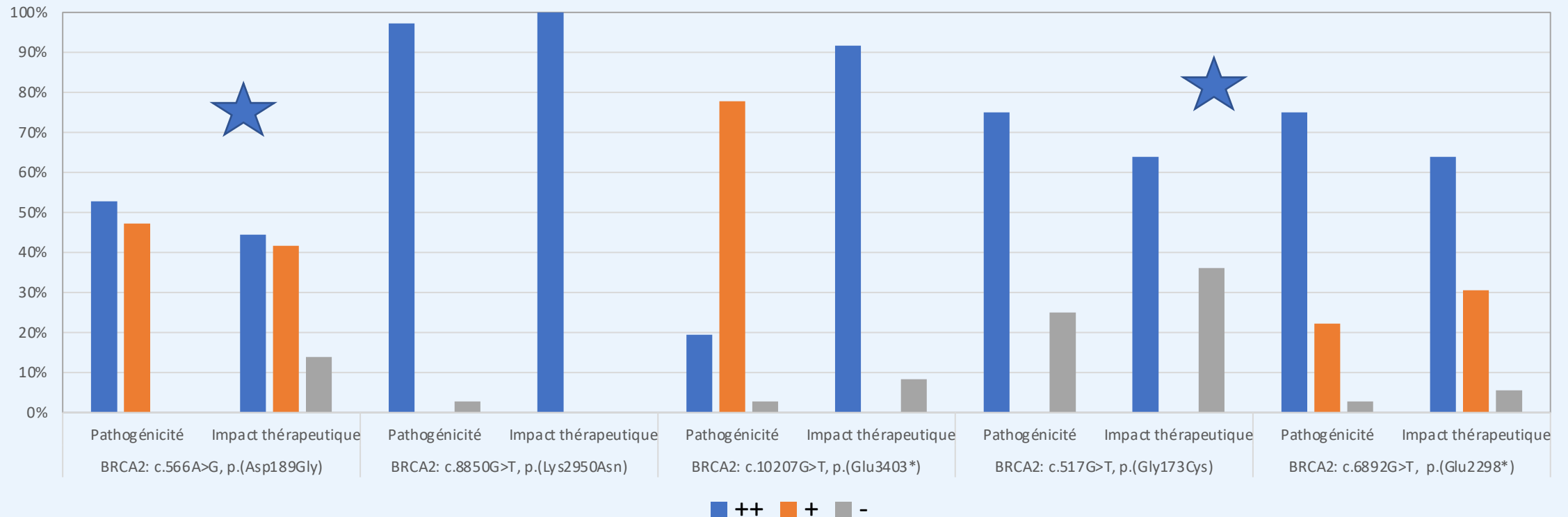
Interprétation des variants additionnels – cancer de l’ovaire

Gène *BRCA1*



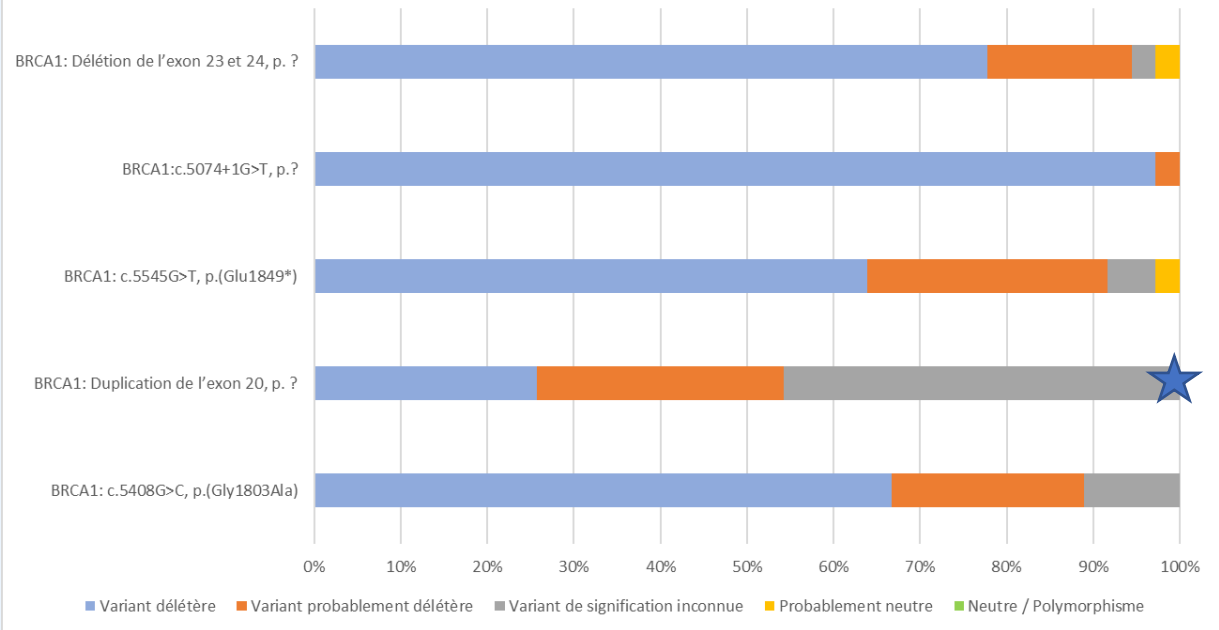
Interprétation des variants additionnels – cancer de l’ovaire

Gène *BRCA2*

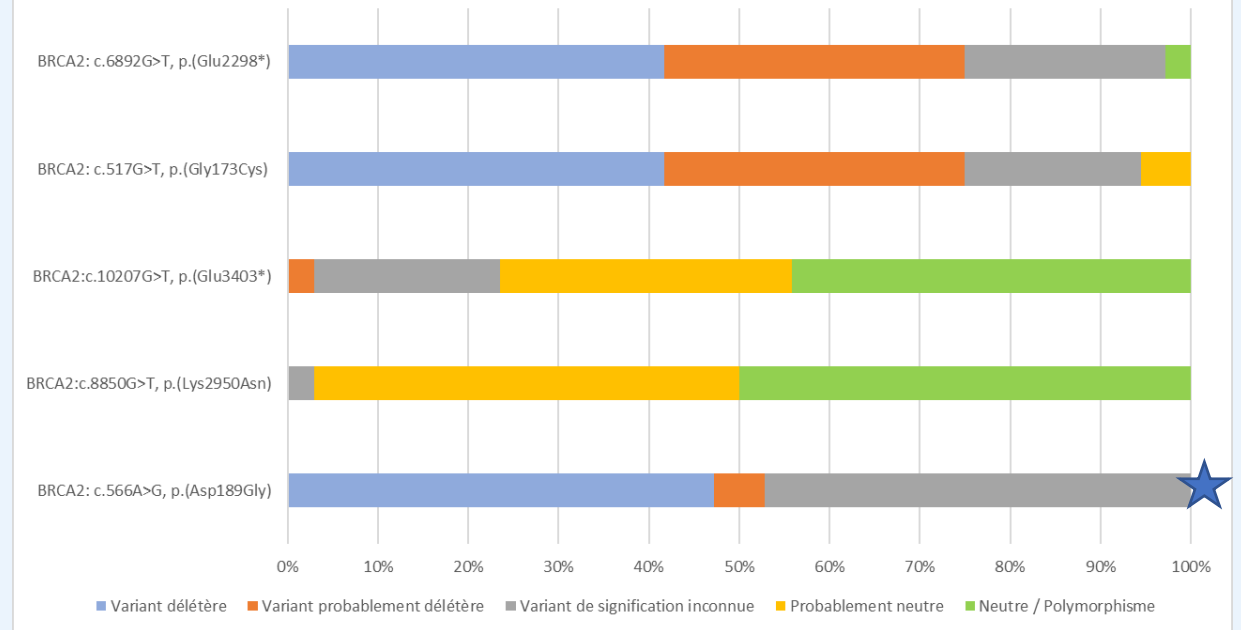


Interprétation des variants additionnels – cancer de l’ovaire

Pathogénicité



Pathogénicité



Interprétation des variants additionnels – cancer de l’ovaire

BRCA1: Duplication de l’exon 20, p. ? - VSI non accepté

Duplication in frame – décrite population italienne
Domaine fonctionnel BRCT

BRCA2: c.6892G>T, p.(Glu2298*) – VSI accepté

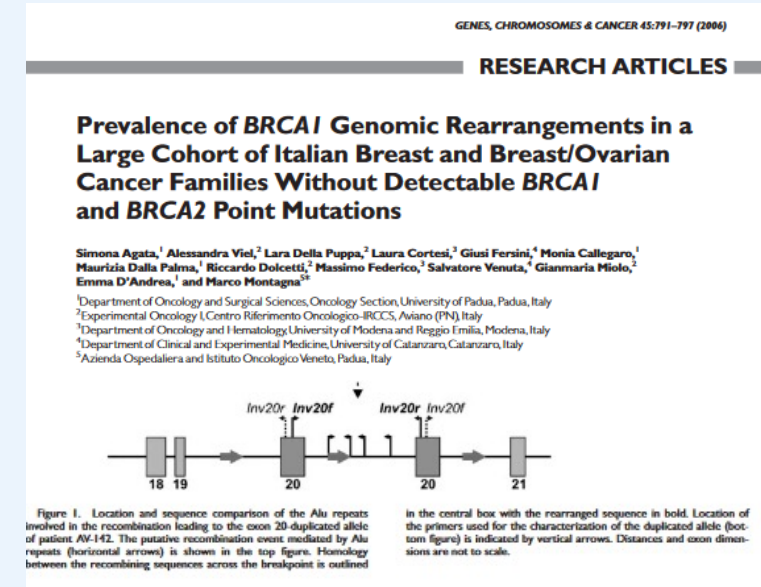
Non décrit dans FROG

Stop prématuré

Exon 12 – problématique d’un exon en phase

BRCA2: c.566A>G, p.(Asp189Gly) – VSI accepté

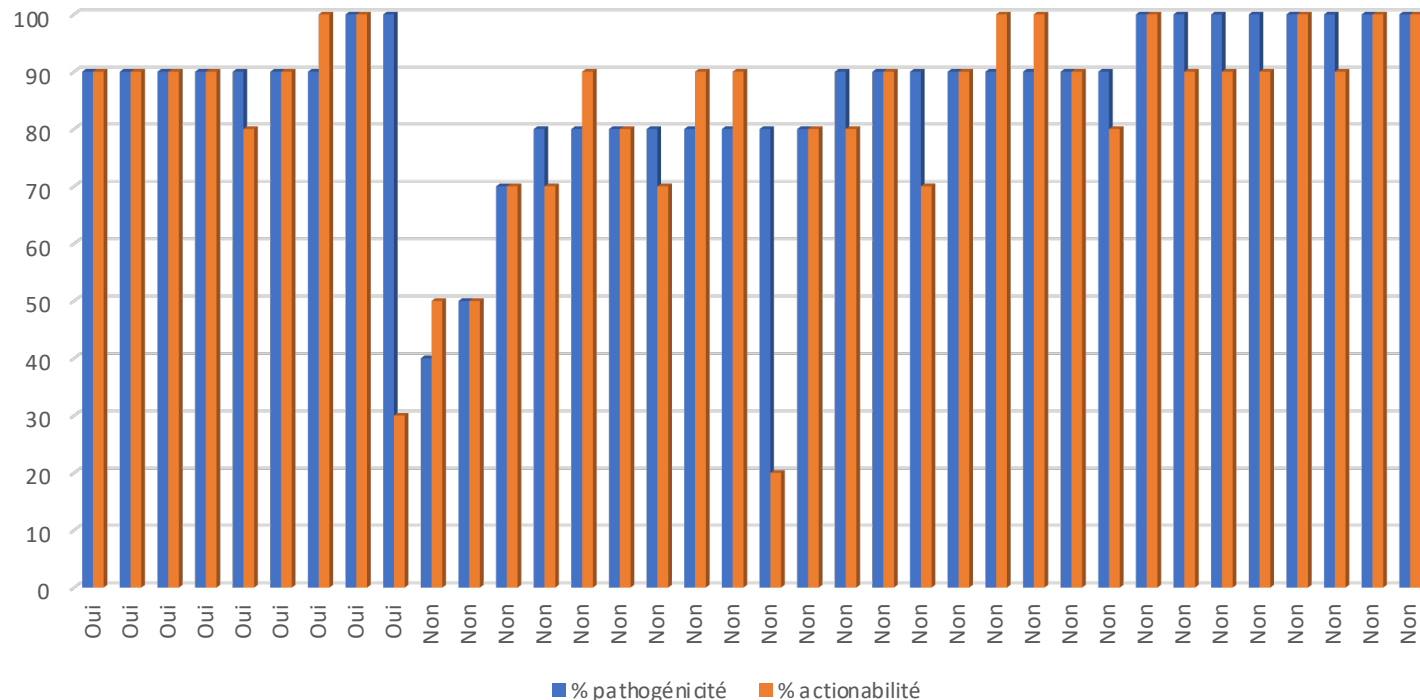
Décrit dans FROG avec un effet sur l’épissage



Accès à la base FROG

- 27 structures / 36 n'ont pas accès à la base FROG
- Implication sur les résultats

Score en fonction de l'accès



	Moyenne de % pathogénicité	Moyenne de % impact thérapeutique
Non	85,9	82,2
Oui	92,2	84,4

CONCLUSION



Conclusion

- **Importance des enjeux d'interprétation**
- **Grande hétérogénéité dans le classement**
- **Mieux définir les recommandations et accès aux bases de données**
- **Perspective – EEQ interprétation individuelle – 2^{ème} semestre 2024**
 - Questionnaire pré-formation
 - Formation sous format webinaire
 - Evaluation sur des cas détaillés



Contacts

Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique

Jean-Pierre Bellocq

+33 (0)3 88 12 81 41

Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique

Etienne Rouleau

+33 (0)1 42 11 44 08

