

**RISQUES BIOLOGIQUES POUR LA SANTE
QUALITE DES LABORATOIRES**

COMITE DES EXPERTS *AD HOC*

RAPPORT GLOBAL
Next Generation Sequencing (NGS)

Tumeurs solides - ADN

2024-1

Sciensano/EEQ NGS/17-FR

COMITE DES EXPERTS AD HOC

Sciensano					
Secrétariat		TEL:	02/642.55.21	FAX:	02/642.56.45
		e-mail:	QL_secretariat@sciensano.be		
Aline Antoniou	Coordinateur d'enquête	TEL:	02/642.55.27		
		e-mail:	Aline.Antoniou@sciensano.be		
Nicolas Loucheu	Analyse bio-informatique				
Mohamed Rida Soumali	Analyse statistique				
Vanessa Ghislain	Coordinateur d'enquête remplaçant	TEL:	02/642.52.08		
		e-mail:	Vanessa.Ghislain@sciensano.be		
Experts	Institution				
Patrick Pauwels	UZ Antwerp				
Brigitte Maes	Jessa Hospital Hasselt				
Freya Vaeyens	VUB				
Jacques Van Huysse	AZ Sint-Jan Brugge				
Pascal Vannuffel	IPG				

Les versions provisoires de ce rapport ont été transmises aux experts le: 19/04/2024.

Ce rapport a été discuté lors de la réunion du comité des experts *ad hoc* le: 17/05/2024.

Responsabilités :

Le comité d'experts *ad hoc* a été consulté pour avis au sujet du contenu du rapport global, de l'interprétation des résultats, des critères d'évaluation et de l'organisation des prochaines évaluations. La responsabilité du choix des échantillons utilisés et de la conception finale de l'enquête est portée par le service Qualité des laboratoires de Sciensano.

Autorisation du rapport : par Aline Antoniou, coordinateur d'enquête

Date de publication : 10/06/2024

Tous les rapports sont également consultables sur notre site web:

<https://www.sciensano.be/fr/qualite-des-laboratoires>

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
1.1. Objectif de l'EEQ – tumeurs solides	4
1.2. Activité sous-traitée	4
1.3. Matériel.....	4
1.4. Demande.....	4
1.5. Critères d'évaluation.....	6
2. RESULTATS	7
2.1. Aperçu des participants	7
2.2. Aperçu des méthodes pour l'indication « Mélanome métastatique ».....	7
2.3. Aperçu des résultats.....	10
2.3.1. NGS-2024-1	11
2.3.2. NGS-2024-2	13
2.3.3. NGS-2024-3.....	16
2.3.4. Taux de réussite des participants.....	18
2.3.5. Analyse des régions de la convention NGS non couvertes par les panels.....	19
3. ANNEXE	20
3.1. Régions de la convention NGS analysées	20
3.2. Aperçu des conclusions cliniques.....	21
3.2.1. NGS-2024-1	21
3.2.2. NGS-2024-2	24
3.2.3. NGS-2024-3.....	28
3.3. Interprétation du rapport individuel	32

1. INTRODUCTION

L'organisation des EEQ fait partie du projet pilote national relatif à l'introduction de la technologie NGS dans notre système de soins de santé qui a débuté en janvier 2016. Toutes les informations relatives à l'étude pilote NGS sont détaillées dans le NGS Roadbook :

<https://www.compermed.be/docs/Roadbook%20PersMed%20NGS%20FR.pdf>

1.1. Objectif de l'EEQ – tumeurs solides

L'objectif de cette EEQ est d'établir l'état des lieux de la manière dont les variants somatiques dans les tumeurs solides sont détectés, sélectionnés et rapportés dans les protocoles cliniques.

1.2. Activité sous-traitée

Les échantillons tumoraux ont été fournis par la firme Discovery Life Science.

1.3. Matériel

Le matériel transmis lors de cette étude comprenait :

- 3 tubes contenant 2 coupes FFPE coupées à 10µm provenant de 3 échantillons différents avec les références suivantes: NGS-2024-1, NGS-2024-2 et NGS-2024-3.

L'année de fixation et d'enrobage des échantillons est 2021. La préparation des coupes a été réalisée un mois avant l'envoi des lames FFPE aux participants. Des tests de stabilité ont été réalisés et garantissent la stabilité des lames pendant au moins 3 mois.

Les coupes ont été réparties en série dans les tubes des participants. La première coupe et la dernière coupe du bloc ont été utilisées pour réaliser une coloration HE afin d'évaluer le pourcentage tumoral ainsi que l'homogénéité de la tumeur par la firme Discovery Life Science.

Pourcentage tumoral en début et fin des échantillons :

NGS-2024-1: 70%

NGS-2024-2: 70-80%

NGS-2024-3: 60-80%

1.4. Demande

Les échantillons devaient être analysés selon les procédures en vigueur au laboratoire pour les pathologies suivantes :

NGS-2024-1: Kyste pancréatique

NGS-2024-2 : Mélanome métastatique

NGS-2024-3 : Adénocarcinome pulmonaire

Pour chaque échantillon, il avait été demandé de répondre tous les variants à rapporter dans le rapport clinique du patient, selon les procédures en vigueur dans le laboratoire, mais uniquement pour les régions incluses dans la convention NGS et selon les workflows du ComPerMed (ne pas rapporter les autres variants éventuellement identifiés):

<https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablisements-services/laboratoires/Pages/oncologie-remboursement-biologie-moleculaire-ngs.aspx>

<https://www.compermed.be/fr/workflows#/>

échantillon	Contexte clinique	gènes
NGS-2024-1	kyste pancréatique, FNA, coupes FFPE, F/79	<i>GNAS</i> (exon 8, exon 9)
NGS-2024-2	Mélanome métastatique, biopsie cutanée, coupes FFPE, F/55	<i>BRAF</i> (exon 15 (codon 600)) <i>KIT</i> (exon 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18) <i>NRAS</i> (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146)) <i>TERT</i> promoteur (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))
NGS-2024-3	Adénocarcinome pulmonaire, biopsie pulmonaire, coupes FFPE, H/76	<i>BRAF</i> (exon 15 (codon 600)) <i>EGFR</i> (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21), <i>KRAS</i> (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146)) <i>MET</i> exon 14 skipping <i>HER2</i> (exon 20) <i>ALK</i> (exon 20, exon 21, exon 22, exon 23, exon 24, exon 25)

Il avait été également demandé de se référer aux recommandations du ComPerMed et de MolecularDiagnostics.be sur l'interprétation des variants et le contenu des rapports cliniques NGS publiés sur le site de Belac :

<https://economie.fgov.be/sites/default/files/Files/Publications/files/Belac-FR/2-405NGS-FR.pdf>

Sur le site internet de réponses : <https://eqatoolkit.sciensano.be/NGS/>, pour l'enquête l'EEQ NGS DNA-seq 2024/1 – tumeurs solides, il avait été demandé aux participants:

De répondre au questionnaire concernant la méthode d'analyse pour l'indication « Mélanome métastatique ».

- D'encoder les paramètres demandés pour chaque variant identifié et rapporté selon les procédures dans le rapport clinique et selon les recommandations Belac:

- Nom du gène et numéro NM associé (choix multiples)
- La nomenclature de référence de la séquence ADN codante selon HGVSn : <http://varnomen.hgvs.org/>
- La nomenclature de référence de la séquence protéique selon HGVS_p : <http://varnomen.hgvs.org/>
- Fréquence allélique
- Classification biologique (choix multiple)
- Classification clinique (choix multiple)
- Justificatif de la classification Tier (choix multiple)

Pour chaque échantillon :

- De rédiger les conclusions sous forme de texte libre, selon les informations-type proposées (diagnostic, pronostic, thérapeutique,...), et si applicables à l'échantillon évalué.
- A l'aide du lien Belnet envoyé aux participants, il avait été demandé de transmettre les données brutes (fichiers FASTQ, BAM, BAI et VCF) pour chaque échantillon, le(s) fichier(s) BED contenant les régions ciblées par le panel utilisé, les fichiers contenant les positions et les séquences des primers utilisés lors de la stratégie d'enrichissement (MANIFEST, BED,...).

1.5. Critères d'évaluation

Ce rapport contient les résultats des 17 laboratoires participants. Pour l'identification des variants, les critères d'évaluation sont basés sur le consensus des laboratoires avec un seuil fixé à 2/3 des participants.

De manière détaillée, les critères d'évaluation sont :

1/ L'identification de tous les variants rapportés par au moins 2/3 des participants, présents dans les 3 échantillons: consensus des variants à rapporter. Les valeurs médianes des fréquences alléliques rapportées par les laboratoires pour ces variants sont fournies à titre indicatif ainsi que les valeurs SD.

2/ L'absence de signalement des variants rapportés par moins de 1/3 des participants, présents dans les 3 échantillons: consensus des variants à ne pas rapporter.

Remarques : Les variants rapportés entre 1/3 et 2/3 des laboratoires sont également détaillés dans les rapports et sont transmis à titre indicatif : pas de consensus. Un variant avec un consensus peut être non évalué si le groupe d'experts ne valide pas le consensus établi par les laboratoires pour ce variant.

Les réponses des laboratoires sont classées en "résultat attendu" (en vert), "acceptable" (en jaune), "non-recommandé mais acceptable" (en orange), "non-acceptable" (en rouge) ou "non-évalué" (en gris). Ces catégories sont définies par un groupe d'experts en comparant les résultats du consensus des laboratoires aux résultats obtenus à l'aide des guidelines belges. Les justificatifs de classification Tier des laboratoires sont présentés dans un tableau.

Le contenu des conclusions générales rapportées par les laboratoires est classé par informations types reprises par au moins 2 laboratoires. Une analyse des régions de la convention NGS non couvertes par les panels a été réalisée et est documentée dans le rapport global et les rapports individuels des laboratoires concernés.

2. RESULTATS

2.1. Aperçu des participants

17 laboratoires belges sont repris dans l'analyse des résultats. 3 participants sont dans un modèle participatif et sous-traitent leur séquençage à un laboratoire responsable. Ces laboratoires réalisent les étapes pré-analytiques et le post-analytiques uniquement.

Région	N
Région flamande	11
Région bruxelloise	3
Région wallonne	3
Total	17

Laboratoire	N
Anatomie pathologique	9
Biologie Clinique	7
Génétique humaine	1
Total	17

2.2. Aperçu des méthodes pour l'indication « Mélanome métastatique »

Il a été demandé de répondre au questionnaire pour l'indication « Mélanome métastatique ».

Q1. Quel génome de référence utilisez-vous pour l'analyse ?

Réponses	N
hg19/GRCh37	15
hg38/GRCh38	2

Q2. Quel séquenceur utilisez-vous pour les analyses NGS sur tumeurs solides (firme et plateforme)?

Réponses	N
Illumina --- MiSeq	5
Illumina --- NovaSeq 6000	4
Illumina --- NextSeq 550Dx	2
Illumina --- NovaSeq	2
ThermoFisher/Ion Torrent --- Ion S5	2
Illumina --- MiSeqDx	1
Illumina --- NextSeq 550	1

Q3. Quels panels de gènes sont utilisés pour les analyses NGS sur ADN pour les tumeurs solides (nom des kits commerciaux et/ou custom) ?

Réponses	N
Custom panel QIASeq, Qiagen	4
Custom panel, SeqCap, Roche	4
Custom panel, SeqCap EZ HyperCap, Roche	3
Custom panel, Ion AmpliSeq, ThermoFisher	2
Custom panel, KAPA HyperCap, Roche	2
Custom panel, TWIST, Biosciences	2
Custom panel, AmpliSeq, Illumina	1
Focus Ampliseq panel, Illumina	1
Oncomine focus assay, ThermoFisher	1
SOPHiA Solid Tumor Solutions, SOPHiA GENETICS	1

Q4. Quelle stratégie d'enrichissement est utilisée pour les analyses NGS sur ADN pour les tumeurs solides?

Réponses	N
Amplicon-based	8
Probe-based	9

Q5. Votre(vos) méthode(s) de séquençage est-elle single ou paired-end ?

Réponses	N
Paired-end	15
Single-end	2

Q6. Quelle est la longueur des reads générés par votre méthode ?

Réponses	N
74	1
100	1
120	1
150	10
151	2
Variable	2

Q7. Est-ce que votre méthode d'analyse utilise des UMI afin d'exclure les reads dupliqués?

Réponses	N
Non	12
Oui	5

Q8. Quels outils bio-informatiques sont utilisés pour l'analyse des données secondaires ? (alignement et variant calling)

Réponses	N
Open source/in house development	7
CLC Genomics Workbench, Qiagen	4
Ion Reporter Software, ThermoFisher/Ion Torrent	2
Local Run Manager, Illumina	2
Sophia DDM, Sophia Genetics	2
NextGENe Software, SoftGenetics	1
SeqNext, JSI medical systems	1

Remarques : Les outils bio-informatiques ont été utilisés en *open source* selon les combinaisons suivantes: 1/ BWA, GATK , Unified Genotyper, MuTect, 2/ BWA, samtools, GATK, 3/ BWA, VarDict

Q9. Quels outils bio-informatiques sont utilisés pour l'analyse des données tertiaires ? (annotation des variants, filtres additionnels,...)

Réponses	N
Alamut Visual, Sophia Genetics	5
analyse manuelle à partir de bases de données publiques	5
Open source/in house development	5
CLC Genomics Workbench, Qiagen	3
Variant Studio Software, Illumina	3
Analyse manuelle à partir de bases de données publiques	2
Sophia DDM, Sophia Genetics	2
Ion Reporter Software, ThermoFisher/Ion Torrent	1
QCI Interpret-Somatic Cancer, Qiagen	1
SeqNext, JSI medical systems	1

Remarques : Les outils bio-informatiques ont été utilisés en *open source* selon les combinaisons suivantes: 1/ Annovar, 2/ TransVar

Q10. Pour les SNV et les indels, quelle est la limite de détection validée pour la fréquence allélique du variant (VAF %) pour les tumeurs solides?

	2,5%	3%	4%	5%
SNV (Single nucleotide variants)	1	1	1	14
Indels	1	2	1	13

Q11. Pour les SNV et les indels, quel est le nombre minimal de reads mutés à une position donnée accepté par votre méthode d'analyse (minimum variant coverage)?

	3	5	10	13	15	25	150	300	350	500	600
SNV (Single nucleotide variants)	1	1	3	2	2	3	0	1	2	1	1
Indels	1	1	3	2	2	3	1	0	2	1	1

Q12. Pour les SNV et les indels, quel est le nombre de reads minimal accepté à une position donnée pour exclure la présence d'un variant?

	3	5	10	25	150	300	350	500	1000	N/A
SNV (Single nucleotide variants)	1	1	1	1	0	2	3	3	2	1
Indels	1	1	1	1	1	2	3	3	2	1

Q13. Quelles autres catégories de variants somatiques que les SNV et les indels sont détectées par votre méthode d'analyse NGS pour les tumeurs solides sur ADN? CNV, indels longs,... + lister les gènes concernés par catégorie de variants

Réponses	N
Aucun autre type de variants	8
Indels longs	7
CNV (Copy number variants)	3
Aberrations chromosomiques	1
LOH	1
MSI	1

Q14. Quels types d'échantillons sont séquencés par votre laboratoire pour la détection de variants somatiques?

Réponses	N
Tissu paraffiné	17
Liquide cytologique	6
ADN tumoral circulant	3
Tissu frais	1

Q15. Pour la recherche de variants somatiques sur les tumeurs solides réalisée en routine sur ADN, séquencez-vous un échantillon normal du même patient en parallèle de l'échantillon tumoral?

Réponses	N
Non	16
Oui	1

Q16. Pour les tissus paraffinés, avant de procéder à l'analyse NGS, un pathologiste évalue-t-il le contenu tumoral du prélèvement sur une lame Hématoxyline-Eosine (HE)?

Réponses	N
Oui	17

Q17. Votre laboratoire enrichit-il la population de cellules tumorales avant l'analyse NGS ?

Réponses	N
Oui, dissection manuelle à l'aide d'une lame HE préalablement marquée par un pathologiste	15
Dans certains cas, quand l'infiltration tumorale est insuffisante, dissection manuelle à l'aide d'une lame HE préalablement marquée par un pathologiste	2

Q18. Quel est le pourcentage de cellules néoplasiques minimal accepté dans le prélèvement pour pouvoir procéder à l'analyse NGS sur tumeurs solides ?

Réponses	N
>5%	2
>10%	14
>20%	1

Q19. Quelle est la quantité minimum d'ADN génomique requise par votre laboratoire pour réaliser l'analyse NGS sur tumeurs solides?

Réponses	N
0-10ng	5
11-50ng	4
51-100ng	7
101-200ng	1

Q20. Quelle est la méthode utilisée pour la quantification de l'ADN ?

Réponses	N
Qubit	15
Quantus	2
NanoDrop	1

Q21. Quelles sont les guidelines utilisées pour l'interprétation des variants somatiques?

Réponses	N
BELAC 2-405-NGS Rev 4-2023	17
Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists, Li et al., JMD, 2017, 19(1), (PMID: 27993330)	12
Standardization of Somatic Variant Classifications in Solid and Haematological Tumours by a Two-Level Approach of Biological and Clinical Classes: An Initiative of the Belgian ComPerMed Expert Panel. Froyen et al. Cancers, 2019 (PMID: 31888289)	11
ACMG-AMP: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, Richard et al., Genet Med, 2015, 17(5), (PMID: 25741868)	9

2.3. Aperçu des résultats

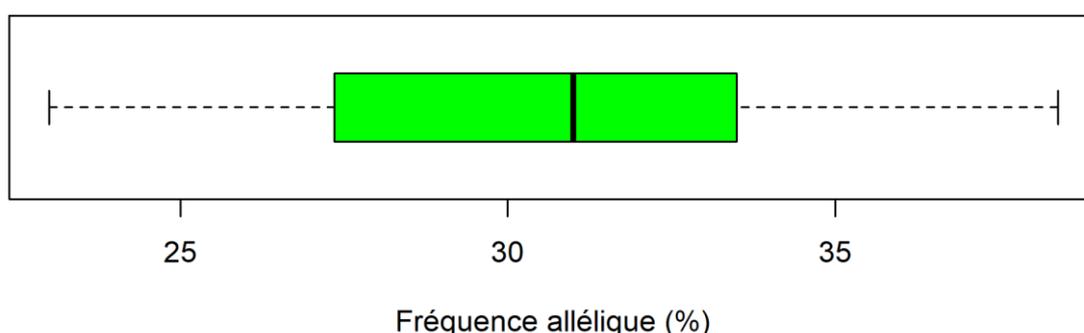
2.3.1. NGS-2024-1

Genre	F
Site anatomique de l'échantillon	FNA
Conditionnement de l'échantillon	Coupes FFPE
Type de la tumeur primaire, histologie et informations cliniques	Kyste pancréatique
Âge du patient	79

Consensus des variants à rapporter

GNAS NM_080425; c.2531G>A; p.(Arg844His)

GNAS NM_080425; c.2531G>A; p.(Arg844His)



Min	P25	Median	P75	Max	SD
23	27.68	31	33.25	38.4	4.13

GNAS NM_080425 c.2531G>A p.(Arg844His) (Fréquence allélique médiane: 31 %)	
Identification du variant	N
Oui	8
Oui, c.602G>A; p.(Arg201His)	6
Oui, 2531; 844	1
Oui, c.2531C>T; p.(His844Arg)	1
Non	1
Classification biologique	N
Pathogénique	16
Total	16
Classification clinique	N
Tier I	12
Tier II	3
Tier III	1
Total	16

Commentaires: Pour cet échantillon, la réponse attendue est l'identification du variant GNAS NM_080425; c.2531G>A; p.(Arg844His). 6 laboratoires ont rapporté à la place le variant c.602G>A; p.(Arg201His). Ces laboratoires ont utilisé une autre référence NM que celle spécifiée par la convention. Cette réponse a été considérée comme acceptable puisque le variant a été correctement identifié mais non recommandée puisque non conforme aux recommandations de la convention. Un laboratoire a rapporté le variant 2531; 844 et un autre laboratoire le variant c.2531C>T; p.(His844Arg). Ces 2 réponses ont été considérées comme non acceptables puisque les annotations protéiniques transmises sont incorrectes. Les annotations sont décrites correctement dans le VCF des laboratoires concernés. Il s'agit probablement d'une erreur de retranscription. Enfin, un laboratoire n'a pas rapporté ce variant en raison de l'absence de ce gène dans leur panel. Le panel utilisé par ce laboratoire n'est pas adapté à l'analyse des carcinomes du

pancréas selon les termes de la convention NGS. Concernant les classifications biologiques, le résultat attendu pour ce variant est la classification pathogénique. Concernant les classifications cliniques, le résultat attendu pour ce variant est la classification Tier I en raison du consensus des laboratoires. La classification Tier II est considérée comme acceptable car la distinction entre les classifications Tier I et Tier II n'est pas clairement définie lorsque le variant n'a pas d'implication thérapeutique. La classification Tier III est considérée comme non acceptable étant donné l'utilité diagnostique de ce variant.

Justificatif de la classification Tier	N
Diagnosis - Level A: Biomarkers included in professional guidelines as diagnostic for a specific type of tumor	7
Diagnosis - Level B: Biomarkers of diagnostic significance for a specific type of tumor based on well-powered studies with consensus from experts in the field	4
Diagnosis - Level C: Biomarkers of diagnostic significance based on the results of multiple small studies	3
Prognosis - Level A: Biomarkers included in professional guidelines as prognostic for a specific type of tumor	1
Prognosis - Level B: Biomarkers of prognostic significance for a specific type of tumor based on well-powered studies with consensus from experts in the field	1
Tier III: Not observed at a significant allele frequency in the general or specific subpopulation databases, or pan-cancer or tumor-specific variant databases; No convincing published evidence of cancer association	1

Informations types	Informations spécifiques reprises dans la conclusion générale par au moins 2 laboratoires pour le variant GNAS uniquement	Laboratoires
Conclusion diagnostic	Les variants GNAS sont récurrents dans les intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN)	12
	Les variants GNAS sont récurrents dans les tumeurs pancréatiques	2
	A mettre en corrélation avec les données morphologiques et immunologiques et avec d'autres mutations éventuellement présentes	4
Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie	La signification thérapeutique du variant GNAS est inconnue	3

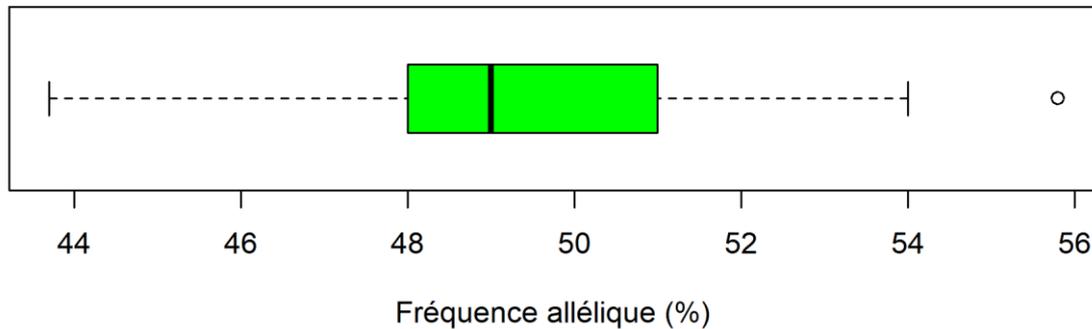
2.3.2. NGS-2024-2

Genre	F
Site anatomique de l'échantillon	Biopsie cutanée
Conditionnement de l'échantillon	Coupes FFPE
Type de la tumeur primaire, histologie et informations cliniques	Mélanome métastatique
Âge du patient	55

Consensus des variants à rapporter

NRAS NM_002524; c.38G>T; p.(Gly13Val)

NRAS NM_002524; c.38G>T; p.(Gly13Val)



Min	P25	Median	P75	Max	SD
43.7	48	49	51	55.8	2.22

NRAS NM_002524 c.38G>T p.(Gly13Val) (Fréquence allélique médiane: 49 %)	
Identification du variant	N
Oui	16
Oui, 38; 13	1
Non	0
Classification biologique	N
Pathogénique	17
Total	17
Classification clinique	N
Tier I	10
Tier II	7
Total	17

Commentaires: Pour cet échantillon, le consensus établi est l'identification du variant NRAS NM_002524; c.38G>T; p.(Gly13Val). Un laboratoire a rapporté le variant 38;13. Cette réponse a été considérée comme non acceptable puisque l'annotation protéinique transmise est incorrecte. L'annotation est décrite correctement dans le VCF du laboratoire concerné. Il s'agit probablement d'une erreur de retranscription. Concernant les classifications biologiques, le résultat attendu pour ce variant est la classification pathogénique. Les classifications cliniques, n'ont pas été évaluées par les experts en raison de l'absence de consensus des laboratoires pour ce variant.

Justificatif de la classification Tier	N
Therapeutic - Level C2: Biomarkers that serve as inclusion criteria for clinical trials	4
Diagnosis - Level A: Biomarkers included in professional guidelines as diagnostic for a specific type of tumor	3
Prognosis - Level B: Biomarkers of prognostic significance for a specific type of tumor based on well-powered studies with consensus from experts in the field	3
Diagnosis - Level C: Biomarkers of diagnostic significance based on the results of multiple small studies	2
Prognosis - Level A: Biomarkers included in professional guidelines as prognostic for a specific type of tumor	2
Therapeutic - Level A1: Biomarkers that predict response or resistance to FDA-approved therapies for a specific type of tumor	2
Diagnosis - Level B: Biomarkers of diagnostic significance for a specific type of tumor based on well-powered studies with consensus from experts in the field	1
Prognosis - Level C: Biomarkers of prognostic significance based on the results of multiple small studies	1
Therapeutic - Level A2: Biomarkers included in professional guidelines that predict response or resistance to therapies for a specific type of tumor	1
Therapeutic - Level C1: Biomarkers that predict response or resistance to therapies approved by the FDA or professional societies for a different type of tumor	1

Variants non évalués

BRAF NM_004333; c.1397G>C; p.(Gly466Ala)

<i>BRAF</i> NM_004333 c.1397G>C p.(Gly466Ala) (Fréquence allélique médiane: 47 %)	
Identification du variant	N
Oui	3
Oui, 1397; 466	1
Non	13
Classification biologique	N
Pathogénique	1
Probablement pathogénique	3
Total	4
Classification clinique	N
Tier I	2
Tier II	2
Total	4

Commentaires: Le variant *BRAF* NM_004333; c.1397G>C; p.(Gly466Ala) a été rapporté par 4 laboratoires. Ce variant est localisé dans l'exon 11 du gène *BRAF*, qui n'est pas inclus dans les régions requises de la convention NGS pour l'indication mélanome métastatique (exon 15 - codon 600 uniquement). Pour cette raison, le variant n'est pas évalué. Cependant, les experts recommandent de rapporter ce variant s'il est identifié dans la pratique clinique en raison de son intérêt thérapeutique potentiel. Les classifications biologiques et cliniques pour ce variant sont transmises à titre informatif.

Informations types	Informations spécifiques reprises dans la conclusion générale par au moins 2 laboratoires pour le variant <i>NRAS</i> uniquement	Laboratoires
Conclusion diagnostic	Les variants <i>NRAS</i> sont récurrents dans les mélanomes	7
Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie	Le variant <i>NRAS</i> est associé à un pronostic défavorable	8
	La signification pronostic du variant <i>NRAS</i> est inconnue	4
Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie	Aucune thérapie ciblée standard disponible pour le patient	9
Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie	Essais cliniques en cours sur la sensibilité des mélanomes mutés <i>NRAS</i> avec l'inhibiteur MEK (bimetinib) en monothérapie ou en combinaison avec l'inhibiteur CDK4-6	6
	Essais cliniques en cours pour une thérapie ciblée liée à la présence du variant <i>NRAS</i>	2

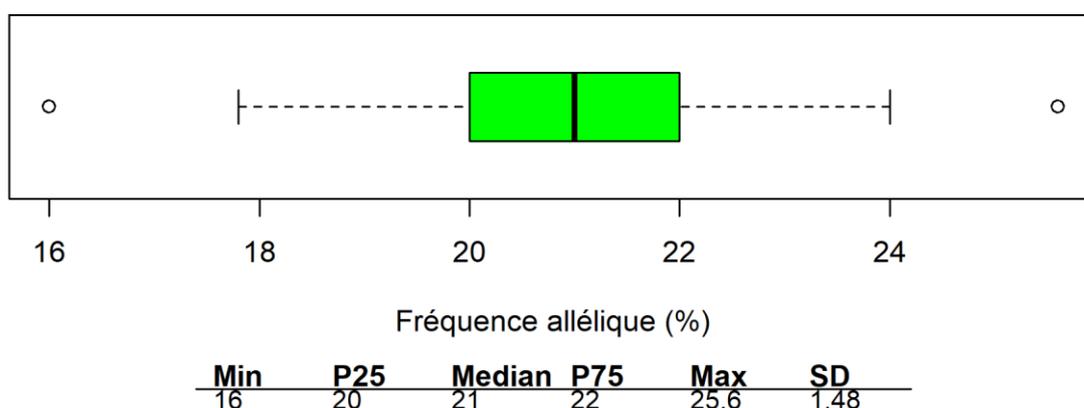
2.3.3. NGS-2024-3

Genre	H
Site anatomique de l'échantillon	Biopsie pulmonaire
Conditionnement de l'échantillon	Coupes FFPE
Type de la tumeur primaire, histologie et informations cliniques	Adénocarcinome pulmonaire
Âge du patient	76

Consensus des variants à rapporter

BRAF NM_004333; c.1799T>A; p.(Val600Glu)

BRAF NM_004333; c.1799T>A; p.(Val600Glu)



BRAF NM_004333 c.1799T>A p.(Val600Glu) (Fréquence allélique médiane: 21 %)	
Identification du variant	N
Oui	16
Oui, 1799; 600	1
Non	0
Classification biologique	N
Pathogénique	17
Total	17
Classification clinique	N
Tier I	16
Tier II	1
Total	17

Commentaires: Pour cet échantillon, le consensus établi est l'identification du variant *BRAF* NM_004333; c.1799T>A; p.(Val600Glu). Un laboratoire a rapporté le variant 1799;600. Cette réponse a été considérée comme non recommandée mais acceptable puisque l'annotation protéinique V600E est présente dans les conclusions rédigées par ce laboratoire. L'annotation est décrite correctement dans le VCF du laboratoire concerné. Il s'agit probablement d'une erreur de retranscription. Concernant les classifications biologiques, le résultat attendu pour ce variant est la classification pathogénique. Concernant les classifications cliniques, le résultat attendu pour ce variant est la classification Tier I. La classification Tier II est considérée comme non acceptable étant donné l'utilité thérapeutique élevée de ce variant.

Justificatif de la classification Tier		N
Therapeutic - Level A1: Biomarkers that predict response or resistance to FDA-approved therapies for a specific type of tumor		15
Therapeutic - Level A2: Biomarkers included in professional guidelines that predict response or resistance to therapies for a specific type of tumor		2
Prognosis - Level C: Biomarkers of prognostic significance based on the results of multiple small studies		1

Informations types	Informations spécifiques reprises dans la conclusion générale par au moins 2 laboratoires	Laboratoires
Conclusion diagnostic	Les variants <i>BRAF</i> sont récurrents dans les NSCLC	6
Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie	Le variant <i>BRAF</i> est associé à un pronostic défavorable	3
Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie	Variant <i>BRAF</i> prédictif d'une bonne réponse à une thérapie ciblée avec une combinaison d'inhibiteurs BRAF et MEK (dabrafenib/trametinib)	17

2.3.4. Taux de réussite des participants

Consensus des variants à rapporter

Taux de réussite basé sur le consensus des variants à rapporter*	N
3/3 (100%)	13
2/3 (66,67%)	3
1/3 (33,33%)	1
Taux de réussite total: 92,16% (47/51)	

*Les résultats «acceptables mais non recommandés» sont considérés comme réussis.

Dans l'échantillon NGS-2024-2, 4 laboratoires ont rapporté le variant *BRAF*, NM_004333; c.1397G>C; p.(Gly466Ala) et ce variant a été classé dans la catégorie des variants non évalués. Ce variant ne fait pas partie des régions requises par la convention NGS.

Consensus des variants à ne pas rapporter

Aucun variant n'a été rapporté par moins d'un tiers des participants et classé comme faux positif.

Classifications biologiques et cliniques

Taux de réussite des participants pour les classifications pour le consensus des variants à rapporter	N
Classifications biologiques	
2/2 of 3/3 (100%)	17
Taux de réussite total - classifications biologiques : 100%	
Classifications cliniques	
2/2 of 3/3 (100%)	15
2/3 (66,67%)	2
Taux de réussite total - classifications cliniques : 96% (48/50)	

En l'absence de consensus des laboratoires, les classifications cliniques de l'échantillons NGS-2024-2 n'ont pas été évaluées.

2.3.5. Analyse des régions de la convention NGS non couvertes par les panels

Echantillon	Nombre de laboratoires couvrant toutes les régions de la convention
NGS-2024-1 (kyste pancréatique)	16
NGS-2024-2 (Mélanome métastatique)	14
NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	9

L'analyse a été réalisée sur les BAM files transmis par les laboratoires, uniquement pour les régions requises par la convention NGS depuis le 1er janvier 2023 pour chaque indication évaluée lors de l'EEQ (voir Annexe 3.1. "Régions de la convention analysées"). Un seuil de 50 reads a été utilisé pour déterminer si la position était couverte ou non par le panel.

8 laboratoires utilisent des panels ne couvrant pas la totalité des régions exigées dans la convention NGS. Nous invitons les laboratoires à mettre à jour leurs panels d'analyse selon les exigences de la convention INAMI après chaque révision.

Laboratoire	Echantillon	Longueur en pb non couverte par le panel du laboratoire
1	NGS-2024-2 (Mélanome métastatique)	5
	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	367
2	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	524
3	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	1
4	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	214
5	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	376
6	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	187
7	NGS-2024-1 (kyste pancréatique)	133
	NGS-2024-2 (Mélanome métastatique)	2
	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	42
8	NGS-2024-2 (Mélanome métastatique)	278
	NGS-2024-3 (Adénocarcinome pulmonaire)	441

3. ANNEXE

3.1. Régions de la convention NGS analysées (Référence GRCh37)

Gene	Exon	Codon	Chr	Start	End	Conditions
<i>BRAF</i>	15	600	7	140453135	140453138	Lung carcinoma, Metastatic melanoma
<i>KRAS</i>	2	12	12	25398283	25398286	Lung carcinoma
<i>KRAS</i>	2	13	12	25398280	25398283	Lung carcinoma
<i>KRAS</i>	3	59	12	25380281	25380284	Lung carcinoma
<i>KRAS</i>	3	61	12	25380275	25380278	Lung carcinoma
<i>KRAS</i>	4	117	12	25378647	25378650	Lung carcinoma
<i>KRAS</i>	4	146	12	25378560	25378563	Lung carcinoma
<i>NRAS</i>	2	12	1	115258746	115258749	Metastatic melanoma
<i>NRAS</i>	2	13	1	115258743	115258746	Metastatic melanoma
<i>NRAS</i>	3	59	1	115256534	115256537	Metastatic melanoma
<i>NRAS</i>	3	61	1	115256528	115256531	Metastatic melanoma
<i>NRAS</i>	4	117	1	115252289	115252292	Metastatic melanoma
<i>NRAS</i>	4	146	1	115252202	115252205	Metastatic melanoma
<i>EGFR</i>	18	all	7	55241614	55241737	Lung carcinoma
<i>EGFR</i>	19	all	7	55242415	55242514	Lung carcinoma
<i>EGFR</i>	20	all	7	55248986	55249172	Lung carcinoma
<i>EGFR</i>	21	all	7	55259412	55259568	Lung carcinoma
<i>HER2</i>	20	all	17	37880979	37881165	Lung carcinoma
<i>KIT</i>	9	all	4	55592023	55592217	Metastatic melanoma
<i>KIT</i>	11	all	4	55593582	55593709	Metastatic melanoma
<i>KIT</i>	13	all	4	55594177	55594288	Metastatic melanoma
<i>KIT</i>	17	all	4	55599236	55599359	Metastatic melanoma
<i>KIT</i>	18	all	4	55602664	55602776	Metastatic melanoma
<i>GNAS</i>	8	all	20	57484405	57484479	Metastatic melanoma
<i>GNAS</i>	9	all	20	57484576	57484635	Metastatic melanoma
<i>TERT</i>	0	0	5	1295228	1295229	Metastatic melanoma
<i>TERT</i>	0	0	5	1295250	1295251	Metastatic melanoma
<i>ALK</i>	20	all	2	29446208	29446395	Lung carcinoma
<i>ALK</i>	21	all	2	29445383	29445474	Lung carcinoma
<i>ALK</i>	22	all	2	29445210	29445275	Lung carcinoma
<i>ALK</i>	23	all	2	29443572	29443702	Lung carcinoma
<i>ALK</i>	24	all	2	29436850	29436948	Lung carcinoma
<i>ALK</i>	25	all	2	29432652	29432745	Lung carcinoma

3.2. Aperçu des conclusions cliniques

Ces données ont été extraites à partir des réponses faites sur le site internet <https://eqatoolkit.sciensano.be/NGS/>. Afin de ne pas introduire d'erreurs de traduction, les conclusions ont été conservées dans la langue utilisée par les laboratoires.

3.2.1. NGS-2024-1

Aanwezigheid van GNAS en KRAS (Gly12Cys in dit staal) is indicatief voor een intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 9
Wordt niet gegeven als deel van onze standaard rapportering.	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 9
Zie diagnostische conclusie.	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 9
Zie diagnostische conclusie.	Effet combiné de variants ou de biomarqueurs (si applicable)	Lab 9
De biologische en klinische betekenis van de variant c.602G>A (p.(Arg201His)) is tot op heden niet gekend (Variants of Unknown Significance).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 16
Mutaties in het GNAS gen zijn recurrent in IPMN. Te correleren met andere eventueel aanwezige mutaties (KRAS, TP53, PTEN...), buiten de scope van deze EQC opdracht.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 3
Mutaties in het GNAS gen zijn gecorreleerd met een neoplastische pancreascyste.	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 3
Er zijn geen indicaties voor standaardtherapie voor deze pathologie.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 3
Er wordt een pathogene GNAS mutatie aangetroffen, c.602G>A, p.(Arg201His).	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 3
Te correleren met andere eventueel aanwezige mutaties (KRAS, TP53, PTEN...), buiten de scope van deze EQC opdracht.	Effet combiné de variants ou de biomarqueurs (si applicable)	Lab 3
Er worden geen varianten gedetecteerd in de overige onderzochte genen (met voldoende sequencingdata). De methode is enkel geoptimaliseerd om SNV's (basepaarsubstituties) en kleine inserties en deleties (indels) te detecteren. Voor volgende regio's werden onvoldoende sequencingdata verzameld: GNAS_ex3_pri; GNAS_ex1_sec; GNAS_ex1_pri; GNAS_ex2_sec; GNAS_ex2_pri; GNAS_ex4_pri; GNAS_ex5_pri; GNAS_ex8_pri; GNAS_ex7_pri; GNAS_ex10_pri; GNAS_ex9_pri; GNAS_ex12_pri; GNAS_ex11_pri; GNAS_ex13_pri	Autre	Lab 3
Varianten in het GNAS gen zijn recurrent in pancreastumoren. De predictieve/prognostische betekenis van de hotspotmutatie in GNAS is tot op heden onvoldoende gekend.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 10
Les mutations du gène GNAS sont décrites dans 41 à 75% des IPMN et dans 2 à 11% des adénocarcinomes pancréatiques. Son impact clinique est indéterminé. Patra, K.C. et al. Nat Cell Biol 20, 811-822 (2018) OMS Blue book	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 14
Les mutations du gène GNAS sont décrites dans 41 à 75% des IPMN et dans 2 à 11% des adénocarcinomes pancréatiques. Son impact clinique est indéterminé.	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 14

Patra, K.C. et al. Nat Cell Biol 20, 811-822 (2018) OMS Blue book		
La présence d'une mutation GNAS est décrite dans les kystes pancréatiques. Ce profil moléculaire correspond donc à cette suggestion clinique. Référence : J Pathol . 2014 Jul;233(3):217-27. doi: 10.1002/path.4344.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 17
La présence d'une mutation GNAS est décrite dans les kystes pancréatiques. Ce profil moléculaire correspond donc à cette suggestion clinique. Référence : J Pathol . 2014 Jul;233(3):217-27. doi: 10.1002/path.4344.	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 17
Er werd een GNAS (NM_000516.5(GNAS):c.602G>A (p.(Arg201His)) pathogene missense variant geïdentificeerd in exon 8. De aanwezigheid van een GNAS variant ter hoogte van codon 201 heeft mogelijk klinisch belang (tier II) . Deze worden frequent (66%) teruggevonden in IPMN's (PMID: 25796395, 32796935).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 15
Er werden geen andere (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in het GNAS gen.	Autre	Lab 15
De pathogene variant c.2531G>A p.(Arg844His) werd gevonden in het GNAS gen, exon 8. De detectie van deze variant in een pancreascyste laat toe om een diagnostische differentiatie te maken tussen intraductale papillaire muceuze neoplasma's (IPMNs) en muceuze cystische neoplasma's (MCNs) daar de gedetecteerde GNAS variant specifiek is voor IPMNs (PMID: 24938521).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 4
De pathogene variant c.2531G>A p.(Arg844His) werd gevonden in het GNAS gen, exon 8. Deze variant is in pancreascystes specifiek voor IPMNs. IPMNs hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van invasieve pancreas adenocarcinoma (PDAC) (PMID: 24938521, PMID: 35730473).	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 4
De pathogene variant c.2531G>A p.(Arg844His) werd gevonden in het GNAS gen, exon 8. Het therapeutische belang hiervan is niet gekend.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 4
De pathogene variant c.34G>T p.(Gly12Cys) werd gevonden in het KRAS gen, exon 2, samen met de pathogene variant c.2531G>A p.(Arg844His) in het GNAS gen, exon 8. In IPMNs die leiden tot de ontwikkeling van een PDAC komt in 90% van de gevallen een comutatie voor in het KRAS gen en het GNAS gen (PMID: 35730473)	Effet combiné de variants ou de biomarqueurs (si applicable)	Lab 4
De aanwezigheid van deze GNAS variant wijst op de aanwezigheid van een type IPMN mucineuze cyste [1,2]	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 5
Er werd een pathogene GNAS variant geïdentificeerd met significant klinisch belang (Tier I): GNAS c.2531G>A p.(Arg844His).	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 5
Referenties: [1] PMID: 25796395 [2] PMID: 27514845	Autre	Lab 5
De bevinding van een pathogene GNAS variant in pancreascyste vocht, is uitermate suggestief voor een branch type intraductal papillary mucinous neoplasm.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 6
De aanwezigheid van deze GNAS variant ondersteunt de aanwezigheid van een type IPMN mucineuze cyste [1,2]	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 7
Er werd een pathogene GNAS variant geïdentificeerd met een significant klinisch belang (Tier I) : GNAS c.2531G>A p.(Arg844His).	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 7
Referenties: [1] PMID: 25796395 [2] PMID: 27514845	Autre	Lab 7

GNAS p.(Arg201His) en KRAS p.(Gly12Cys) hotspot mutatie positief. GNAS variant voornamelijk beschreven bij IPMN (Hosoda W et al. GNAS mutation is a frequent event in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and associated adenocarcinomas. Virchows Arch 2015) Klinisch en histologisch te correleren.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 2
Geassocieerde therapeutische opties Afwijking Medicatie Gevoelig / Resistent OncoKB Level KRAS p.(Gly12Cys) Sotorasib Gevoelig 2 KRAS p.(Gly12Cys) Adagrasib Gevoelig 2	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 2
gerapporteerd volgens NM_000516	Autre	Lab 2
GNAS mutations limit the aggressiveness of pancreatic tumours, especially those harboring a KRAS mutation (In this case, presence of a Gly12Cys mutation).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 8
Argument en faveur d'une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse (TIPMP/IPMN). Les mutations GNAS sont presque exclusivement rencontrées dans les TIPMP (Singhi et al., Gut 2018; Peters et al., J Cancer Metastasis Treat 2021).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 12
Le gène GNAS ne figure pas encore dans notre panel. Un panel complémentaire ciblant ce gène doit être réalisé. Présence d'un variant pathogénique KRAS c.34G>T p.(Gly12Cyst) de fréquence allélique 35% d'impact clinique avéré (Tier 1A) prédictif de sensibilité à un inhibiteur spécifique KRAS G12C.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 11
non favorable. KRAS G12C mutation driver pour IMPN.	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 11
sensibilité à un inhibiteur spécifique KRAS G12C. approuvée par NCCN Pancreatic adenocarcinoma. Variant prédictif de sensibilité pour inhibiteur spécifique KRAS G12C. pour les non small cell lung cancer (NCCN, ASCO, ESMO, ...)	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 11
pour le KRAS G12C: études disponibles : NCT04589845 (phase 2), NCT04185883 (phase 1, 2), NCT04699188 (phase 2)	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 11
KRAS G12C mutation driver pour IMPN. et sensibilité à un inhibiteur spécifique KRAS G12C. approuvée par NCCN Pancreatic adenocarcinoma. Variant prédictif de sensibilité pour inhibiteur spécifique KRAS G12C. pour les non small cell lung cancer (NCCN, ASCO, ESMO, ...)	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 11
A corréler au statut mutationnel GNAS.	Effet combiné de variants ou de biomarqueurs (si applicable)	Lab 11
Er werd een GNAS mutatie type c.2531G>A;p.(Arg844His) (NM_080425) gedetecteerd, wat frequent gezien wordt in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) van de pancreas. GNAS mutaties worden slechts zeer zeldzaam gezien in pancreas adenocarcinoom. Een KRAS mutatie, welke voorkomt in 90 % van de pancreas adenocarcinomen werd niet gedetecteerd. Te correleren met het cyto-pathologisch onderzoek voor conclusieve diagnostiek.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 13
Aanwezigheid van de pathogene hotspotmutatie c. 2531G>A (p.(Arg844His)) in GNAS. Deze activerende mutatie ondersteunt de diagnose van intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). Te correleren met morfologische/immunologische gegevens.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 1

3.2.2. NGS-2024-2

De aanwezigheid van een NRAS mutatie is geassocieerd met een slechtere prognose.	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 9
In het algemeen responderen melanoom patiënten zonder een BRAF V600 mutatie niet op doelgerichte therapie met een combinatie van BRAF en MEK inhibitoren. Momenteel is geen geregistreerde doelgerichte therapie beschikbaar voor melanoom patiënten met een NRAS mutatie.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 9
Wordt niet meegedeeld als deel van onze standaard rapportering.	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 9
Zie 2/ en 3/	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 9
Een klasse 3 BRAF mutatie: RAS-afhankelijke en BRAF-heterodimerisatie-afhankelijke activatie van MEK.	Effet combiné de variants ou de biomarqueurs (si applicable)	Lab 9
De predictieve/prognostische betekenis van de mutatie c.38G>T(p.(Gly13Val)) in NRAS is tot op heden onvoldoende gekend maar wordt uitvoerig bestudeerd (Dummer et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 16
confer diagnostische conclusie	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 16
confer diagnostische conclusie	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 16
Er werden geen mutaties in de TERT promotor gedetecteerd. Er werd geen mutatie in BRAF V600 gedetecteerd. Wel aanwezigheid van een vermoedelijk pathogene variant BRAF_exon11 c.1397G>C (p.(Gly466Ala)) gedetecteerd (VAF 58%). Cave: Uitgebreide aanwezigheid van dropouts in meerdere genen, waardoor een vals negatief resultaat niet volledig kan worden uitgesloten. Aangezien ook BRAF exon 15 minder goed gesampled werd, kan eventueel indien mogelijk een nieuwe staalname worden overwogen.	Autre	Lab 16
De predictieve/prognostische betekenis van de mutatie c.38G>T, p.(Gly13Val) in NRAS is tot op heden onvoldoende gekend maar wordt uitvoerig bestudeerd (Dummer et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017).	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 3
Een mutatie predictief voor gevoeligheid aan BRAF-inhibitoren en de tyrosine kinase inhibitor imatinib kan NIET worden aangetoond.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 3
Er zijn aanmoedigende klinische data over de gevoeligheid van oncogene NRAS-gemuteerde melanomen behandeld met de MEK1/2 inhibitor binimetinib, als monotherapie of in combinatie met de CDK4/6 inhibitor ribociclib. Klinische studies in dit verband zijn lopende.	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 3
Er worden geen varianten gedetecteerd in de overige onderzochte genen (met voldoende sequencingdata). De methode is enkel geoptimaliseerd om SNV's (basepaarsubstituties) en kleine inserties en deleties (indels) te detecteren.	Autre	Lab 3
Varianten in het NRAS gen zijn recurrent in maligne melanomen.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 10

De predictieve/prognostische betekenis van de mutatie c.38G>T (p.(Gly13Val)) in NRAS is tot op heden onvoldoende gekend maar wordt uitvoerig bestudeerd (Dummer et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017).	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 10
Les mutations du gène NRAS sont décrites dans 15 à 20% des mélanomes. Des études cliniques ciblant les patients atteints d'un mélanome porteur de mutation du gène NRAS sont en cours d'investigation.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 14
Les mutations du gène NRAS sont décrites dans 15 à 20% des mélanomes. Des études cliniques ciblant les patients atteints d'un mélanome porteur de mutation du gène NRAS sont en cours d'investigation.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 14
Les mutations du gène NRAS sont décrites dans 15 à 20% des mélanomes. Des études cliniques ciblant les patients atteints d'un mélanome porteur de mutation du gène NRAS sont en cours d'investigation.	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 14
Les mutations du gène NRAS sont fréquentes dans les lésions mélanocytaires, y compris les mélanomes. Il n'existe actuellement aucune thérapie ciblée contre les mutations du gène NRAS.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 17
Le statut de mutation NRAS est un facteur prédictif indépendant d'une survie plus courte pour les patients avec un mélanome de stade IV. Référence : Cancer. Author manuscript; available in PMC 2013 Aug 15.	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 17
Les mutations du gène NRAS sont fréquentes dans les lésions mélanocytaires, y compris les mélanomes. Il n'existe actuellement aucune thérapie ciblée contre les mutations du gène NRAS.	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 17
Er werd een NRAS (NM_002524.4(NRAS):c.38G>T (p.(Gly13Val)) pathogene missense variant geïdentificeerd in exon 2. De aanwezigheid van dit type variant in melanoma heeft significant klinisch belang (tier I) en geeft in een minderheid van de patiënten een verhoogde sensitiviteit voor MEK inhibitoren (NCCN guidelines Cutaneous Melanoma v1.2024, PMID: 24895460, 23414587 en 29843107).	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 15
Er werd een BRAF (NM_004333.4(BRAF):c.1397G>C (p.(Gly466Ala)) vermoedelijk pathogene missense variant geïdentificeerd in exon 11. De aanwezigheid van deze G466A kinase-impaired BRAF variant heeft mogelijks klinisch belang (tier II) in melanoma. Een in vitro studie toont aan dat niet -V600 BRAF mutaties mogelijks geassocieerd zijn met gevoeligheid voor de combinatietherapie van trametinib (MEK inhibitor) en dabrafenib (BRAF inhibitor) (PMID: 28947956). Dit werd ook bevestigd in een klinische studie met melanoma patiënten (PMID: 31580757). Voor deze specifieke G466A variant wordt in een case studie van een renaal cel carcinoom aangetoond dat er een gevoeligheid is voor de combinatie van dabrafenib en trametinib (PMID: 33669326).	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 15
Er werden geen andere (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in de genen BRAF, KIT, NRAS en TERT (promoter regio).	Autre	Lab 15
Melanomas met de pathogene variant c.38G>T p.(Gly13Val) in het NRAS gen, exon 2, zijn agressief en worden geassocieerd met een slechtere prognose (NCCN Guidelines Version 1.2024).	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 4
De pathogene variant c.38G>T p.(Gly13Val) in het NRAS gen exon 2 wordt geassocieerd met een gelimiteerde efficiëntie/gevoeligheid voor MEK-inhibitoren. Eerstelijns therapie zoals aanbevolen bij WT melanoma (ICI) krijgt daarom de voorkeurs therapie (Compermed Workflow Melanoma 10_2023, PMID: 28860801).	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 4
De vermoedelijk pathogene variant c.1397G>C p.(Gly466Ala) werd gevonden in het BRAF gen exon 11. Bij BRAF non-V600 is er geen aangetoonde respons op MEK- en/of BRAF inhibitoren (NCCN Guidelines Version 1.2024).	Autre	Lab 4
NRAS mutaties komen voor in 5% - 20% van de gevallen van melanoma en zijn geassocieerd met een mindere prognose [1].	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 5

Door de afwezigheid van de BRAF V600 mutatie is er geen indicatie voor een behandeling met een BRAF inhibitor [1].	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 5
Er werden geen (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in BRAF exon 15, KIT en TERT promotor. Er werd wel een pathogene NRAS mutatie geïdentificeerd met significant klinische belang (Tier I): NRAS c.38G>T p.(Gly13Val).	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 5
Referenties; [1] NCCN Guidelines Melanoma: cutaneous Version 1.2024	Autre	Lab 5
Voor gemetastaseerd maligne melanoma met een BRAF klasse III variant, kan behandeling met de combinatie van een MEK inhibitor (trametinib) met een BRAF inhibitor (dabrafenib) overwogen worden.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 6
Voor gemetastaseerd maligne melanoma met een NRAS pathogene variant kan behandeling met een MEK inhibitor (binimetinib) overwogen worden, al dan niet in combinatie met de CDK4/6 inhibitor ribociclib.	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 6
NRAS mutaties komen voor in 5% - 20% van de gevallen van melanoma en zijn geassocieerd met een mindere prognose [1].	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 7
Geen indicatie voor therapie met anti-BRAF inhibitoren gelinkt aan de afwezigheid van een BRAF variant [1].	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 7
Er werden geen (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in BRAF exon 15, KIT en TERT promotor. Er werd wel een pathogene NRAS c.38G>T p.(Gly13Val) variant gedetecteerd. NRAS mutaties hebben een significant klinische belang (Tier I) in melanoma.	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 7
Referenties; [1] NCCN Guidelines Melanoma: cutaneous Version 1.2024	Autre	Lab 7
NRAS G13V mutatie gedetecteerd in maligne melanoom. NRAS mutatie bij maligne melanoom is onderwerp van klinische studies ivk selectieve MEK inhibitie (in combinatie met CDK4/6 inhibitoren, immuuntherapie, ...) (Kirchberger MC et al. MEK inhibition may increase survival of NRAS-mutated melanoma patients treated with checkpoint blockade: Results of a retrospective multicentre analysis of 364 patients. Eur J Cancer 2018).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 2
Melanoma with NRAS mutation are a more aggressive entity with poorer outcome	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 8
Les mutations de NRAS sont rencontrées dans environ 15% des mélanomes cutanés (Eriksson H. et al., Br J Dermatol 2015) et sont très rarement rencontrées simultanément avec d'autres mutations actionnables.	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 12
Les mutations de NRAS sont associées à un mauvais pronostic (Devitt B. et al., Pigment Cell Melanoma Res 2011)..	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 12
Les mélanomes mutés NRAS sont traités en première ligne comme les mélanomes WT, par immunothérapie (Guidelines NCCN, ESMO).	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 12
Certains patients porteurs d'une mutation de NRAS montrent une réponse à un traitement à base de binimetinib (inhibiteur de MEK) en deuxième ligne après progression (Etude NEMO, Dummer et al., Lancer Oncol 2017)	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 12

Le gène TERT n'a pas été testé par notre panel car non inclus. Un panel supplémentaire doit être réalisé. Pas de variant pathogénique ou probablement pathogénique détecté dans le gène KIT. Présence d'un variant pathogénique NRAS c.38G>T p.(Gly13Val) de fréquence allélique 50% d'impact clinique avéré (Tier 1A)	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 11
défavorable pour le variant NRAS (selon NCCN) (Evidence 1A) défavorable pour le variant BRAF (selon études cliniques) (Evidence 2D)	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 11
variant BRAF G466A sont prédictifs de résistance aux inhibiteurs de la voie BRAF utilisés en monothérapie tel que le vemurafenib et doivent être traités de préférence en combinaison avec les anti-MEK associés et le variant NRAS également prédictif de sensibilité à la combinaison anti-BRAF et anti MEK.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 11
multitude d'études cliniques disponibles faisant usage d'inhibiteurs de la voie d'action MAP kinase.	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 11
Les variants BRAF non V600 tels que BRAF G466A sont prédictifs de résistance aux inhibiteurs de la voie BRAF utilisés en monothérapie tel que le vemurafenib et doivent être traités de préférence en combinaison avec les anti-MEK associés. La présence du variant NRAS G13V est également prédictive de sensibilité à la combinaison anti-BRAF et anti MEK. Cependant Le choix thérapeutique par rapport à une immunothérapie et par rapport aux-anti BRAF doit être discuté en COM.	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 11
Les variants BRAF non V600 tels que BRAF G466A sont prédictifs de résistance aux inhibiteurs de la voie BRAF utilisés en monothérapie tel que le vemurafenib et doivent être traités de préférence en combinaison avec les anti-MEK associés. La présence du variant NRAS G13V est également prédictive de sensibilité à la combinaison anti-BRAF et anti MEK. Cependant Le choix thérapeutique par rapport à une immunothérapie et par rapport aux-anti BRAF doit être discuté en COM.	Effet combiné de variants ou de biomarqueurs (si applicable)	Lab 11
Er werd GEEN BRAF mutatie gedetecteerd. Dit resultaat is voor melanomen predictief voor een gebrek aan respons op BRAF-inhibitoren. Er werd wel een NRAS mutatie type c.38G>T;p.(Gly13Val) (NM_002524) gedetecteerd, wat kan passen bij de diagnose van een maligne melanoom. Inhibitie van de RAS-gemedieerde signaal transductie pathways (RAF/MAPK en PI3K/AKT) is onderwerp van klinische trials (MEK-inhibitoren, PI3K-inhibitoren).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 13
Variante in het NRAS gen zijn recurrent in melanoma	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 1
Een mutatie predictief voor gevoeligheid aan BRAF-inhibitoren en de tyrosine kinase inhibitor imatinib kan NIET worden aangetoond. De predictieve/prognostische betekenis van de mutatie c.38G>T p.(Gly13Val) in NRAS is tot op heden onvoldoende gekend maar wordt uitvoerig bestudeerd (Dummer et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017).	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 1
De predictieve/prognostische betekenis van de mutatie c.38G>T p.(Gly13Val) in NRAS is tot op heden onvoldoende gekend maar wordt uitvoerig bestudeerd (Dummer et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017).	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 1
Er worden geen varianten gedetecteerd in de overige onderzochte genen (met voldoende sequencingdata). De methode is enkel geoptimaliseerd om SNV's (basepaarsubstituties) en kleine inserties en deleties (indels) te detecteren.	Autre	Lab 1

3.2.3. NGS-2024-3

Een BRAF V600 mutatie in NSCLC is geassocieerd met een ongunstige prognose.	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 9
NSCLC patiënten met een BRAF V600 mutatie komen mogelijk in aanmerking voor doelgerichte behandeling met een combinatie van BRAF en MEK inhibitoren.	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 9
Wordt niet meegedeeld als deel van onze standaard rapportering.	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 9
Zie 2/ en 3/	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 9
De mutatie c.1799T>A (p.(Val600Glu)) in BRAF is recurrent in NSCLC en kan in aanmerking komen voor doelgerichte therapie met een combinatie van BRAF- en MEK-inhibitoren (dabrafenib/trametinib) (Planchard et al. Lancet Oncology 2016;17:984-993).	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 16
Confer supra	Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 16
Confer supra	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 16
Confer supra	Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 16
Cave: Uitgebreide aanwezigheid van dropouts in meerdere genen, waardoor een vals negatief resultaat niet volledig kan worden uitgesloten.	Autre	Lab 16
De mutatie (p.(Val600)) in BRAF is recurrent in NSCLC en kan in aanmerking komen voor doelgerichte therapie met een combinatie van BRAF- en MEK-inhibitoren (dabrafenib/trametinib) (Planchard et al. Lancet Oncology 2016;17:984-993).	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 3
Er worden geen varianten gedetecteerd in de overige onderzochte genen (met voldoende sequencingdata). De methode is enkel geoptimaliseerd om SNV's (basepaarsubstituties) en kleine inserties en deleties (indels) te detecteren.	Autre	Lab 3
De mutatie (p.(Val600Glu, p.(V600E)) in BRAF is recurrent in NSCLC en kan in aanmerking komen voor doelgerichte therapie met een combinatie van BRAF- en MEK-inhibitoren (dabrafenib/trametinib) (Planchard et al. Lancet Oncology 2016;17:984-993).	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 10
Les mutations du gène BRAF sont décrites dans 1 à 4% des NSCLC. La mutation V600E représente environ 50% des mutations du gène BRAF. La FDA a récemment approuvé l'utilisation du Dabrafenib en combinaison avec le Trametinib pour les patients avec un carcinome pulmonaire non à petites cellules avec une mutation V600E du gène BRAF. https://www.fda.gov/ www.cbioportal.org www.oncokb.org	Conclusion diagnostic (si applicable)	Lab 14

<p>Les mutations du gène BRAF sont décrites dans 1 à 4% des NSCLC. La mutation V600E représente environ 50% des mutations du gène BRAF.</p> <p>La FDA a récemment approuvé l'utilisation du Dabrafenib en combinaison avec le Trametinib pour les patients avec un carcinome pulmonaire non à petites cellules avec une mutation V600E du gène BRAF.</p> <p>https://www.fda.gov/ www.cbioportal.org www.oncokb.org</p>	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 14
<p>La mutation BRAF V600 a été décrite dans des carcinomes pulmonaires non à petites cellules. Les patients présentant cette mutation peuvent être traités avec des inhibiteurs de BRAF combinés avec des inhibiteurs MEK.</p> <p>Réf : Transl Lung Cancer Res. 2019 Dec;8(6):1119-1124. doi: 10.21037/tlcr.2019.10.22.</p>	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 17
<p>La mutation BRAF V600 a été décrite dans des carcinomes pulmonaires non à petites cellules. Les patients présentant cette mutation peuvent être traités avec des inhibiteurs de BRAF combinés avec des inhibiteurs MEK.</p> <p>Réf : Transl Lung Cancer Res. 2019 Dec;8(6):1119-1124. doi: 10.21037/tlcr.2019.10.22.</p>	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 17
<p>Er werd een BRAF (NM_004333.4(BRAF):c.1799T>A (p.(Val600Glu)) pathogene missense variant geïdentificeerd in exon 15.</p> <p>De aanwezigheid van deze specifieke variant in longadenocarcinoma heeft significant klinisch belang (tier I) gezien deze in het algemeen een verhoogde sensitiviteit geeft voor de combinatie van BRAF en MEK inhibitoren (dabrafenib en trametinib) (NCCN guidelines NSCLC v2.2024, PMID: 28919011).</p>	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 15
<p>Er werden geen andere (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in de genen BRAF, EGFR, KRAS, MET, HER2 en ALK.</p>	Autre	Lab 15
<p>De pathogene variant c.1799T>A p.(Val600Glu) werd gevonden in het BRAF gen exon 15 dat wordt geassocieerd met een gevoeligheid voor de combinatietherapie met BRAF-inhibitoren en MEK-inhibitoren in NSCLC (NCT01336634, PMID: 27283860, PMID: 28919011; NCCN 5.2022).</p>	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 4
<p>De BRAF V600E mutatie wijst op verhoogde gevoeligheid voor een behandeling met een BRAF-inhibitor in combinatie met een MEK-inhibitor [1].</p>	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 5
<p>Er werd een pathogene BRAF mutatie geïdentificeerd met significant klinisch belang (Tier I): BRAF c.1799T>A p.(Val600Glu).</p>	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 5
<p>Referenties: [1] NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2024</p>	Autre	Lab 5
<p>Gezien de bevinding van een BRAF V600E pathogene variant in een niet-kleincellig longcarcinooma, komt de patiënt in aanmerking voor behandeling met een RAF-inhibitor gecombineerd met een MEK-inhibitor (dabrafenib/trametinib).</p>	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 6
<p>De BRAF V600E mutatie wijst op een verhoogde gevoeligheid voor een behandeling met een BRAF-inhibitor in combinatie met een MEK-inhibitor [1].</p>	Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)	Lab 7
<p>Er werd een pathogene BRAF mutatie geïdentificeerd: BRAF c.1799T>A p.(Val600Glu). Deze variant heeft een significant klinisch belang (Tier I)</p>	Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)	Lab 7
<p>Referenties: [1] NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2024</p>	Autre	Lab 7

<p>EGFR mutatie negatief. Geen indicatie voor anti-EGFR TKI behandeling bij longtumoren (Rosell R et al. 2012 Lancet Oncology).</p> <p>BRAF V600E mutatie positief. BRAF V600 mutatie in NSCLC indicatief voor combinatie inhibitie met een BRAF inhibitor en MEK1/2 inhibitor (Hyman et al., 2015).</p> <p>Geassocieerde therapeutische opties Afwijking Medicatie Gevoelig / Resistent OncoKB Level BRAF p.(Val600Glu) Dabrafenib + Trametinib Gevoelig 1 BRAF p.(Val600Glu) Encorafenib + Binimetinib Gevoelig 1</p>	<p>Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)</p>	<p>Lab 2</p>
<p>Braf-mutated adenocarcinoma are characterized with a negative pronostic factor. However such tumours can be treated with BRAF/MEK inhibitors.</p>	<p>Conclusion diagnostic (si applicable)</p>	<p>Lab 8</p>
<p>Une étude clinique incluant des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire porteur d'une V600E de BRAF a montré une réponse positive à un traitement combinant un inhibiteur de MAPK et un inhibiteur de MEK (Planchard et al. , JCO 2017). La thérapie combinée dabrafenib/trametinib est approuvée par l'EMA pour cette indication.</p>	<p>Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)</p>	<p>Lab 12</p>
<p>Pas de variants pathogénique ou probablement pathogénique dans les gènes KRAS,, ALK et HER 2 à une fréquence allélique > ou = à 5%. Présence d'un variant pathogénique d'impact clinique avéré (Tier 1A) BRAF c.1799T>A p.(Val600Glu) de fréquence allélique 16%. Les variants BRAF V600E sont prédictifs de sensibilité aux inhibiteurs de la voie BRAF de recommandé en combinaison avec les anti-MEK associés. La recherche de gène de fusion et plus particulièrement du saut d'exon 14 du gène MET par panel RNAseq n'a pas été possible en raison de l'épuisement du matériel.</p>	<p>Conclusion diagnostic (si applicable)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>pronostic défavorable</p>	<p>Informations pronostiques pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>Les variants BRAF V600E sont prédictifs de sensibilité aux inhibiteurs de la voie BRAF de recommandé en combinaison avec les anti-MEK associés. Le choix thérapeutique par rapport à une immunothérapie en première ligne est à évaluer car les variants TP53 sont décrits comme potentiellement prédictifs de résistance aux check point inhibiteurs et aux anti-BRAF en monothérapie.</p>	<p>Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>non applicable</p>	<p>Études cliniques bien étayées ou en cours pour cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>Présence également d'un variant variant pathogénique d'impact clinique indéterminé TP53 c.97-1G>A entraînant la troncation de la protéine TP53 et de fréquence allélique de 22%. Le choix thérapeutique par rapport à une immunothérapie en première ligne est à évaluer car les variants TP53 sont décrits comme potentiellement prédictifs de résistance aux check point inhibiteurs et aux anti-BRAF en monothérapie.</p> <p>Cas à discuter en COM.</p>	<p>Informations sur les gènes / variants identifiés présentant un intérêt clinique (si applicable)</p>	<p>Lab 11</p>

<p>Présence également d'un variant variant pathogénique d'impact clinique indéterminé TP53 c.97-1G>A entraînant la troncation de la protéine TP53 et de fréquence allélique de 22%. Le choix thérapeutique par rapport à une immunothérapie en première ligne est à évaluer car les variants TP53 sont décrits comme potentiellement prédictifs de résistance aux check point inhibiteurs et aux anti-BRAF en monothérapie.</p> <p>Cas à discuter en COM</p>	<p>Effet combiné de variants ou de biomarqueurs (si applicable)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>Er werd GEEN activerende EGFR mutatie gedetecteerd. Dit resultaat is voor longcarcinomen predictief voor een gebrek aan respons op anti-EGFR TKI.</p> <p>Er werd GEEN KRAS G12C gedetecteerd, waardoor geen indicatie voor therapie met KRAS G12C inhibitoren.</p> <p>Er werd wel een BRAF c.1799T>A; p.(Val600Glu) (V600E) (NM_004333) mutatie gedetecteerd. Dit resultaat is in longcarcinomen predictief voor een goede respons op de combinatie dabrafenib/trametinib.</p>	<p>Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)</p>	<p>Lab 13</p>
<p>Varianten in het BRAF gen zijn recurrent in long adenocarcinoma.</p>	<p>Conclusion diagnostic (si applicable)</p>	<p>Lab 1</p>
<p>De mutatie c.1799T>A (p.(Val600Glu) of V600E) in BRAF is recurrent in NSCLC en kan in aanmerking komen voor doelgerichte therapie met een combinatie van BRAF- en MEK-inhibitoren (dabrafenib/trametinib) (Planchard et al. Lancet Oncology 2016;17:984-993).</p>	<p>Indication ou absence d'indication pour le traitement standard de cette pathologie ou pour une autre pathologie (si applicable)</p>	<p>Lab 1</p>
<p>Er worden geen varianten gedetecteerd in de overige onderzochte genen (met voldoende sequencingdata). De methode is enkel geoptimaliseerd om SNV's (basepaarssubstituties) en kleine inserties en deleties (indels) te detecteren.</p>	<p>Autre</p>	<p>Lab 1</p>

3.3. Interprétation du rapport individuel

En plus de ce rapport global, vous avez également reçu un rapport individuel. Ci-dessous vous trouverez des informations qui peuvent aider à interpréter ce rapport. La position de vos résultats quantitatifs est donnée en comparaison avec tous les résultats de tous les participants et toutes méthodes confondues.

Les informations suivantes sont reprises:

2. Votre résultat (R)
3. La médiane (MAF):
la valeur centrale des résultats fournis par tous les laboratoires, toutes méthodes confondues.
4. L'écart-type global (SD):
mesure de la dispersion des résultats fournis par tous les laboratoires et toutes méthodes confondues.
- 1) Le score Z:
la différence entre votre résultat et la médiane (exprimée en unités d'écart type):
 $Z = (R - MAF) / SD$.
Votre résultat est cité si $|Z| > 3$.
- 2) L'interprétation graphique de la position de votre résultat (R) en comparaison avec tous les résultats de tous les participants, basée sur la méthode de Tukey, pour chaque paramètre et pour chaque échantillon analysé.

Ces paramètres vous donnent une indication approximative de la position de votre résultat (R) par rapport aux médianes (MAF).

Vous pouvez trouver plus de détails dans les brochures qui sont disponibles sur notre site web à l'adresse suivante:

<https://www.sciensano.be/fr/evaluation-externe-de-la-qualite/sante-clinique-eeq-biologie-clinique>

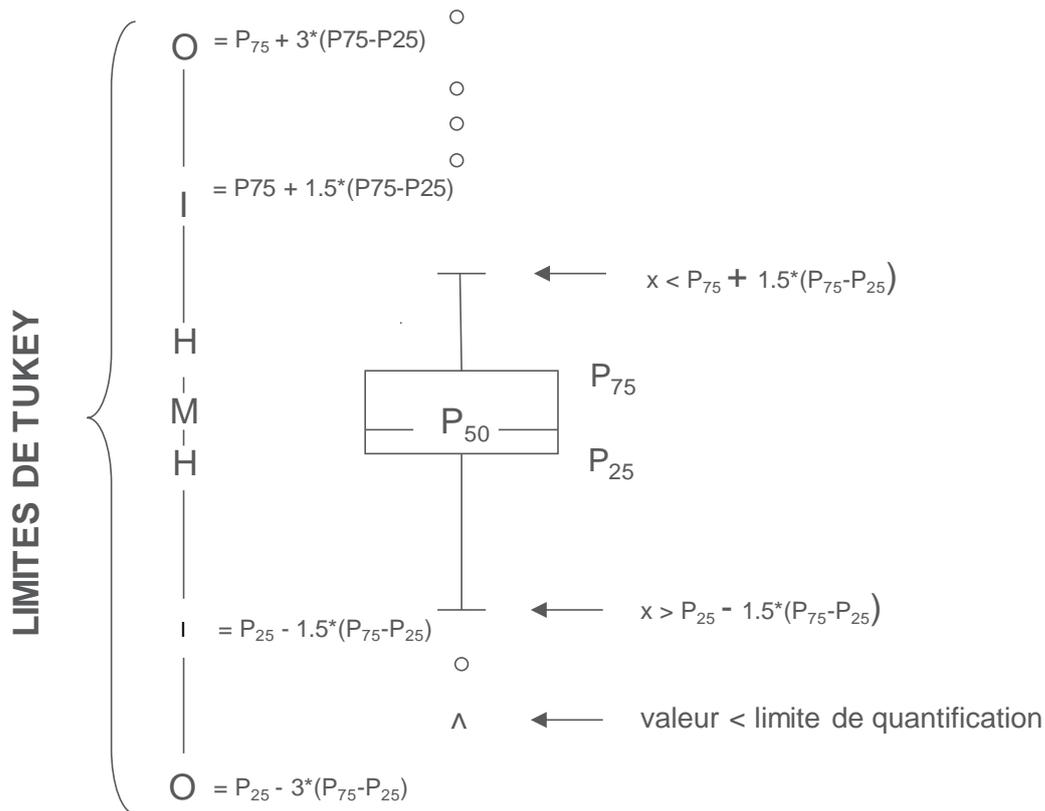
- Brochure d'information générale EEQ
- Méthodes statistiques appliquées à l'EEQ
- Traitement des valeurs censurées

Représentation graphique

A côté des tableaux de résultats, une représentation graphique en "boîte à moustaches" est parfois ajoutée.

Elle reprend les éléments suivants:

- un rectangle qui va du percentile 25 (P_{25}) au percentile 75 (P_{75})
- une ligne centrale représente la médiane des résultats (P_{50})
- une ligne inférieure qui représente la plus petite valeur $x > P_{25} - 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- une ligne supérieure qui représente la plus grande valeur $x < P_{75} + 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- tous les points en dehors de cet intervalle sont représentés par un rond.



Limites correspondantes en cas de distribution normale

FIN

© Sciensano, Bruxelles 2024.

Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de Sciensano. Les résultats individuels des laboratoires sont confidentiels. Ils ne sont transmis par Sciensano ni à des tiers, ni aux membres de la Commission, des comités d'experts ou du groupe de travail EEQ.