

**BIOLOGISCHE GEZONDHEIDSRISICO's  
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

***AD HOC* EXPERTENCOMITE**

**GLOBAL RAPPORT**  
**Next Generation Sequencing (NGS)**

**Vaste tumoren-DNA**

**2024-1**

**Sciensano/NGS EKE/17-NL**

Biologische gezondheidsrisico's  
Kwaliteit van laboratoria  
J. Wytsmanstraat, 14  
1050 Brussel | België

[www.sciensano.be](http://www.sciensano.be)

**AD HOC EXPERTENCOMITE**

<b>Sciensano</b>					
Secretariaat		TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
		e-mail:	<a href="mailto:QL_secretariat@sciensano.be">QL_secretariat@sciensano.be</a>		
Aline Antoniou	Enquêtecoördinator	TEL:	02/642.55.27		
		e-mail:	<a href="mailto:Aline.Antoniou@sciensano.be">Aline.Antoniou@sciensano.be</a>		
Nicolas Loucheu	Bio-informatica analyse				
Mohamed Rida Soumali	Statistische analyse				
Vanessa Ghislain	Vervanger enquêtecoördinator	TEL:	02/642.52.08		
		e-mail:	<a href="mailto:Vanessa.Ghislain@sciensano.be">Vanessa.Ghislain@sciensano.be</a>		
<b>Experten</b>	<b>Instelling</b>				
Patrick Pauwels	UZ Antwerp				
Brigitte Maes	Jessa Hospital Hasselt				
Freya Vaeyens	VUB				
Jacques Van Huysse	AZ Sint-Jan Brugge				
Pascal Vannuffel	IPG				

De voorlopige versies van dit rapport werden voorgelegd aan de experts op: 19/04/2024.

Dit rapport werd besproken in de vergadering van het *ad hoc* expertencomité van: 17/05/2024.

**Verantwoordelijkheden:**

Het *ad hoc* expertencomité werd voor advies geraadpleegd over de inhoud van het globaal rapport, de interpretatie van de resultaten, de evaluatiecriteria en de organisatie van de volgende evaluaties. De verantwoordelijkheid voor de selectie van de gebruikte stalen en het definitieve ontwerp van de studie wordt door de dienst Kwaliteit van laboratoria van Sciensano genomen.

**Autorisatie van het rapport :** door Aline Antoniou, enquêtecoördinator

**Publicatiedatum: 10/06/2024**

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:  
<https://www.sciensano.be/nl/kwaliteit-van-laboratoria>

# INHOUDSTAFEL

<b>1. INLEIDING</b> .....	<b>4</b>
1.1. Doel van de EKE – vaste tumoren.....	4
1.2. Uitbestede activiteit .....	4
1.3. Materiaal.....	4
1.4. Vraag.....	4
1.5. Evaluatiecriteria .....	6
<b>2. RESULTATEN</b> .....	<b>7</b>
2.1. Overzicht van de deelnemers.....	7
2.2. Overzicht van de methoden voor de indicatie ‘Gemetastaseerd melanoom’ .....	7
2.3. Overzicht van de resultaten.....	11
2.3.1. NGS-2024-1 .....	11
2.3.2. NGS-2024-2 .....	13
2.3.3. NGS-2024-3.....	16
2.3.4. Slaagpercentage van de deelnemers.....	18
2.3.5. Analyse van regio's van de NGS overeenkomst die niet door de panels worden gedekt.....	19
<b>3. BIJLAGE</b> .....	<b>20</b>
3.1. Regio's van de NGS overeenkomst geanalyseerd .....	20
3.2. Overzicht van de klinische conclusies .....	21
3.2.1. NGS-2024-1 .....	21
3.2.2. NGS-2024-2 .....	24
3.2.3. NGS-2024-3.....	28
3.3. Interpretatie van het individueel rapport .....	32

## 1. INLEIDING

De organisatie van EKE maakt deel uit van het nationale proefproject voor de invoering van de NGS-technologie in onze gezondheidszorg, dat begon in januari 2016. Alle informatie over het NGS-proefproject is te vinden in het NGS Roadbook:

[https://www.compermed.be/docs/Roadbook%20PersMed%20NGS%20NL\\_0.pdf](https://www.compermed.be/docs/Roadbook%20PersMed%20NGS%20NL_0.pdf)

### 1.1. Doel van de EKE – vaste tumoren

Deze EKE heeft als doel de stand van zaken na te gaan betreffende de wijze waarop somatische varianten in de vaste tumoren worden gedetecteerd, geselecteerd en gerapporteerd in het patiënten rapport.

### 1.2. Uitbestede activiteit

De tumorstalen werden geleverd door de firma Discovery Life Science.

### 1.3. Materiaal

Het materiaal voor deze studie bestond uit:

- 3 tubes met 2 FFPE coupes van 10 µm dikte afkomstig van 3 verschillende stalen met de volgende referentie: NGS-2024-1, NGS-2024-2 en NGS-2024-3.

Het jaar waarin de stalen werden gefixeerd en ingebed is 2021. De coupes werden gemaakt een maand voordat de FFPE slides naar de deelnemers werden verstuurd. Er werden stabiliteitstesten uitgevoerd en deze garanderen de stabiliteit van de FFPE slides gedurende ten minste 3 maanden.

De coupes werden serieel verdeeld in de tubes van de deelnemers. De eerste en laatste coupe van het blokje werden door de firma Discovery Life Science gebruikt voor een HE kleuring, teneinde het tumorpercentage en de homogeniteit van de tumor te beoordelen.

Tumorpercentage aan het begin en einde van de stalen:

NGS-2024-1 : 70%

NGS-2024-2 : 70-80%

NGS-2024-3 : 60-80%

### 1.4. Vraag

De stalen moesten geanalyseerd worden volgens de in het laboratorium geldende procedures voor de volgende maligniteiten:

NGS-2024-1: Pancreascyste

NGS-2024-2: Gemetastaseerd melanoom

NGS-2024-3: Long adenocarcinoom

Voor elk staal werd er gevraagd om alle varianten die volgens de geldende procedures van het laboratorium zouden worden gerapporteerd in het klinisch rapport van de patiënt, door te geven, maar enkel voor die regio's die zijn beschreven in de NGS overeenkomst en volgens de ComPerMed workflows (dus niet de andere eventueel geïdentificeerde varianten) :

<https://www.inami.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen/laboratoria/Paginas/oncologie-terugbetaling-moleculair-biologische-ngs.aspx>

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

staal	Klinische context	genen
NGS-2024-1	Pancreascyste, FNA, coupes FFPE, V/79	<i>GNAS</i> (exon 8, exon 9)
NGS-2024-2	Gemetastaseerd melanoom, huidbiopsie, coupes FFPE, V/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> promotor (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))
NGS-2024-3	Long adenocarcinoom, longbiopsie, coupes FFPE, M/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)

Er werd ook gevraagd om de aanbevelingen van ComPerMed en van MolecularDiagnostics.be over de interpretatie van varianten en de inhoud van klinische rapporten van NGS te raadplegen die gepubliceerd werden op de website van BELAC:

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

Op de antwoordwebsite: <https://eqatoolkit.sciensano.be/NGS/>, voor de studie EKE NGS DNA-seq 2024/1 - vaste tumoren, werd er aan de deelnemers gevraagd:

De vragenlijst met betrekking tot de analysemethode in te vullen voor de indicatie 'Gemetastaseerd melanoom'.

- De volgende parameters in te voeren voor elke variant die werd geïdentificeerd en volgens de procedures in het klinisch rapport wordt vermeld, en dit volgens de richtlijnen van BELAC:

- Naam van het gen en het bijhorend NM nummer (dropdown menu)
- Referentie nomenclatuur van de coderende DNA sequentie volgens HGVSn: <http://varnomen.hgvs.org/>
- Referentie nomenclatuur van de proteïne sequentie volgens HGVS<sub>p</sub>: <http://varnomen.hgvs.org/>
- Allel frequentie
- Biologische classificatie (dropdown menu)
- Klinische classificatie (dropdown menu)
- Bewijs van de classificatie Tier (dropdown menu)

Voor elk staal:

- De conclusies in de vrije tekst te schrijven, volgens de voorgestelde standaardinformatie (diagnose, prognose, therapie,...), en indien van toepassing voor het geëvalueerde staal.
- Er werd aan de deelnemers gevraagd om via de hen toegestuurde Belnet-link de ruwe data (FASTQ, BAM, BAI en VCF bestanden) door te sturen voor elk staal, de BED file(s) met de regio's die het gebruikte panel bevat en de bestanden met de posities en sequenties van de primers die gebruikt werden bij de verrijkmethode (MANIFEST, BED, ...).

## 1.5. Evaluatiecriteria

Dit rapport bevat de resultaten van de 17 deelnemende laboratoria. Voor de identificatie van de varianten, zijn de evaluatiecriteria gebaseerd op de consensus van de laboratoria met een drempelwaarde van 2/3 van de deelnemers.

In detail zijn de evaluatiecriteria:

1/ De identificatie van alle varianten gerapporteerd door ten minste 2/3 van de deelnemers, aanwezig in de 3 stalen: consensus voor de te rapporteren varianten. De mediane waarden van de allelfrequenties die de laboratoria voor deze varianten rapporteerden, worden alleen ter informatie weergegeven, net zoals de SD-waarden.

2/ De afwezigheid van de varianten gerapporteerd door minder dan 1/3 van de deelnemers, voor de 3 stalen: consensus voor de niet te rapporteren varianten.

Opmerkingen: De varianten gerapporteerd door 1/3 tot 2/3 van de laboratoria worden ook gedetailleerd beschreven in de rapporten en worden enkel ter informatie weergegeven: geen consensus. Een variant met een consensus die door de laboratoria werd gevonden, kan niet worden geëvalueerd indien de groep van experts deze consensus niet valideert.

De antwoorden van de laboratoria worden gerangschikt als 'verwacht resultaat' (in groen), 'aanvaardbaar resultaat' (in geel), 'niet aanbevolen maar aanvaardbaar' (in oranje), 'niet aanvaardbaar resultaat' (in rood) of 'niet geëvalueerd resultaat' (in grijs). Deze categorieën worden door een groep van experts gedefinieerd door de resultaten van de consensus van de laboratoria te vergelijken met de resultaten die werden verkregen met behulp van de Belgische richtlijnen. Het bewijs voor de classificatie Tier van de laboratoria wordt in een tabel weergegeven.

De inhoud van de algemene conclusies die door de laboratoria werden gerapporteerd, wordt geclassificeerd op basis van standaardinformatie die door ten minste twee laboratoria werd opgenomen. Er is een analyse van regio's van de NGS overeenkomst die niet door de panels worden gedekt en deze wordt in het globaal rapport en in de individuele rapporten van de betrokken laboratoria gedocumenteerd.

## 2. RESULTATEN

### 2.1. Overzicht van de deelnemers

17 Belgische laboratoria werden opgenomen in de analyse van de resultaten. 3 deelnemers zitten in een participatief model, deze laboratoria voeren enkel de pre- en post-analytische fase uit. Zij besteden hun sequencing uit aan een laboratorium dat hiervoor verantwoordelijk is.

Regio	N
Vlaams Gewest	11
Brussels Hoofdstedelijk Gewest	3
Waals Gewest	3
Totaal	17

Laboratorium	N
Pathologische anatomie	9
Klinische biologie	7
Humane genetica	1
Totaal	17

### 2.2. Overzicht van de methoden voor de indicatie 'Gemetastaseerd melanoom'

Er werd gevraagd de vragenlijst in te vullen voor de indicatie 'Gemetastaseerd melanoom'.

#### Q1. Welk referentiegenoom gebruikt u voor de analyse?

Antwoorden	N
hg19/GRCh37	15
hg38/GRCh38	2

#### Q2. Welke sequencer gebruikt u voor NGS analyses voor vaste tumoren (firma en platform)?

Antwoorden	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. Welke genpanels worden gebruikt voor NGS analyses op DNA voor vaste tumoren (naam van commerciële en / of custom kits)?

Antwoorden	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. Welke aanrijkingstrategie wordt gebruikt voor NGS analyses op DNA voor vaste tumoren?

Antwoorden	N
Amplicon-based	8
Probe-based	9

**Q5. Is/zijn uw methode(s) single of paired-end?**

Antwoorden	N
Paired-end	15
Single-end	2

**Q6. Wat is de lengte van de de reads gegenereerd door uw methode?**

Antwoorden	N
74	1
100	1
120	1
150	10
151	2
Variabel	2

**Q7. Gebruikt uw methode UMI om duplicate reads uit te sluiten?**

Antwoorden	N
Nee	12
Ja	5

**Q8. Welke bioinformatica software wordt gebruikt voor de secundaire data analyse? (alignment en variant calling)**

Antwoorden	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

Opmerkingen: De bio-informatica tools zijn in *open source* gebruikt met de volgende combinaties:  
1/ BWA, GATK , Unified Genotyper, MuTect, 2/ BWA, samtools, GATK 3/ BWA, VarDict

**Q9. Welke bioinformatica software wordt gebruikt voor de tertiaire data analyse? (variant annotaties, extra filters,...)**

Antwoorden	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
Manueel analyse vanaf openbare databanken	2
Sophia DDM, Sophia Genetics	2
Ion Reporter Software, ThermoFisher/Ion Torrent	1
QCI Interpret-Somatic Cancer, Qiagen	1
SeqNext, JSI medical systems	1

Opmerkingen: De bio-informatica tools zijn in *open source* gebruikt met de volgende combinaties:  
1/ Annovar, 2/ TransVar

**Q10. Wat is de gevalideerde detectielimiet van de allelfrequentie van SNV en indel varianten (VAF%) in vaste tumoren?**

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



Q11. Wat is voor SNV en indels het minimum aantal mutante reads op een bepaalde positie die door uw analysemethode wordt geaccepteerd (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. Wat is voor SNV en indels het minimale aantal reads dat op een bepaalde positie wordt geaccepteerd om de aanwezigheid van een variant uit te sluiten?

	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. Welke andere categorieën van somatische varianten dan SNV en indels worden gedetecteerd door uw NGS methode voor vaste tumoren op DNA? CNV, lange indels,...+ vermeld de betrokken genen per categorie van varianten

Antwoorden	N
Geen andere type varianten	8
Lange indels	7
CNV (Copy number variants)	3
Chromosomale aberraties	1
LOH	1
MSI	1

Q14. Welk type staal wordt in uw laboratorium gesequeneerd voor het opsporen van somatische varianten?

Antwoorden	N
Paraffineweefsel	17
Cytologisch vocht	6
Circulerend tumor-DNA	3
Vers weefsel	1

Q15. Wanneer u, in de routine, somatische varianten in vaste tumoren opspoot op DNA, sequeneert u dan een normaal staal van dezelfde patiënt in parallel met het tumorstaal?

Antwoorden	N
Nee	16
Ja	1

Q16. Voor stalen in paraffine: schat een patholoog de tumorinhoud op een Hematoxyline-Eosine slide (HE) voordat u doorgaat met de NGS analyse?

Antwoorden	N
Ja	17

Q17. Concentreert uw laboratorium de tumorcelpopulatie voorafgaand aan een NGS analyse ?

Antwoorden	N
Ja, met handmatige dissectie m.b.v. een HE slide vooraf omcirkeld door een patholoog	15
In sommige gevallen, wanneer infiltratie van tumoren onvoldoende is, met handmatige dissectie m.b.v. een HE slide vooraf omcirkeld door een patholoog	2

Q18. Wat is het minimum percentage neoplastische cellen dat in het staal moet aanwezig zijn om een NGS analyse uit te voeren?

Antwoorden	N
>5%	2
>10%	14
>20%	1

**Q19. Wat is de minimum hoeveelheid genomisch DNA vereist in uw laboratorium voor het uitvoeren van een NGS analyse op vaste tumoren?**

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

**Q20. Welke methode wordt gebruikt voor de kwantificatie van DNA?**

Antwoorden	N
Qubit	15
Quantus	2
NanoDrop	1

**Q21. Welke richtlijnen worden gebruikt voor de interpretatie van de somatische varianten?**

Antwoorden	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. Overzicht van de resultaten

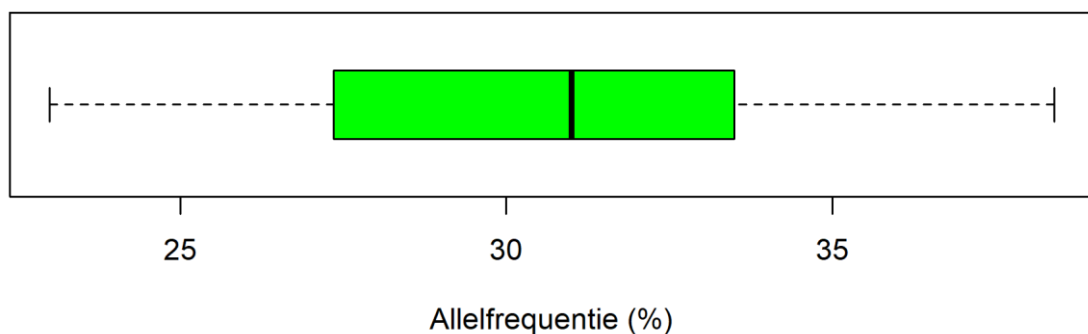
### 2.3.1. NGS-2024-1

<b>Geslacht</b>	V
<b>Anatomische localisatie van het staal</b>	FNA
<b>Staal bewaring</b>	Coupes FFPE
<b>Type primaire tumor, histologie en klinische informatie</b>	Pancreascyste
<b>Leeftijd van de patiënt</b>	79

#### Consensus voor te rapporteren varianten

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) (Mediaan allelfrequentie: 31 %)	
<b>Identificatie van de variant</b>	<b>N</b>
Ja	8
Ja, c.602G>A; p.(Arg201His)	6
Ja, 2531; 844	1
Ja, c.2531C>T; p.(His844Arg)	1
Neen	1
<b>Biologische classificatie</b>	<b>N</b>
Pathogeen	16
Totaal	16
<b>Klinische classificatie</b>	<b>N</b>
Tier I	12
Tier II	3
Tier III	1
Totaal	16

**Opmerkingen:** Voor dit staal is de bereikte consensus de identificatie van de variant GNAS NM\_080425; c.2531G>A; p.(Arg844His). 6 laboratoria rapporteerden in plaats daarvan de variant c.602G>A; p.(Arg201His). Deze laboratoria gebruikten een andere NM referentie dan deze door de overeenkomst gespecificeerd. Dit antwoord werd als aanvaardbaar beschouwd omdat de variant correct geïdentificeerd werd, maar niet aanbevolen omdat het niet conform de richtlijnen van de overeenkomst is. Eén laboratorium rapporteerde de variant 2531; 844 en een ander laboratorium de variant c.2531C>T; p.(His844Arg). Deze 2 antwoorden werden als niet-aanvaardbaar beschouwd omdat de eiwitannotaties niet correct waren. De annotaties zijn correct beschreven in de VCF van de betreffende laboratoria. Dit betreft dus waarschijnlijk een fout in de re-transcriptie. Eén laboratorium rapporteerde deze variant niet omdat dit gen niet aanwezig is in hun analysepanel. Het panel dat door dit laboratorium wordt gebruikt, is niet geschikt voor het analyseren van pancreascarcinomen onder de voorwaarden van de NGS overeenkomst. Voor de

biologische classificatie is het verwachte resultaat voor deze variant de classificatie pathogeen. Voor de klinische classificatie is het verwachte resultaat voor deze variant de classificatie Tier I vanwege de consensus van de laboratoria. De classificatie Tier II wordt als aanvaardbaar beschouwd, omdat het onderscheid tussen de classificaties Tier I en Tier II niet duidelijk gedefinieerd is wanneer de variant geen therapeutische implicatie heeft. De classificatie Tier III wordt als niet-aanvaardbaar beschouwd gezien het diagnostische nut van deze variant.

Bewijs van de classificatie 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

Standaardinformatie	Specifieke informatie opgenomen in de algemene conclusie door tenminste 2 laboratoria enkel voor de variant <i>GNAS</i>	Laboratoria
Diagnostische conclusie	Varianten <i>GNAS</i> zijn recurrent in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN)	12
	Varianten <i>GNAS</i> zijn recurrent in pancreastumoren	2
	Te correleren met morfologische-immunologische gegevens en met andere eventueel aanwezige mutaties	4
(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie	De therapeutische betekenis van de variant <i>GNAS</i> is niet gekend	3

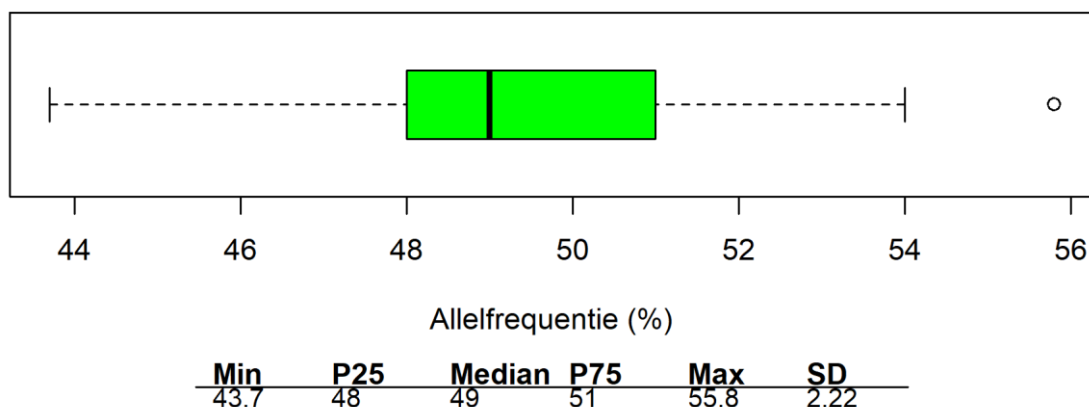
### 2.3.2. NGS-2024-2

<b>Geslacht</b>	V
<b>Anatomische localisatie van het staal</b>	Huidbiopsie
<b>Staal bewaring</b>	Coupes FFPE
<b>Type primaire tumor, histologie en klinische informatie</b>	Gemetastaseerd melanoom
<b>Leeftijd van de patiënt</b>	55

#### Consensus voor te rapporteren varianten

NRAS NM\_002524; c.38G>T; p.(Gly13Val)

#### NRAS NM\_002524; c.38G>T; p.(Gly13Val)



NRAS NM_002524 c.38G>T p.(Gly13Val) (Mediaan allelfrequentie: 49 %)	
<b>Identificatie van de variant</b>	<b>N</b>
Ja	16
Ja, 38; 13	1
Neen	0
<b>Biologische classificatie</b>	<b>N</b>
Pathogeen	17
Totaal	17
<b>Klinische classificatie</b>	<b>N</b>
Tier I	10
Tier II	7
Totaal	17

**Opmerkingen:** Voor dit staal is de bereikte consensus de identificatie van de variant NRAS NM\_002524; c.38G>T; p.(Gly13Val). Eén laboratorium rapporteerde de variant 38;13. Dit antwoord werd als niet-aanvaardbaar beschouwd omdat de eiwitannotatie niet correct was. De annotatie is correct beschreven in de VCF van het betreffende laboratorium. Dit betreft dus waarschijnlijk een fout in de re-transcriptie. Voor de biologische classificatie is het verwachte resultaat voor deze variant de classificatie pathogeen. De klinische classificaties werden niet geëvalueerd door de experts vanwege het ontbreken van een consensus van de laboratoria voor deze variant.

<b>Bewijs van de classificatie Tier</b>	<b>N</b>
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

### Niet geëvalueerd varianten

*BRAF* NM\_004333; c.1397G>C; p.(Gly466Ala)

<b><i>BRAF</i> NM_004333 c.1397G&gt;C p.(Gly466Ala) (Mediaan allelfrequentie: 47 %)</b>	
<b>Identificatie van de variant</b>	<b>N</b>
Ja	3
Ja, 1397; 466	1
Neen	13
<b>Biologische classificatie</b>	<b>N</b>
<b>Pathogeen</b>	<b>1</b>
Vermoedelijk pathogeen	3
Totaal	4
<b>Klinische classificatie</b>	<b>N</b>
Tier I	2
Tier II	2
Totaal	4

**Opmerkingen:** De variant *BRAF* NM\_004333; c.1397G>C; p.(Gly466Ala) werd gerapporteerd door 4 laboratoria. Deze variant bevindt zich in exon 11 van het *BRAF* gen. Dit is geen vereiste regio volgens de NGS overeenkomst voor de indicatie gemetastaseerd melanoom (enkel exon 15 - codon 600). Om deze reden wordt de variant niet geëvalueerd. Experts raden echter aan deze variant te rapporteren als deze in de klinische praktijk wordt geïdentificeerd gezien de potentiële therapeutische betekenis. Biologische en klinische classificaties voor deze variant worden ter informatie gegeven.

Standaardinformatie	Specifieke informatie opgenomen in de algemene conclusie door tenminste 2 laboratoria enkel voor de variant <i>NRAS</i>	Laboratoria
Diagnostische conclusie	Varianten <i>NRAS</i> zijn recurrent in melanomen	7
Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie	De variant <i>NRAS</i> is geassocieerd met een slechte prognose	8
	De prognostische betekenis van de variant <i>NRAS</i> is niet gekend	4
(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie	Geen doelgerichte standaardtherapie beschikbaar voor de patiënt	9
Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie	Lopende klinische studies over de gevoeligheid van <i>NRAS</i> -gemuteerde melanomen met de MEK inhibitor (bimetinib) als monotherapie of in combinatie met de CDK4-6 inhibitor	6
	Lopende klinische studies voor een doelgerichte therapie aan de aanwezigheid van de variant <i>NRAS</i>	2

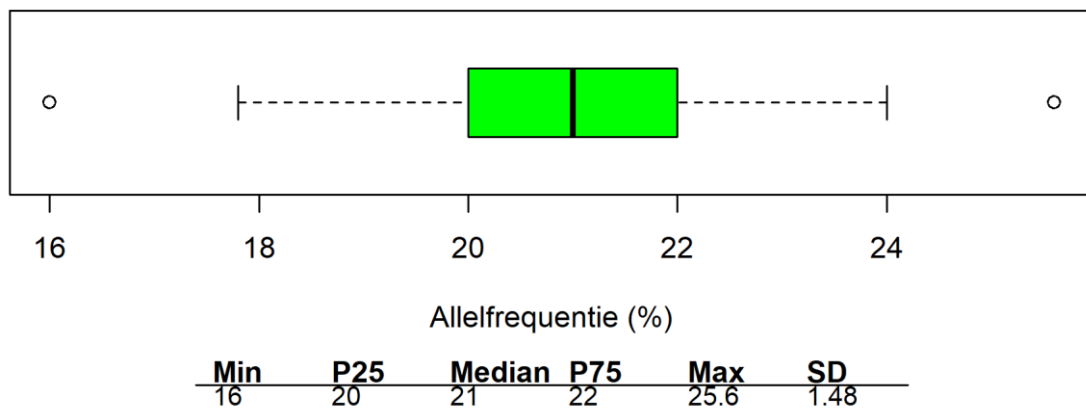
### 2.3.3. NGS-2024-3

<b>Geslacht</b>	M
<b>Anatomische localisatie van het staal</b>	Longbiopsie
<b>Staal bewaring</b>	Coupes FFPE
<b>Type primaire tumor, histologie en klinische informatie</b>	Long adenocarcinoom
<b>Leeftijd van de patiënt</b>	76

#### Consensus voor te rapporteren varianten

*BRAF* NM\_004333; c.1799T>A; p.(Val600Glu)

#### **BRAF NM\_004333; c.1799T>A; p.(Val600Glu)**



<b>BRAF NM_004333 c.1799T&gt;A p.(Val600Glu) (Mediaan allelfrequentie: 21 %)</b>	
<b>Identificatie van de variant</b>	<b>N</b>
Ja	16
Ja, 1799; 600	1
Neen	0
<b>Biologische classificatie</b>	<b>N</b>
Pathogeen	17
Totaal	17
<b>Klinische classificatie</b>	<b>N</b>
Tier I	16
Tier II	1
Totaal	17

**Opmerkingen:** Voor dit staal is de bereikte consensus de identificatie van de variant *BRAF* NM\_004333; c.1799T>A; p.(Val600Glu). Eén laboratorium rapporteerde de variant 1799;600. Dit antwoord werd als niet-aanbevolen maar aanvaardbaar beschouwd omdat de eiwitannotatie V600E voorkomt in de conclusies van dit laboratorium. De annotatie is correct beschreven in de VCF van het betreffende laboratorium. Dit betreft dus waarschijnlijk een fout in de re-transcriptie. Voor de biologische classificatie is het verwachte resultaat voor deze variant de classificatie pathogeen. Voor de klinische classificatie is het verwachte resultaat voor deze variant de classificatie Tier I. De classificatie Tier II wordt als niet-aanvaardbaar beschouwd gezien het grote therapeutische nut van deze variant.



Bewijs van de classificatie 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

Standaardinformatie	Specifieke informatie opgenomen in de algemene conclusie door tenminste 2 laboratoria	Laboratoria
Diagnostische conclusie	Varianten <i>BRAF</i> gen zijn recurrent in NSCLC	6
Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie	De variant <i>BRAF</i> is geassocieerd met een slechte prognose	3
(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie	Variant <i>BRAF</i> predictief voor een goede respons op de doelgerichte therapie met een combinatie van BRAF- en MEK-inhibitoren (dabrafenib/trametinib)	17

#### 2.3.4. Slaagpercentage van de deelnemers

##### Consensus voor de te rapporteren varianten

Slaagpercentage gebaseerd op consensus voor de te rapporteren varianten*	N
3/3 (100%)	13
2/3 (66,67%)	3
1/3 (33,33%)	1
<b>Totaal slaagpercentage: 92,16% (47/51)</b>	

\* De resultaten 'aanvaardbaar maar niet-aanbevolen' worden als succesvol beschouwd.

In het staal NGS-2024-2 hebben 4 laboratoria de variant *BRAF*, NM\_004333; c.1397G>C; p.(Gly466Ala) gerapporteerd en deze variant werd in de categorie van de niet geëvalueerde varianten vermeld. Deze variant maakt geen deel uit van de door de NGS overeenkomst vereiste regio's.

##### Consensus voor de niet te rapporteren varianten

Geen enkele variant werd gerapporteerd door minder dan een derde van de deelnemers en geëvalueerd als false positive.

##### Biologische en klinische classificaties

Slaagpercentage van deelnemers voor de classificaties voor de consensus voor de te rapporteren varianten	N
<b>Biologische classificaties</b>	
2/2 of 3/3 (100%)	17
<b>Totaal slaagpercentage - biologische classificaties : 100%</b>	
<b>Klinische classificaties</b>	
2/2 of 3/3 (100%)	15
2/3 (66,67%)	2
<b>Totaal slaagpercentage - klinische classificaties : 96% (48/50)</b>	

Bij gebrek aan een consensus van de laboratoria werden de klinische classificaties van het staal NGS-2024-2 niet geëvalueerd.

### 2.3.5. Analyse van regio's van de NGS overeenkomst die niet door de panels worden gedekt

Staal	Aantal laboratoria dat alle regio's van de overeenkomst dekt
NGS-2024-1 (Pancreascyste)	16
NGS-2024-2 (metastaseerd melanoom)	14
NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	9

De analyse werd uitgevoerd op de BAM files die door de laboratoria zijn doorgestuurd en dit enkel voor de regio's vereist door de NGS overeenkomst sinds 1 januari 2023 voor elke indicatie die bij de EKE wordt beoordeeld (zie bijlage 3.1. 'Regio's van de overeenkomst geanalyseerd'). Er werd een drempel van 50 reads gebruikt om te bepalen of de positie al dan niet door het panel werd gedekt.

8 laboratoria gebruiken panels die niet alle regio's vereist door de NGS overeenkomst dekken. Wij vragen de laboratoria om hun analysepanels bij te werken volgens de vereisten van de RIZIV overeenkomst en dit na elke revisie.

Laboratorium	Staal	Lengte in bp die niet door het laboratorium panel wordt gedekt
1	NGS-2024-2 (metastaseerd melanoom)	5
	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	367
2	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	524
3	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	1
4	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	214
5	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	376
6	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	187
7	NGS-2024-1 (Pancreascyste)	133
	NGS-2024-2 (metastaseerd melanoom)	2
	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	42
8	NGS-2024-2 (metastaseerd melanoom)	278
	NGS-2024-3 (Long adenocarcinoom)	441

### 3. BIJLAGE

#### 3.1. Regio's van de NGS overeenkomst geanalyseerd (Referentie 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. Overzicht van de klinische conclusies

Deze gegevens zijn de antwoorden ingegeven op de website <https://eqatoolkit.sciensano.be/NGS/> en werden hieruit geëxtraheerd. Om geen vertaalfouten te introduceren, werden de conclusies in de taal van het laboratorium behouden.

#### 3.2.1. NGS-2024-1

Aanwezigheid van GNAS en KRAS (Gly12Cys in dit staal) is indicatief voor een intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 9
Wordt niet gegeven als deel van onze standaard rapportering.	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 9
Zie diagnostische conclusie.	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 9
Zie diagnostische conclusie.	Gecombineerd effect van varianten of biomerkers (indien van toepassing)	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).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 3
Mutaties in het GNAS gen zijn gecorreleerd met een neoplastische pancreascyste.	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 3
Er zijn geen indicaties voor standaardtherapie voor deze pathologie.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 3
Er wordt een pathogene GNAS mutatie aangetroffen, c.602G>A, p.(Arg201His).	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 3
Te correleren met andere eventueel aanwezige mutaties (KRAS, TP53, PTEN...), buiten de scope van deze EQC opdracht.	Gecombineerd effect van varianten of biomerkers (indien van toepassing)	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	Andere	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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. Patra, K.C. et al. Nat Cell Biol 20, 811-822 (2018) OMS Blue book	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 14
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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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.	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	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).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 15
Er werden geen andere (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in het GNAS gen.	Andere	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 mucieuze neoplasma's (IPMNs) en mucieuze cystische neoplasma's (MCNs) daar de gedetecteerde GNAS variant specifiek is voor IPMNs (PMID: 24938521).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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).	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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)	Gecombineerd effect van varianten of biomerkers (indien van toepassing)	Lab 4
De aanwezigheid van deze GNAS variant wijst op de aanwezigheid van een type IPMN mucineuze cyste [1,2]	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 5
Er werd een pathogene GNAS variant geïdentificeerd met significant klinisch belang (Tier I): GNAS c.2531G>A p.(Arg844His).	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 5
Referenties: [1] PMID: 25796395 [2] PMID: 27514845	Andere	Lab 5
De bevinding van een pathogene GNAS variant in pancreascyste vocht, is uitermate suggestief voor een branch type intraductal papillary mucinous neoplasm.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 6
De aanwezigheid van deze GNAS variant ondersteunt de aanwezigheid van een type IPMN mucineuze cyste [1,2]	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 7
Er werd een pathogene GNAS variant geïdentificeerd met een significant klinisch belang (Tier I) : GNAS c.2531G>A p.(Arg844His).	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 7

Referenties: [1] PMID: 25796395 [2] PMID: 27514845	Andere	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 2
Geassocieerde therapeutische opties Afwijking Medicatie Gevoelig / Resistent OncoKB Level KRAS p.(Gly12Cys) Sotorasib Gevoelig 2 KRAS p.(Gly12Cys) Adagrasib Gevoelig 2	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 2
gerapporteerd volgens NM_000516	Andere	Lab 2
GNAS mutations limit the aggressiveness of pancreatic tumours, especially those harboring a KRAS mutation (In this case, presence of a Gly12Cys mutation).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 11
non favorable. KRAS G12C mutation driver pour IMPN.	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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, ...)	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 11
pour le KRAS G12C: études disponibles : NCT04589845 (phase 2), NCT04185883 (phase 1, 2), NCT04699188 (phase 2)	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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, ...)	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 11
A corrélér au statut mutationnel GNAS.	Gecombineerd effect van varianten of biomerkers (indien van toepassing)	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 1

### 3.2.2. NGS-2024-2

De aanwezigheid van een NRAS mutatie is geassocieerd met een slechtere prognose.	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 9
Wordt niet meegedeeld als deel van onze standaard rapportering.	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 9
Zie 2/ en 3/	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 9
Een klasse 3 BRAF mutatie: RAS-afhankelijke en BRAF-heterodimerisatie-afhankelijke activatie van MEK.	Gecombineerd effect van varianten of biomerkers (indien van toepassing)	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).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 16
confer diagnostische conclusie	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 16
confer diagnostische conclusie	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Andere	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).	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 3
Een mutatie predictief voor gevoeligheid aan BRAF-inhibitoren en de tyrosine kinase inhibitor imatinib kan NIET worden aangetoond.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 3
Er zijn aanmoedigende klinische data over de gevoeligheid van oncogene NRAS-gemuteerde melanomen behandeld met de MEK1/2 inhibitor bimetinib, als monotherapie of in combinatie met de CDK4/6 inhibitor ribociclib. Klinische studies in dit verband zijn lopende.	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Andere	Lab 3



Varianten in het NRAS gen zijn recurrent in maligne melanomen.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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).	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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.	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	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).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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).	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 15
Er werden geen andere (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in de genen BRAF, KIT, NRAS en TERT (promoter regio).	Andere	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).	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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 voorkeurstherapie (Compermed Workflow Melanoma 10_2023, PMID: 28860801).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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).	Andere	Lab 4

NRAS mutaties komen voor in 5% - 20% van de gevallen van melanoma en zijn geassocieerd met een mindere prognose [1].	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 5
Door de afwezigheid van de BRAF V600 mutatie is er geen indicatie voor een behandeling met een BRAF inhibitor [1].	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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).	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 5
Referenties; [1] NCCN Guidelines Melanoma: cutaneous Version 1.2024	Andere	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.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 6
NRAS mutaties komen voor in 5% - 20% van de gevallen van melanoma en zijn geassocieerd met een mindere prognose [1].	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 7
Geen indicatie voor therapie met anti-BRAF inhibitoren gelinkt aan de afwezigheid van een BRAF variant [1].	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 7
Referenties; [1] NCCN Guidelines Melanoma: cutaneous Version 1.2024	Andere	Lab 7
NRAS G13V mutatie gedetecteerd in maligne melanoom. NRAS mutatie bij maligne melanoom is onderwerp van klinische studies ikv 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).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 2
Melanoma with NRAS mutation are a more aggressive entity with poorer outcome	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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.	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 12
Les mutations de NRAS sont associées à un mauvais pronostic (Devitt B. et al., Pigment Cell Melanoma Res 2011)..	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 12
Les mélanomes mutés NRAS sont traités en première ligne comme les mélanomes WT, par immunothérapie (Guidelines NCCN, ESMO).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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)	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een	Lab 12

	andere pathologie (indien van toepassing)	
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)	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 11
défavorable pour le variant NRAS (selon NCCN) (Evidence 1A) défavorable pour le variant BRAF (selon études cliniques) (Evidence 2D)	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 11
multitude d'études cliniques disponibles faisant usage d'inhibiteurs de la voie d'action MAP kinase.	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	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.	Gecombineerd effect van varianten of biomerkers (indien van toepassing)	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).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 13
Variante in het NRAS gen zijn recurrent in melanoma	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	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).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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).	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Andere	Lab 1

### 3.2.3. NGS-2024-3

Een BRAF V600 mutatie in NSCLC is geassocieerd met een ongunstige prognose.	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 9
NSCLC patiënten met een BRAF V600 mutatie komen mogelijk in aanmerking voor doelgerichte behandeling met een combinatie van BRAF en MEK inhibitoren.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 9
Wordt niet meegedeeld als deel van onze standaard rapportering.	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 9
Zie 2/ en 3/	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	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).	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 16
Confer supra	Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 16
Confer supra	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 16
Confer supra	Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 16
Cave: Uitgebreide aanwezigheid van dropouts in meerdere genen, waardoor een vals negatief resultaat niet volledig kan worden uitgesloten.	Andere	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).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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.	Andere	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).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	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. <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> <a href="http://www.cbioportal.org">www.cbioportal.org</a> <a href="http://www.oncokb.org">www.oncokb.org</a>	Diagnostische conclusie (indien van toepassing)	Lab 14

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. <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> <a href="http://www.cbioportal.org">www.cbioportal.org</a> <a href="http://www.oncokb.org">www.oncokb.org</a>	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 14
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. Réf : Transl Lung Cancer Res. 2019 Dec;8(6):1119-1124. doi: 10.21037/tlcr.2019.10.22.	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 17
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. Réf : Transl Lung Cancer Res. 2019 Dec;8(6):1119-1124. doi: 10.21037/tlcr.2019.10.22.	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 17
Er werd een BRAF (NM_004333.4(BRAF):c.1799T>A (p.(Val600Glu)) pathogene missense variant geïdentificeerd in exon 15. 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).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 15
Er werden geen andere (vermoedelijk) pathogene varianten geïdentificeerd in de genen BRAF, EGFR, KRAS, MET, HER2 en ALK.	Andere	Lab 15
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).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 4
De BRAF V600E mutatie wijst op verhoogde gevoeligheid voor een behandeling met een BRAF-inhibitor in combinatie met een MEK-inhibitor [1].	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 5
Er werd een pathogene BRAF mutatie geïdentificeerd met significant klinisch belang (Tier I): BRAF c.1799T>A p.(Val600Glu).	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 5
Referenties: [1] NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2024	Andere	Lab 5
Gezien de bevinding van een BRAF V600E pathogene variant in een niet-kleincellig longcarcinoma, komt de patiënt in aanmerking voor behandeling met een RAF-inhibitor gecombineerd met een MEK-inhibitor (dabrafenib/trametinib).	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 6
De BRAF V600E mutatie wijst op een verhoogde gevoeligheid voor een behandeling met een BRAF-inhibitor in combinatie met een MEK-inhibitor [1].	(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)	Lab 7
Er werd een pathogene BRAF mutatie geïdentificeerd: BRAF c.1799T>A p.(Val600Glu). Deze variant heeft een significant klinisch belang (Tier I)	Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)	Lab 7
Referenties: [1] NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2024	Andere	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>(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)</p>	<p>Lab 2</p>
<p>Braf-mutated adenocarcinoma are characterized with a negative prognostic factor. However such tumours can be treated with BRAF/MEK inhibitors.</p>	<p>Diagnostische conclusie (indien van toepassing)</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>(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)</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 &gt; ou = à 5%. Présence d'un variant pathogénique d'impact clinique avéré (Tier 1A) BRAF c.1799T&gt;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>Diagnostische conclusie (indien van toepassing)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>pronostic défavorable</p>	<p>Prognostische informatie voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)</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>(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>non applicable</p>	<p>Goed onderbouwde of lopende klinische studies voor deze of een andere pathologie (indien van toepassing)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>Présence également d'un variant variant pathogénique d'impact clinique indéterminé TP53 c.97-1G&gt;A entrainant 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. Cas à discuter en COM.</p>	<p>Informatie over de geïdentificeerde genen/varianten met klinisch belang (indien van toepassing)</p>	<p>Lab 11</p>
<p>Présence également d'un variant variant pathogénique d'impact clinique indéterminé TP53 c.97-1G&gt;A entrainant 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. Cas à discuter en COM</p>	<p>Gecombineerd effect van varianten of biomerkers (indien van toepassing)</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&gt;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>(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)</p>	<p>Lab 13</p>
<p>Varianten in het BRAF gen zijn recurrent in long adenocarcinoma.</p>	<p>Diagnostische conclusie (indien van toepassing)</p>	<p>Lab 1</p>
<p>De mutatie c.1799T&gt;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>(Geen) indicatie voor de standaardtherapie van deze pathologie of een andere pathologie (indien van toepassing)</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 (basepaarsubstituties) en kleine inserties en deleties (indels) te detecteren.</p>	<p>Andere</p>	<p>Lab 1</p>

### 3.3. Interpretatie van het individueel rapport

Naast dit algemene rapport kreeg u ook een individueel rapport. Hieronder vindt u informatie die kan helpen bij de interpretatie van dit rapport. De positie van uw kwantitatieve resultaten wordt gegeven in vergelijking met alle resultaten van alle deelnemers en alle methoden samen.

De volgende gegevens worden vermeld:

- Uw resultaat (R)
- De mediaan (MAF):  
de middenwaarde van de resultaten van alle laboratoria en alle methoden samen.
- De algemene standaarddeviatie (SD):  
de maatstaf van de spreiding van de resultaten van alle laboratoria, alle methoden samen.
- De Z-score:  
het verschil tussen uw resultaat en de mediaan (uitgedrukt in standaarddeviatie-eenheden):  
 **$Z = (R - \text{MAF}) / \text{SD}$**   
Uw resultaat wordt genoemd als **IZI > 3**.
- De grafische interpretatie van de positie van uw resultaat (R) in vergelijking met alle resultaten van alle deelnemers, gebaseerd op de methode van Tukey, voor elke parameter en voor elk geanalyseerd staal.

Deze parameters geven u een ruwe indicatie van de positie van uw resultaat (R) ten opzichte van de mediaan (MAF).

U kan meer details vinden in de brochures die beschikbaar zijn op onze website op het volgende adres:

<https://www.sciensano.be/nl/externe-kwaliteitsevaluatie/klinische-gezondheid-eke-klinische-biologie>

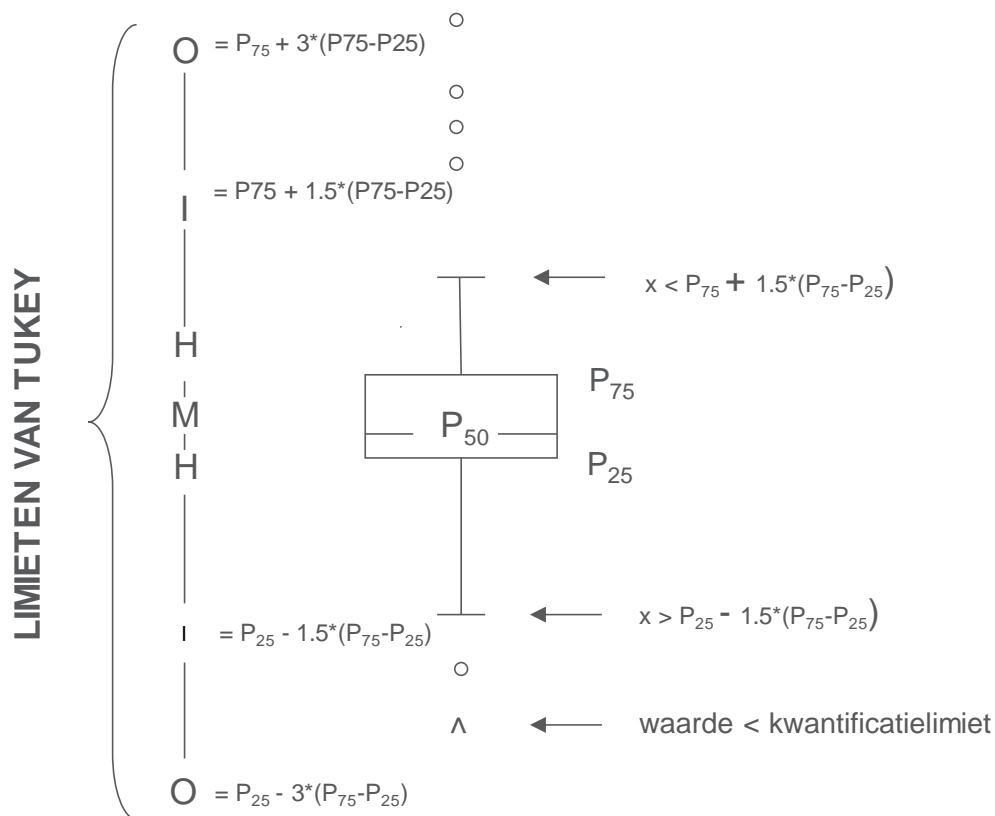
- Algemene informatiebrochure EKE
- Statistische methoden gebruikt voor EKE
- Verwerking van gecensureerde waarden

#### Grafische voorstelling

Naast de tabellen met de resultaten, wordt er soms een grafische voorstelling van de resultaten als “box en whisker plot” toegevoegd. Zij bevat de volgende elementen:

- een rechthoek die gaat van percentiel 25 ( $P_{25}$ ) tot percentiel 75 ( $P_{75}$ )
- een centrale lijn die de mediaan van de resultaten voorstelt ( $P_{50}$ )
- een ondergrens die de kleinste waarde voorstelt  $x > P_{25} - 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- een bovengrens die de grootste waarde voorstelt  $x < P_{75} + 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- alle punten buiten dit interval worden voorgesteld door een cirkel.





**Overeenkomstige limieten in geval van een normale verdeling**

**EINDE**

© Sciensano, Brussel 2024.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van Sciensano. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door Sciensano niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE.