

MODÈLE DE COMPTE RENDU DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE POUR LA RECHERCHE DE MUTATIONS SOMATIQUES DANS LES TUMEURS SOLIDES

Septembre 2016



Objectif 6.2 : Conforter l'accès aux tests moléculaires

Ce document est mis à la disposition des professionnels de santé pour les guider dans la conception de leurs comptes rendus de génétique moléculaire. Il s'agit d'une actualisation du document publié par l'Institut national du cancer en 2012 afin de prendre en compte l'implémentation progressive de la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé. Cette technologie permet notamment d'analyser plusieurs gènes en parallèle, ce qui a pour conséquence d'identifier des variations dont la valeur clinique n'est pas toujours connue.

Il a été élaboré à partir des propositions d'un groupe de travail composé de membres des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers afin d'aider à l'harmonisation des rendus de résultats de recherche de mutations somatiques d'intérêt thérapeutique dans les tumeurs solides. Il a été soumis à la relecture des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers.

Le document s'articule en trois parties :

- I.** Un modèle de compte rendu de génétique moléculaire pour la recherche de mutations à visée somatique
- II.** Une note d'accompagnement expliquant les références utilisées pour établir ce document
- III.** Un exemple de compte rendu pour la recherche de mutations somatiques chez un patient avec un cancer du poumon.

I. MODÈLE DE COMPTE RENDU DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE POUR LA RECHERCHE DE MUTATIONS SOMATIQUES

IDENTIFICATION DU LABORATOIRE															
Titre de l'examen															
EXAMEN N° : [code ou identifiant unique de l'échantillon par le laboratoire de génétique somatique]															
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient : Nom Prénom Nom de naissance Né(e) le Sexe : F/H ▪ Réalisé à partir du prélèvement référencé [n° identification du bloc dans le laboratoire pathologie d'origine] datant du [date du prélèvement] ▪ Reçu le [date d'arrivée du prélèvement sur la plateforme] ▪ Prescrit par : [nom, prénom et coordonnées du prescripteur] le [date de la prescription] ▪ Motif de l'analyse demandée : [préciser ici le contexte clinique de la demande] 															
RENSEIGNEMENTS ANATOMO-CYTO-PATHOLOGIQUES :															
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Type de prélèvement [pièce opératoire, biopsie, cytologie...] et organe : ▪ Type histologique et état tumoral (primitif, métastase et origine) : ▪ Pathologiste responsable du diagnostic : [nom, prénom et coordonnées du pathologiste responsable du diagnostic initial] ▪ Type de matériel tumoral : [FFPE, matériel congelé] et type de prélèvement [fragment, ponction, ctDNA...] ▪ Analyse réalisée sur une zone sélectionnée par le Dr [pathologiste de la plateforme] comportant [x] % de cellules tumorales. 															
RÉSULTATS															
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variants dont l'impact clinique est connu classe 5, avec AMM dans la pathologie, à décrire selon la nomenclature HGVS <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Gène</th> <th style="width: 25%;">Séquence de référence</th> <th style="width: 25%;">Variant</th> <th style="width: 25%;">Altération protéique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ex : EGFR</td> <td>NM_005228.3</td> <td>c.2573T>G</td> <td>p.Leu858Arg</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique	Ex : EGFR	NM_005228.3	c.2573T>G	p.Leu858Arg				
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique												
Ex : EGFR	NM_005228.3	c.2573T>G	p.Leu858Arg												
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variants à discuter en RCP moléculaire classes 4 et 5 sans AMM dans la pathologie, à décrire selon la nomenclature HGVS <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Gène</th> <th style="width: 25%;">Séquence de référence</th> <th style="width: 25%;">Variant</th> <th style="width: 25%;">Altération protéique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ex : MET</td> <td>NM_001127500.1</td> <td>c.2942-2A>G</td> <td>variant d'épissage</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique	Ex : MET	NM_001127500.1	c.2942-2A>G	variant d'épissage				
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique												
Ex : MET	NM_001127500.1	c.2942-2A>G	variant d'épissage												
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres variants dont la valeur prédictive est inconnue classe 3, à décrire selon la nomenclature HGVS <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Gène</th> <th style="width: 25%;">Séquence de référence</th> <th style="width: 25%;">Variant</th> <th style="width: 25%;">Altération protéique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique								
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique												
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gènes pour lesquels aucune anomalie n'a été retrouvée les lister, selon la nomenclature HGVS ▪ Résultat non interprétable pour les gènes les lister, en raison d'une profondeur de séquençage insuffisante ▪ Résultat non interprétable [préciser la raison] ▪ Analyse non réalisable [préciser la raison] 															
Fait à [lieu]		le [date du compte rendu]													
Signature															

CONCLUSION / INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EN L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES :

- Dans la limite des techniques utilisées, aucune mutation n'a été détectée dans le(s) exon(s) X du gène X.
Commentaire éventuel pour un patient ayant un cancer colorectal et sans mutation de KRAS : Il n'est pas détecté de mutations de résistance aux traitements par des anticorps anti-EGFR.
- Présence de la mutation [nom usuel, par exemple L858R] du gène X conférant une sensibilité à [nom de la classe de thérapie ciblée].
- Présence de la mutation [nom usuel] du gène X conférant une résistance à [nom de la classe de thérapie ciblée].
- Présence d'une mutation du gène X de valeur prédictive indéterminée de réponse à [nom de la classe de thérapie ciblée].
- Dans la limite des techniques utilisées, aucune mutation n'a été détectée dans le(s) exon(s) X du gène X. Étant donné le faible % (< X %) de cellules tumorales présentes dans l'échantillon analysé, ce résultat est non contributif : il est donc recommandé d'effectuer un contrôle sur un prélèvement plus riche en cellules tumorales.
- Étant donnée la qualité et/ou [au choix] quantité de l'ADN extrait du prélèvement transmis, l'analyse n'est pas réalisable et/ou [au choix] interprétable. Un nouveau prélèvement serait nécessaire.
- Analyse non réalisable car [tissu nécrosé, bloc épuisé].
- Présence d'une mutation du gène [altération de classe 4 ou 5, nom usuel] à discuter en RCP moléculaire. [possibilité d'ajouter des précisions sur l'existence d'essais cliniques sur ce gène, notamment pour le programme AcSé]
- Détection d'un gain/perte de copies du gène [altération de classe 4 ou 5, nom usuel] suggérant l'existence d'une amplification/délétion du gène. Ce résultat doit impérativement être vérifié par une technique complémentaire validée. L'intérêt clinique de cette altération est à discuter en RCP moléculaire.

MÉTHODE

- Analyse réalisée à partir d'un prélèvement (bloc / nombre de lames blanches / copeaux / tissu congelé) fixé au [si information disponible], après macrodissection [ou selon autre méthode] de la zone d'intérêt.
- Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral [si un kit commercial est utilisé : nom et version]
- Méthode d'analyse [si un kit commercial est utilisé : nom et version], séquenceur utilisé, sensibilité, profondeur minimale, liste des gènes et des exons analysés, version du génome de référence utilisé, niveau de couverture des exons et séquence de référence [accession number]
- Version du pipeline d'analyse

II. NOTE D'ACCOMPAGNEMENT

Cette proposition de compte rendu de génétique moléculaire a été élaborée afin d'aider à l'harmonisation des rendus de résultats de recherche de mutations somatiques d'intérêt thérapeutique dans les tumeurs solides.

Lorsque plusieurs gènes sont étudiés, il apparaît important de faire **un seul compte rendu** pour l'ensemble de ces analyses afin de faire une **interprétation globale** du résultat. Si l'ensemble des biomarqueurs ne sont pas étudiés en parallèle, les résultats seront envoyés de façon séquentielle et un compte rendu définitif devra faire la synthèse des résultats.

DOCUMENTS DE TRAVAIL

Pour élaborer ce modèle de compte rendu, le groupe de travail s'est appuyé sur les documents suivants :

- Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3). Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugarathan S, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. World Health Organization, 2008.
- Bonnes pratiques pour la recherche à visée thérapeutique de mutations somatiques dans les tumeurs solides (document INCa, août 2010).
- Rapport final du programme pilote européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutation de l'*EGFR* dans les cancers du poumon non à petite cellules ("Pilot EQA scheme for *EGFR* mutation testing in non-small cell lung cancer").
- Rapport final du programme européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutation *KRAS* dans le cancer colorectal ("General report – ESP *KRAS* external quality assessment scheme 2011"). Les comptes rendus ont été analysés selon une liste de critères basés sur quatre référentiels : (1) ISO15189: 2007 and ISO DIS 15189:2011 Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence (International Organization for Standardization), (2) ISO17025: 2005 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (International Organization for Standardization), (3) van Krieken JH et al. *KRAS* mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch.* 453(5):417-31 (Nov. 2008) et (4) Gulley M.L. et al. Clinical laboratory reports in molecular pathology. *Arch. Pathol. Lab Med.* 131, 852-863 (2007).
- Comptes rendus de génétique moléculaire de plateformes participant au groupe de travail.
- The next steps in next-gen sequencing of cancer genomes. D. Neil Hayes and William Y. Kim ; *J Clin Invest*, 2015;125(2):462-8.

ÉLÉMENTS FIGURANT DANS LE MODÈLE DE COMPTE RENDU

Les éléments figurant dans le modèle de compte rendu ont été déterminés à partir du guide des bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique (document INCa) et des recommandations établies par les contrôles qualité européens pour la recherche de mutations d'*EGFR* et de *KRAS*.

- Les items définis par les « bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides » ont été regroupés en fonction du type de renseignements qu'ils fournissent afin d'assurer une meilleure lisibilité.

Renseignements concernant l'examen : Code ou identifiant unique de l'échantillon par le laboratoire / Nom, prénom et date de naissance du patient / N° identification du bloc ou du prélèvement dans le laboratoire d'origine / Date du prélèvement / Date d'arrivée du prélèvement dans la plateforme / Nom, prénom et coordonnées du prescripteur (si disponibles) / Date de la prescription / Type d'analyse demandé.

Renseignements anatomopathologiques : Type de prélèvement (chirurgie, biopsie, cytologie...) / Type histologique / Organe et état tumoral (primitif, métastase...) / Nom, prénom et coordonnées du pathologiste responsable du diagnostic initial / Pourcentage de cellules tumorales dans l'échantillon analysé / Nom et adresse simplifiée du pathologiste ayant qualifié le prélèvement. Il est recommandé d'utiliser les référentiels existants pour structurer ces données (code CIM-O-3, code ADICAP).

Renseignements concernant la méthode : Liste exhaustive des mutations séquencées et interprétées / Méthode utilisée avec sensibilité analytique / Séquence de référence.

Renseignements concernant le résultat : Mutation identifiée et notée selon la nomenclature HGVS / Commentaire sur les résultats.

- Le rapport final du programme pilote européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutation de l'*EGFR* dans les cancers du poumon non à petites cellules recommande les points suivants :

Le patient doit être identifié par 3 items : nom/prénom, nom de naissance, sexe – date de naissance – identifiant du patient/échantillon dans le laboratoire.

Les items suivants doivent figurer sur le compte rendu :

- contexte clinique de la demande ;
- date de la demande, date de réception de la demande, date d'édition du compte rendu ;
- référence du laboratoire d'origine ;
- méthode : technique utilisée (si un kit commercial est utilisé, son nom et sa version doivent être mentionnés) et sensibilité analytique ;
- résultat : caractériser la mutation par un changement nucléotidique selon la nomenclature HGVS (sauf pour les délétions de l'exon 19) et donner la séquence de référence (accession number).

Le rapport final du programme européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal recommande de mentionner les coordonnées du prescripteur et du laboratoire de pathologie ayant fourni le prélèvement analysé.

RÉSULTATS D'ANALYSE PAR TECHNIQUE DE NGS CIBLÉ SUR UN PANEL DE GÈNES

Pour tous les variants pour lesquels un résultat est rendu, il est recommandé d'indiquer le nom du gène, la séquence génomique de référence (code NM_), la description de la mutation et l'altération protéique correspondante. Les résultats doivent être donnés selon la nomenclature HGVS.

Les techniques de NGS fournissent une grande quantité d'informations qui doivent être hiérarchisées en fonction de leur niveau de validation clinique. Les mutations actionnables ou ayant fait l'objet de la prescription doivent être mises en avant. Il est proposé de hiérarchiser les résultats selon la classification UNCseq (Hayes et Kim, 2015) qui se résume ainsi :

- **Classe 5** : variant actionnable. Cette classe peut elle-même être détaillée selon le niveau de développement clinique des thérapies ciblées ou leur valeur pronostique :
 - variant avec AMM dans cette pathologie ;
 - variant avec AMM dans une autre pathologie ;
 - variant pour lequel il existe des thérapies ciblées en essais cliniques ;
 - variant pour lequel il existe des données précliniques ;
 - variant à signification pronostique.
- **Classe 4** : variant sans effet théranostique connu mais avec un effet potentiel activateur (oncogène) ou délétère (gène suppresseur)
- **Classe 3** : variant sans effet connu dans la littérature. Des données de modélisations peuvent orienter vers un effet de la mutation.
- **Classe 2** : variant potentiellement neutre
- **Classe 1** : variant connu comme un polymorphisme constitutionnel.

Hiérarchisation des variants retenue :

- **Variants dont l'impact théranostique est connu (Classe 5, variants avec AMM dans la pathologie)**
- **Variants à discuter en RCP moléculaire (Classe 5 hors AMM dans la pathologie et classe 4) :** cette catégorie regroupe l'ensemble des variants non validés mais pour lesquels un impact fonctionnel potentiel est connu. Il est recommandé de discuter ces mutations en RCP moléculaire afin d'envisager notamment une orientation des patients vers les essais cliniques correspondants. Pour ces mutations, il est recommandé d'indiquer dans les résultats les connaissances cliniques ayant prévalu au classement de ce variant (colonne « impact clinique »). Il n'est toutefois pas recommandé de détailler l'ensemble des données ayant conduit à cette classification dans le compte rendu (données SIFT, Polyphen, littérature...).
- **Autres variants dont la valeur prédictive est inconnue (classe 3) :** cette catégorie regroupe l'ensemble des variants somatiques dont l'impact clinique est inconnu.
- **Variants qu'il n'est pas recommandé d'indiquer sur le compte-rendu :**
 - polymorphismes constitutionnels (classe 1)
 - mutations introniques ou silencieuses n'ayant pas d'effet sur l'épissage

Remarque : En raison de la quantité d'information générée par les techniques de NGS, il est indispensable de hiérarchiser l'information et de mettre en avant les résultats les plus pertinents d'un point de vue clinique, ainsi que les mutations ayant fait l'objet de la prescription. Cette hiérarchisation peut se faire de différentes manières, en fonction des possibilités offertes par les logiciels des laboratoires (ordre de présentation des informations, police de caractères différentes, tableaux...).

Fréquence allélique : il n'est pas recommandé de d'indiquer la fréquence allélique sur tous les comptes rendus. Toutefois, dans certains cas, cette information peut être utilisée si elle permet d'apporter des informations complémentaires. Cela concerne notamment le cas de discordances entre la fréquence allélique et la cellularité, qui peuvent suggérer la présence de sous-clones tumoraux. La fréquence allélique peut également être indiquée pour aider à l'interprétation des mutations retrouvées dans les gènes suppresseurs de tumeurs.

Variations du nombre de copies d'un gène (CNV) : il existe des algorithmes bio-informatiques permettant de détecter des variations du nombre de copies d'un gène. Ces informations ne sont pas suffisamment fiables pour établir un diagnostic mais peuvent être utilisées pour recommander une recherche approfondie par une autre technique lorsque le gène présente un intérêt clinique.

Couverture : il n'est pas nécessaire d'indiquer la profondeur de séquençage pour tous les variants mais le compte rendu doit indiquer la liste des exons pour lesquels il y a un défaut de couverture.

Méthode : référence du kit de librairie / séquenceur utilisé / sensibilité diagnostique / version du pipeline d'analyse. Dans le cas de panels développés localement, il est nécessaire d'indiquer la liste des gènes et des exons du panel (+/- NM_) ainsi que la version du génome de référence utilisée. Il peut également être utile d'indiquer si les exons sont couverts partiellement ou en totalité, notamment pour les gènes suppresseurs.

ÉLÉMENTS POUVANT FIGURER DANS LE MODÈLE DE COMPTE RENDU DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE À TITRE OPTIONNEL

L'« EQA scheme for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer » propose la double signature du compte rendu **afin d'éviter des erreurs de saisie**. Ceci ne paraît pas toujours réalisable mais est proposé à titre optionnel.

CONCLUSION/ INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

- Le rapport final du programme pilote européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutation de l'*EGFR* dans les cancers du poumon non à petites cellules mentionne que :

L'interprétation est indispensable et doit : (1) faire référence aux « inhibiteurs de tyrosine kinase de l'*EGFR* » et non à une molécule spécifique et (2) établir l'association mutation/sensibilité aux EGFR-TKI sans dicter le traitement. Il n'y a pas d'intérêt à rapporter des variants sans conséquence sur la clinique.

- Le rapport final du programme européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal, précise le point suivant :

En cas de mutation de *KRAS* dans le cancer colorectal, il est nécessaire d'établir l'association mutation/résistance aux anticorps anti-EGFR et **en cas d'absence de mutation**, il est nécessaire de préciser que le patient ne présente pas de résistance aux anticorps anti-EGFR.

- Par ailleurs, le groupe de travail a émis les propositions suivantes :

Références bibliographiques : il n'apparaît pas nécessaire de citer une publication de référence pour les molécules dont l'AMM restreint l'administration à la présence ou l'absence d'une altération moléculaire.

Mutations de l'EGFR dans les cancers du poumon non épidermoïdes :

- mutations interprétées comme conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR : les délétions de l'exon 19 et les mutations ponctuelles G719X, L858R et L861Q. Aucun commentaire modulant la sensibilité en fonction de la mutation identifiée n'est retenu. Aucun commentaire sur l'effet activateur de la mutation n'est retenu.
- mutations interprétées comme conférant une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR de 1^{ère} et 2^{ème} génération: la mutation T790M. La mutation T790M est décrite comme conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase de 3^{ème} génération.
- mutations interprétées de valeur prédictive indéterminée de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR : mutations autres que les mutations susmentionnées.

Mutations de RAS dans les cancers colorectaux :

- En cas d'absence de mutation de *RAS*, préciser que le patient ne présente pas de résistance aux anticorps anti-EGFR.

Mutations identifiées dans le cadre du programme AcSé :

- Présence d'une mutation du gène *MET/ALK/ROS1/BRAF* pour laquelle il existe un essai clinique de type AcSé. Les essais AcSé s'adressent à des patients sans autres options thérapeutiques et ne pouvant être inclus dans d'autres essais cliniques (académiques ou industriels).
- AcSé crizotinib :
<http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-crizotinib>
- AcSé vemurafenib :
<http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-vemurafenib>

Autres variants identifiés (NGS) :

- Présence d'une mutation du gène X à discuter en RCP moléculaire. Des précisions sur l'impact clinique de la mutation peuvent être ajoutées en conclusion.
- Détection d'un gain/perte de copies du gène X suggérant l'existence d'une amplification/délétion du gène. Une analyse complémentaire par une autre technique permettrait de vérifier la présence de cette altération.

Les informations détaillées sur les indications thérapeutiques et la surveillance des médicaments sont consultables sur les sites internet de [l'ANSM](#) et de [l'EMA](#).

MISE EN FORME DU COMPTE RENDU

Le rapport final du programme pilote européen 2011 de contrôle qualité externe pour la recherche de mutation de l'*EGFR* dans les cancers du poumon non à petites cellules recommande que :

Formatage du compte rendu sur une page : lorsque cela n'est pas possible, l'identification du patient, le résultat, l'interprétation et la signature doivent figurer sur la première page. Les pages doivent également être numérotées.

III. EXEMPLE DE COMPTE RENDU POUR UNE TUMEUR PULMONAIRE

LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE SOMATIQUE DE L'HÔPITAL XX															
Recherche de mutations somatiques d'EGFR, KRAS, BRAF, PI3KCA, HER2															
EXAMEN N° : 1324															
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient Nom : DUPONT Jean Nom de naissance ▪ Né(e) le 30/10/1952 Sexe : H ▪ Réalisé à partir du prélèvement référencé 12.0004 datant du 02/01/2016 ▪ Reçu le 16/01/2016 ▪ Prescrit par : Dr DURAND Cécile (avenue du Général de Gaulle, Paris) le 10/01/2016 ▪ Motif de l'analyse demandée : recherche de mutations somatiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome pulmonaire 															
RENSEIGNEMENTS ANATOMOCYTOPATHOLOGIQUES															
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Type de prélèvement : biopsie bronchique ▪ Type histologique et état tumoral : adénocarcinome pulmonaire ▪ Pathologiste responsable du diagnostic : Dr MARTIN Michel (Avenue Jean Jaurès, Paris) ▪ Analyse réalisée sur une zone sélectionnée par le Dr LAMBERT Céline ▪ Prélèvement : biopsie, bloc fixé et inclus en paraffine, 50 % de cellules tumorales 															
RÉSULTATS															
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variants dont l'impact clinique est connu <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Gène</th> <th>Séquence de référence</th> <th>Variant</th> <th>Altération protéique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EGFR</td> <td>NM_005228.3</td> <td>c.2573T>G</td> <td>p.Leu858Arg</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique	EGFR	NM_005228.3	c.2573T>G	p.Leu858Arg				
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique												
EGFR	NM_005228.3	c.2573T>G	p.Leu858Arg												
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variants à discuter en RCP moléculaire <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Gène</th> <th>Séquence de référence</th> <th>Variant</th> <th>Altération protéique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MET</td> <td>NM_001127500.1</td> <td>c.2942-2A>G</td> <td>Variant d'épissage</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique	MET	NM_001127500.1	c.2942-2A>G	Variant d'épissage				
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique												
MET	NM_001127500.1	c.2942-2A>G	Variant d'épissage												
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres variants dont la valeur prédictive est inconnue <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Gène</th> <th>Séquence de référence</th> <th>Variant</th> <th>Altération protéique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique								
Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique												
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gènes pour lesquels aucune anomalie n'a été retrouvée : <i>AKT1, ALK, BRAF, ERBB2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, HRAS, KIT, KRAS, MAP2K1, NRAS, PDGFRA, PI3KCA</i> 															
CONCLUSION / INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EN L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES															
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Présence de la mutation p.L858R du gène EGFR conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR. ▪ Présence de la mutation c.2942-2A>G de du gène MET induisant un saut de l'exon 14 du gène. Les mutations de MET sont concernées par l'essai clinique AcSé crizotinib (http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-crizotinib). Les essais AcSé s'adressent à des patients sans autres options thérapeutiques et ne pouvant être inclus dans d'autres essais cliniques (académiques ou industriels). ▪ Pas d'anomalie des autres gènes analysés 															
Fait à Paris Signature		le 23/01/2016													

MÉTHODE

- Analyse réalisée à partir d'un prélèvement fixé au formol tamponné et inclus dans un bloc paraffine, après macrodissection de la zone d'intérêt.
- Méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral. *Si un kit commercial est utilisé : nom et version*
- Recherche des mutations sur les gènes suivants réalisées par la méthode NGS (*nom et version du kit, séquenceur utilisé, sensibilité, profondeur minimale, version du pipeline d'analyse*), liste des gènes et des exons analysés et séquence de référence.
- Recherche des mutations du gène *EGFR* par *méthode d'analyse si un kit commercial est utilisé : nom et version, sensibilité analytique en % de cellules mutées dans un bruit de fond de cellules sauvages*, liste des mutations cherchées, séquence de référence (NM_005228.3) et version du génome de référence.

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

BLONS Hélène (AP-HP)
DELABESSE Eric (CHU de Toulouse)
ESCANDE Fabienne (CHRU de Lille)
LESPAGNOL Alexandra (CHU de Rennes)
NIBOUREL Olivier (CHU de Lille)
ROULEAU Etienne (Gustave Roussy)
SABOURIN Jean-Christophe (CHU de Rouen)
SOUBEYRAN Isabelle (Institut Bergonié)

Coordination Institut national du cancer

Etienne Lonchamp (INCa)
Frédérique Nowak (INCa)

Le modèle de compte rendu a été soumis à la relecture des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers.