



**COPIE INTERNE 25/08/2025**

Dr AFTIMOS PHILIPPE  
INSTITUT JULES BORDET  
ONCOLOGIE MEDICALE

**Centre d'Anatomie  
Pathologique H.U.B.**

Rue Meylemeersch 90 - 1070 Anderlecht  
Mijlemeerschstraat 90 - 1070 Anderlecht

**Directrice de Service**  
Pr Myriam R Emmelink

**Equipe Médicale**  
Dr Nicolas de Saint Aubain  
Pr Nicky D'Haene  
Dr Maria Gomez Galdon  
Dr Chirine Khaled  
Pr Denis Larsimont  
Pr Laetitia Lebrun  
Dr Calliope Maris  
Pr Jean-Christophe Noël  
Dr Anne-Laure Trépant  
Dr Marie Van Eycken  
Pr Laurine Verset

**Consultant (e) s**  
Dr Sarah Bourl  
Dr Xavier Catteau  
Dr Roland de Wind  
Dr Marie-Lucie Racu  
Dr Valérie Segers  
Dr Anne Theunis  
Dr Marie-Paule Van Craynest

**Secrétariat Médical**  
T. +32 (0)2 541 73 23  
+32 (0)2 555 33 35

[SecMed.AnaPath@hubruxelles.be](mailto:SecMed.AnaPath@hubruxelles.be)

**Secrétariat Direction**  
T. +32 (0)2 555 31 15  
Mme Kathia El Yassini  
[Kathia.elyassini@hubruxelles.be](mailto:Kathia.elyassini@hubruxelles.be)

Mme Véronique Millecamp  
[veronique.millecamp@hubruxelles.be](mailto:veronique.millecamp@hubruxelles.be)

**PATIENT :**

**ID :**

Réf. Externe : 24221016

**EXAMEN : 25EM00218**

Prélevé le 23/08/2024 à 23/08/2024

Prescripteur : Dr AFTIMOS PHILIPPE

Reçu le 20/01/2025

**RECHERCHE PAR « NEXT GENERATION SEQUENCING » DE  
VARIANTS DANS 168 GENES IMPLIQUÉS DANS LES TUMEURS  
SOLIDES ET HÉMATOLOGIQUES**

HUB – Centre d'Anatomie Pathologique –  
est accrédité par BELAC sous le numéro de certificat B-727 MED

**I : Renseignement anatomopathologiques :**

**N° du prélèvement : 24221016**

**Date du prélèvement : 23/08/2024**

**Origine du prélèvement : CMP**

**Type de prélèvement : Cancer du sein**

**Pourcentage de cellules tumorales :**

**Commentaires :** Nous attirons votre attention sur le fait que le délai de fixation n'est pas indiqué sur la feuille de demande. Un délai de fixation supérieur à 1h pourrait éventuellement avoir un impact sur les résultats.

Nous attirons votre attention sur le fait que la durée de fixation n'est pas indiquée sur la feuille de demande. Une durée de fixation inférieure à 6 heures ou supérieure à 72 heures pourrait éventuellement avoir un impact sur les résultats.

## **II : Méthode:**

La partie technique, hormis l'extraction de l'ADN, est effectuée par le laboratoire BrightCore de la VUB. L'extraction d'ADN est réalisée à partir de coupes paraffinées après macrodissection des zones tumorales ou à partir de frottis.

Analyse par le laboratoire BrightCore : validée et accréditée selon la norme NBN EN ISO15189 (141-MED) effectuée à l'aide du kit Kappa Hyper Prep pour la préparation des librairies et de la technologie SeqCap pour la capture. Le Séquençage est réalisé sur le séquenceur NovaSeq 6000 (Illumina).

L'ensemble des exons pour les 168 gènes suivants sont analysés :

ABL1, ACVR1, AKT1, ALK, APC, AR, ARAF, ARID1A, ASXL1, ATM, ATR, ATRX, AXIN1, BAP1, BARD1, BCL2, BCL6, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BTK, CALR, CARD11, CBL, CCND1, CD79B, CDH1, CDK12, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CHEK1, CHEK2, CIC, CRBN, CREBBP, CSF3R, CTNNB1, CUL4B, CXCR4, CYLD, DAXX, DDR2, DICER1, DIS3, DNMT3A, EGFR, EGR1, EIF1AX, EP300, EPCAM, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, ETV6, EZH2, FAM175A, FAM46C, FANCA, FANCL, FAU, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FOXO1, FUBP1, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, H3F3B, HIST1H1E, HIST1H3B, HIST1H3C, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, IRF4, JAK2, JAK3, KIT, KMT2A, KMT2D, KRAS, LTB, MAP2K1, MAP2K2, MEF2B, MEN1, MET, MLH1, MPL, MRE11, MSH2, MSH6, MTOR, MUTYH, MYD88, MYOD1, NBN, NF1, NF2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NPM1, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUTM1, PALB2, PAX8, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PIK3R1, PMS2, POLD1, POLE, PPM1D, PRKAR1A, PTEN, PTPN11, RAD50, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, RASAL1, RB1, RET, RHOA, RICTOR, ROS1, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SRSF2, STAG2, STAT3, STK11, TERT(+promoteur), TET2, TNFAIP3, TNFRSF14, TP53, TRAF3, TSC1, TSC2, U2AF1, VAV1, VHL, WT1, XRCC2 et ZRSR2.

### **Interprétation :**

Ce test permet de détecter des mutations ponctuelles et des courtes insertions/délétions lorsque la fréquence allélique est d'au moins 5% et la profondeur moyenne de séquençage est supérieure à 1500X. Le statut mutationnel des cellules tumorales étant parfois hétérogène, un test négatif ne peut pas exclure avec certitude la présence d'une mutation. Quand la quantité d'ADN amplifié n'est pas suffisante ou la qualité est suboptimale, certaines mutations peuvent ne pas être détectées. La présence ou l'absence d'une mutation est rapportée uniquement si l'analyse est contributive suivant les critères d'acceptation. Ce test n'est pas adapté pour la mise en évidence de mutation germinale. La classification des variants est basée sur les connaissances actuelles de la littérature et sur les recommandations belges en vigueur. Cette classification serait susceptible de changer au cours du temps. La technique utilisée ne permet pas de mettre en évidence les grands réarrangements et les « copy number variations» (CNV).

**III : Résultats :**

Couverture moyenne : 2481X

Qualité du séquençage : Optimale

**Variants détectés :****Variants pathogéniques ou présumés pathogéniques :**

Gène	Nomenclature HGVS ADN	Nomenclature HGVS Protéine	Fréquence allélique	Couverture
<b>Impact clinique potentiel</b>				
PIK3CA	NM_006218.2:c.318_326del	p.Asn107_Glu109del	22%	1755
<b>Impact clinique indéterminé</b>				
TP53	NM_000546.5:c.833C>T	p.Pro278Leu	29%	1191
MSH6	NM_000179.2:c.83C>G	p.Ser28Ter	14%	1269
FGFR3	NM_000142.4:c.1657G>A	p.Val553Met	47%	1093

**Variants de significations biologique et clinique indéterminées :**

Gène	Nomenclature HGVS ADN	Nomenclature HGVS Protéine	Fréquence allélique	Couverture
ESR1	NM_000125.3:c.823dupG	p.Glu275GlyfsTer5	16%	938
JAK2	NM_004972.3:c.366_368del	p.Trp123del	19%	787

**IV : Discussion :**

Les mutations du gène PIK3CA sont fréquentes dans les cancers du sein (25 à 35%). La FDA a approuvé l'utilisation de l'alpelisib (inhibiteur alpha-selective PI3-kinase) en combinaison avec le fulvestrant (Estrogen Receptor (ER)-antagonist) pour le traitement des patients avec un cancer du sein ER+/HER2- avec certaines mutations du gène PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R, H1047Y), a approuvé l'utilisation du capivasertib (pan-AKT kinase inhibiteur) en combinaison avec le fulvestrant (Estrogen Receptor (ER)-antagonist) pour le traitement des patients avec un cancer du sein métastatique ER+/HER2- et avec certaines mutations du gène PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R, H1047Y, R88Q, N345K, E545Q, Q546K, Q546P, M1043V, M1043I et G1049R) et a approuvé l'utilisation du inavolisib (alpha-isoform selective PI(3)-kinase inhibitor) en combinaison avec le palbociclib et le fulvestrant pour le traitement des patients avec un cancer du sein métastatique ER+/HER2- avec une mutation oncogénique du gène PIK3CA. A noter que le variant N107\_E109del est peu décrit, néanmoins il se situe dans une région hotspot, c'est pourquoi il est classé en présumé pathogénique.

*mycancergenome.org*

*cbioportal.org*

*oncokb.org*

Les mutations du gène TP53 sont fréquentes dans les carcinomes mammaires, leur impact clinique est indéterminé.

*cbioportal.org*

Les mutations tronquantes du gène MSH6 peuvent entraîner un défaut dans le système de réparation de l'ADN (dMMR) et sont généralement accompagnées d'une instabilité microsatellitaire (MSI) et d'un profil hyper-muté, notamment dans les cancers colorectaux et de l'endomètre. Certaines mutations du gène MSH6 sont décrites de manière germinale, et peuvent rentrer dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique au cancer nécessitant une prise en charge particulière.

*oncokb.org*

Le variant V553M du gène FGFR3 est peu décrit dans la littérature et les données sur son impact biologique sont restreintes et/ou contradictoires. L'impact clinique du variant V553M du gène FGFR3 est indéterminé.

**V : CONCLUSION :** (THMA le 07/02/2025)

**Présence du variant présumé pathogénique N107\_E109del du gène PIK3CA (voir discussion).**

**Absence de variant pathogénique ou présumé pathogénique détecté dans les gènes BRCA1, BRCA2 et ESR1.**

**Présence du variant pathogénique P278L du gène TP53.**

**Présence du variant présumé pathogénique S28\* du gène MSH6.**

**Présence du variant V553M du gène FGFR3 dont les données sur son impact biologique sont restreintes et/ou contradictoires.**

**Présence de variants de signification biologique et clinique indéterminée dans les gènes ESR1 et JAK2**

**Aucun autre variant n'a été détecté, en accord avec les recommandations du ComPerMed.**

**Etant donné la présence du variant S28\* du gène MSH6, des tests à la recherche d'une instabilité des microsatellites sont demandés et feront l'objet d'un protocole additionnel.**

N.B. Pour les prélèvements d'histologie et de cytologie ainsi que pour les examens complémentaires de biologie moléculaire, merci d'utiliser les nouvelles prescriptions disponibles sur le site internet du HUB : [https://www.hubruelles.be/sites/default/files/2024-03-04\\_demande%20analyse%20anapath%20cytologie%20v3.pdf](https://www.hubruelles.be/sites/default/files/2024-03-04_demande%20analyse%20anapath%20cytologie%20v3.pdf)  
<https://www.hubruelles.be/sites/default/files/FO-HUB-BM-11%20Demande%20de%20biologie%20mol%C3%A9culaire-IPD%20v1.doc>

**VI : Annexe :**

Le tableau suivant décrit les exons considérés comme non-contributifs, c'est à dire dont moins de 90% des nucléotides sont couverts au moins 500X.

Gène - NM de référence	Exons non contributifs	Gène - NM de référence	Exons non contributifs	Gène - NM de référence	Exons non contributifs
ABL1-NM_007313		ERBB4-NM_005235		NRAS-NM_002524	
ABRAXAS1-NM_139076		ESR1-NM_000125		NTRK1-NM_002529	
ACVR1-NM_001111067		ETV6-NM_001987		NTRK2-NM_006180	
AKT1-NM_005163		EZH2-NM_004456		NTRK3-NM_001012338	
ALK-NM_004304		FANCA-NM_000135		NUTM1-NM_001284292	
APC-NM_000038		FANCL-NM_018062		PALB2-NM_024675	
ARAF-NM_001654		FAU-NM_001997		PAX8-NM_003466	
ARID1A-NM_006015		FBXW7-NM_033632		PDGFRA-NM_006206	
AR-NM_000044		FGFR1-NM_023110		PDGFRB-NM_002609	
ASXL1-NM_015338		FGFR2-NM_022970		PIK3CA-NM_006218	
ATM-NM_000051		FGFR3-NM_001163213		PIK3R1-NM_181523	
ATR-NM_001184		FLT3-NM_004119		PMS2-NM_000535	
ATRX-NM_000489		FOXL2-NM_023067		POLD1-NM_002691	
AXIN1-NM_003502		FOXO1-NM_002015		POLE-NM_006231	
BAP1-NM_004656		FUBP1-NM_003902		PPM1D-NM_003620	
BARD1-NM_000465		GNA11-NM_002067		PRKAR1A-NM_002734	
BCL2-NM_000633		GNAQ-NM_002072		PTEN-NM_000314	
BCL6-NM_001706		GNAS-NM_080425		PTPN11-NM_002834	
BCOR-NM_001123385		H3F3A-NM_002107		RAD50-NM_005732	
BRAF-NM_004333		H3F3B-NM_005324		RAD51B-NM_133510	
BRCA1-NM_007294		HIST1H1E-NM_005321		RAD51C-NM_058216	
BRCA2-NM_000059		HIST1H3B-NM_003537		RAD51D-NM_002878	
BRIP1-NM_032043		HIST1H3C-NM_003531		RAD54L-NM_003579	
BTX-NM_000061		HRAS-NM_005343		RASAL1-NM_001301202	
CALR-NM_004343		IDH1-NM_005896		RB1-NM_000321	
CARD11-NM_032415		IDH2-NM_002168		RET-NM_020975	
CBL-NM_005188		IKZF1-NM_006060		RHOA-NM_001664	
CCND1-NM_053056		IRF4-NM_002460		RICTOR-NM_152756	
CD79B-NM_000626		JAK2-NM_004972		ROS1-NM_002944	
CDH1-NM_004360		JAK3-NM_000215		RUNX1-NM_001754	
CDK12-NM_016507		KIT-INTRON		SETBP1-NM_015559	
CDKN2A-NM_000077		KIT-NM_000222		SF3B1-NM_012433	
CDKN2B-NM_004936		KMT2A-NM_001197104		SMAD4-NM_005359	
CDKN2C-NM_078626		KMT2D-NM_003482		SMARCA4-NM_003072	
CEBPA-NM_004364		KRAS-NM_004985		SMARCB1-NM_003073	
CHEK1-NM_001114122		LTB-NM_002341		SMO-NM_005631	
CHEK2-NM_007194		MAP2K1-NM_002755		SRSF2-NM_003016	
CIC-NM_001304815		MAP2K2-NM_030662		STAG2-NM_001042750	
CRBN-NM_016302		MEF2B-NM_001145785		STAT3-NM_139276	
CREBBP-NM_004380		MEN1-NM_000244		STK11-NM_000455	
CSF3R-NM_156039		MET-NM_001127500		TENT5C-NM_017709	
CTNNB1-NM_001904		MLH1-NM_000249		TERT-INTRON	
CUL4B-NM_001079872		MPL-NM_005373		TERT-NM_198253	
CXCR4-NM_003467		MRE11-NM_005591		TET2-NM_001127208	
CYLD-NM_015247		MSH2-NM_000251		TNFAIP3-NM_001270508	
DAXX-NM_001141969		MSH6-NM_000179		TNFRSF14-NM_003820	
DDR2-NM_006182		MTOR-NM_004958		TP53-NM_000546	
DICER1-NM_177438		MUTYH-NM_001048174		TRAF3-NM_145725	
DIS3-NM_014953		MYD88-NM_001172567		TSC1-NM_000368	
DNMT3A-NM_175629		MYOD1-NM_002478		TSC2-NM_000548	
EGFR-NM_005228		NBN-NM_002485		U2AF1-NM_006758	
EGR1-NM_001964		NF1-NM_001042492		VAV1-NM_005428	
EIF1AX-NM_001412		NF2-NM_000268		VHL-NM_000551	
EP300-NM_001429		NOTCH1-NM_017617		WT1-NM_024426	
EPCAM-NM_002354		NOTCH2-NM_024408		XRCC2-NM_005431	
ERBB2-NM_004448		NOTCH3-NM_000435	1	ZRSR2-NM_005089	
ERBB3-NM_001982		NPM1-NM_002520			

Dr N D'HAENE

Dr REMMELINK MYRIAM