

9<sup>e</sup> ÉDITION

# JOURNÉES DU GFCO 2023

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

Avec la participation  
scientifique du



# Interprétation des altérations génomiques : Le challenge PFMG

Damien Vasseur, GR, SeqOIA  
Gaëlle Tachon, CLB, Auragen



# LIENS D'INTÉRÊT

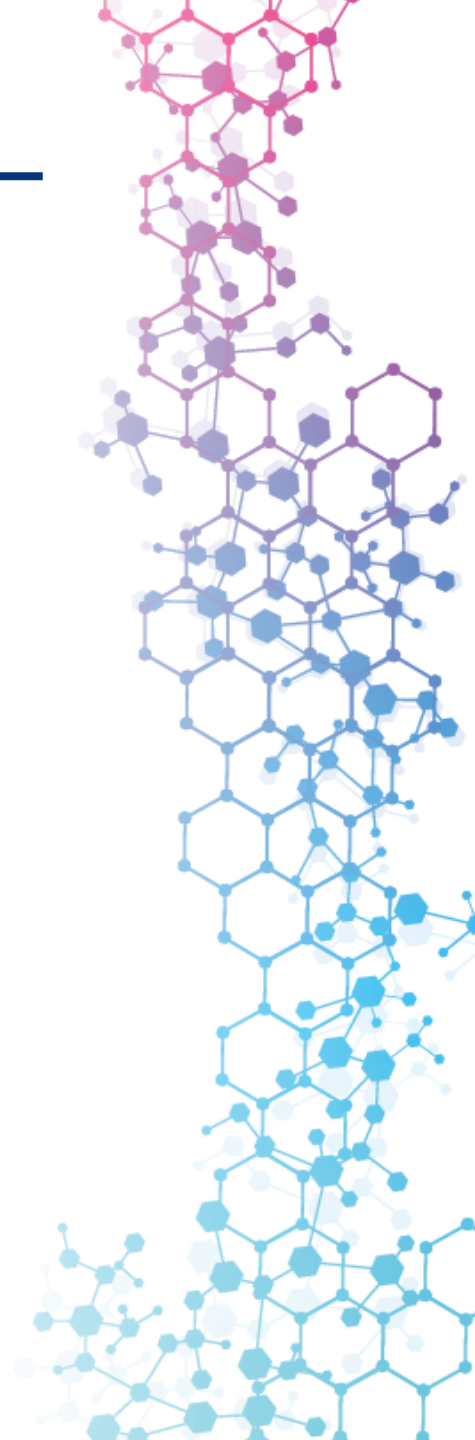
---

- **Dr Damien Vasseur**

- AstraZeneca
- Roche
- Grant Institut Servier

- **Dr Gaëlle Tachon**

- Expertise pour Janssen, Astrazeneca et Menarini-Stemline
- Invitation congrès : MSD France



- **Multiplication des programmes de séquençages nationaux**

FRANCE MÉDECINE  
GÉNOMIQUE 2025

**aviesan**



DANISH NATIONAL  
GENOME CENTER



**Hartwig**

MEDICAL FOUNDATION



**gms**

Genomic Medicine Sweden

- **Sur tissu congelé le plus souvent**
- **Dans un contexte diagnostic → Accréditation**

**Genomics**  
england

**External Quality Assessment**

**Recherche**



**Diagnostic**



# De quoi parle-t-on ?



[WGS 30-40X] *Constitutionnel*

[WGS 60-80X] *Tumoral*

[WES 150-200X] *Tumoral*

[WTS 64M PE reads] *Tumoral*

## WGS Tumoral

CNV

MSI

Score HRD

En cours de mise à disposition:

- Variant calling (SNV / Delins < 50bp)

## WES Tumoral

Variant calling  
(SNV / Delins < 50bp)

Charge mutationnelle  
(TMB)

Signatures mutationnelles

## WTS Tumoral

Transcrit de fusions

Variant calling  
(SNV / Delins < 50bp)

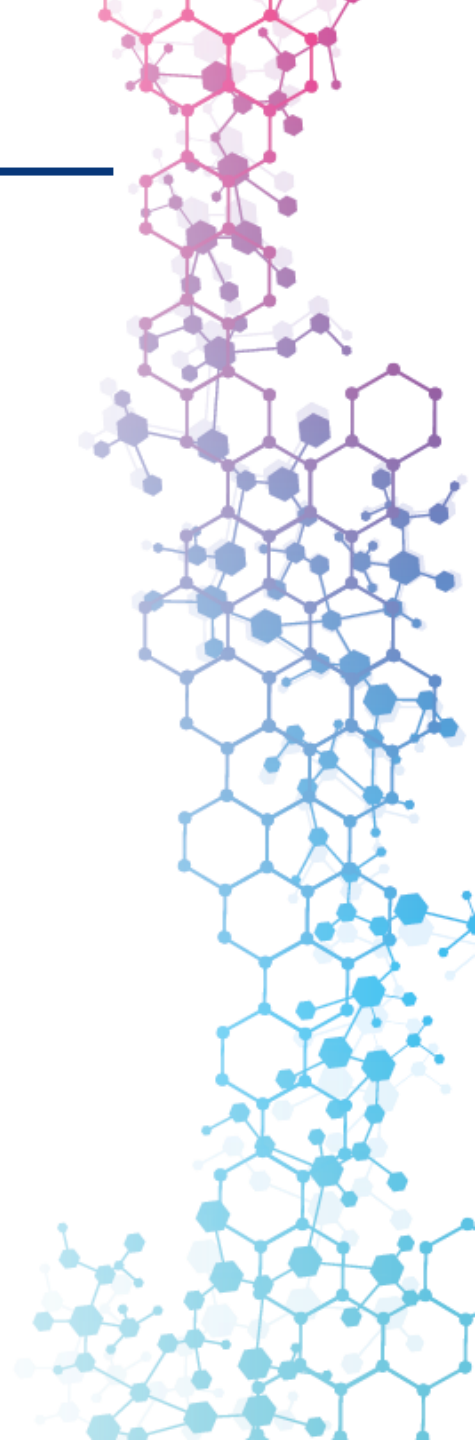
Expression  
(Tables de comptages)



## Qu'en est-il de la qualité de ces analyses ?

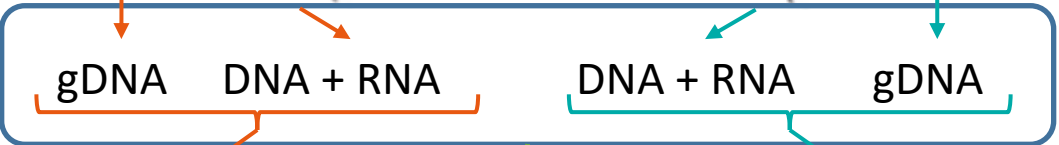
---

- **Non infériorité des techniques très haut débit par rapport aux techniques NGS larges pour la detection des alterations thérapeutiques ?**
- **Comment améliorer la confiance des résultats obtenus avec les analyses très haut débit ?**



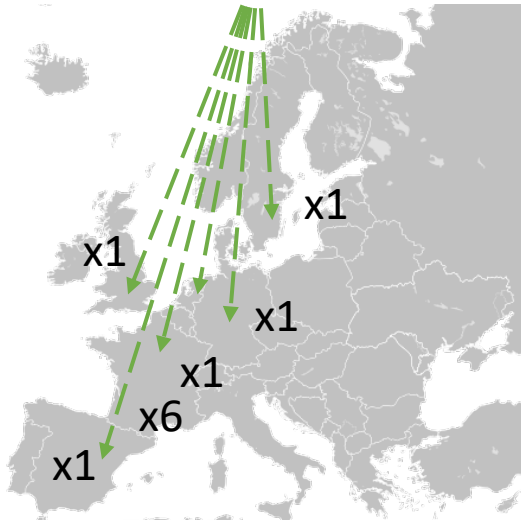
**Sample 1**  
64 yo male non smoker  
Metastatic lung adk

**Sample 2**  
56 yo female smoker  
Metastatic lung adk

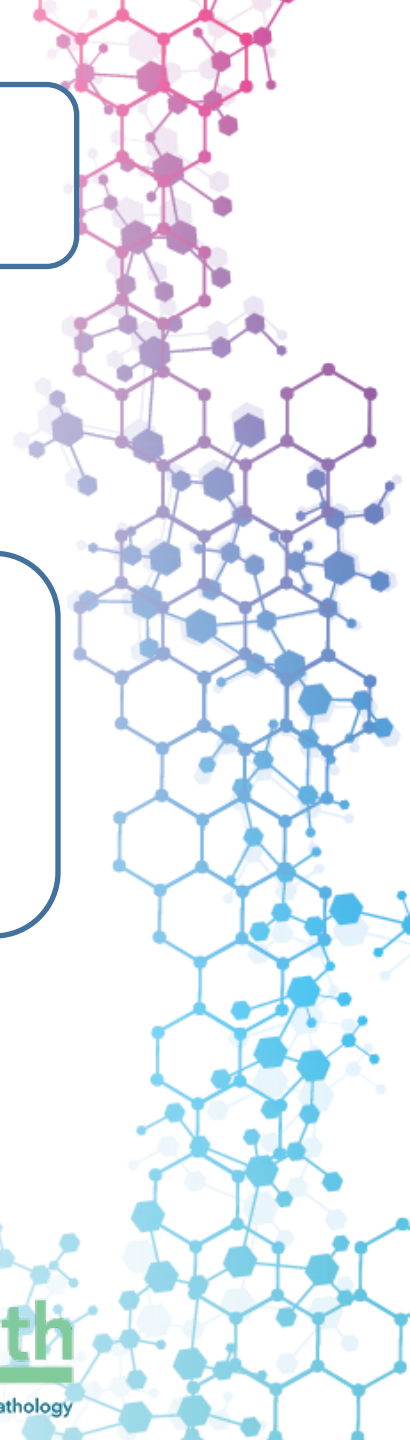
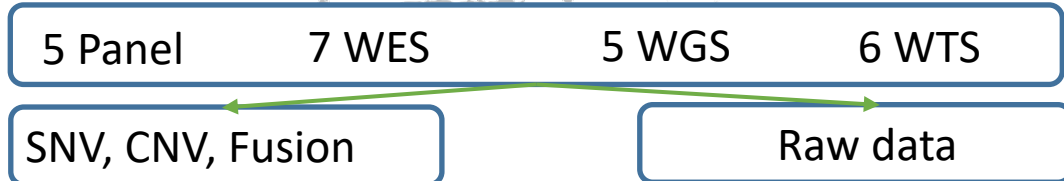


**SNV**  
CDKN2A:p.(Arg80\*)  
EGFR:p.(Glu746\_Ala750del)  
TP53:p.(His193Arg)  
**CNV**  
EGFR amplification  
CDKN2A deletion  
**Fusion**  
WT

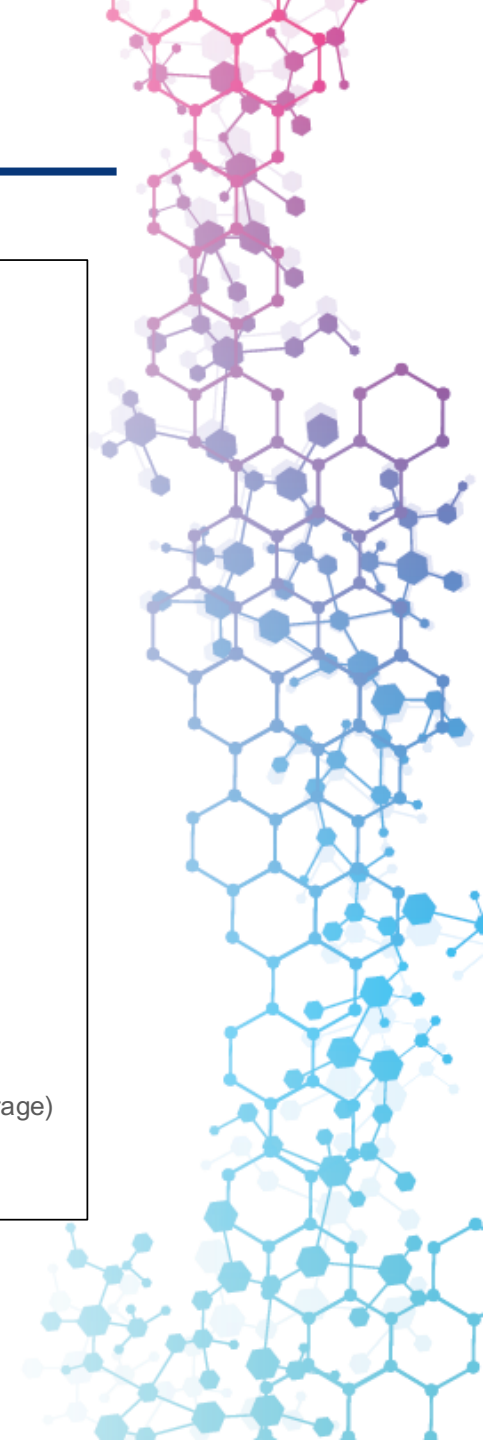
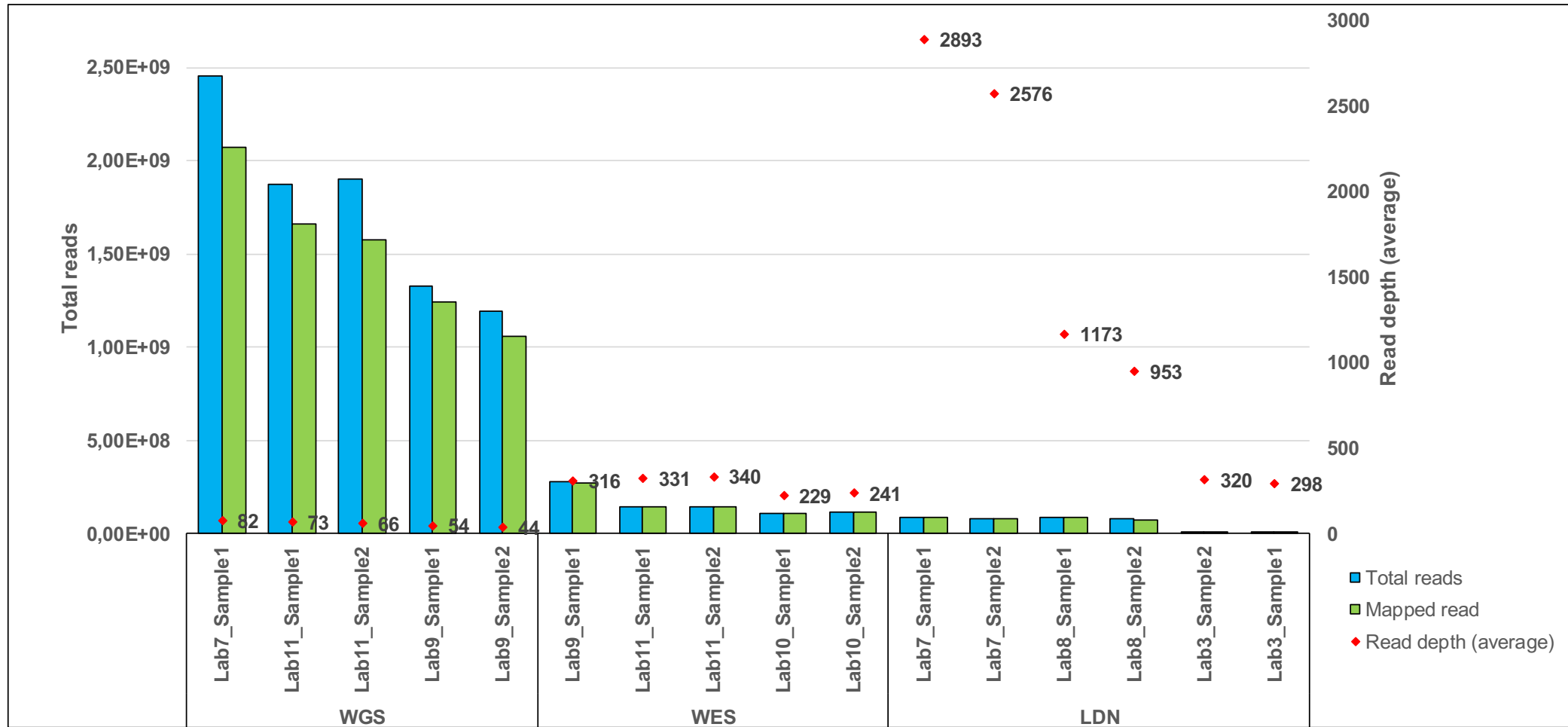
**SNV**  
VUS only  
**CNV**  
CDKN2A loss  
**Fusion**  
EML4::ALK



**Scheme organization**

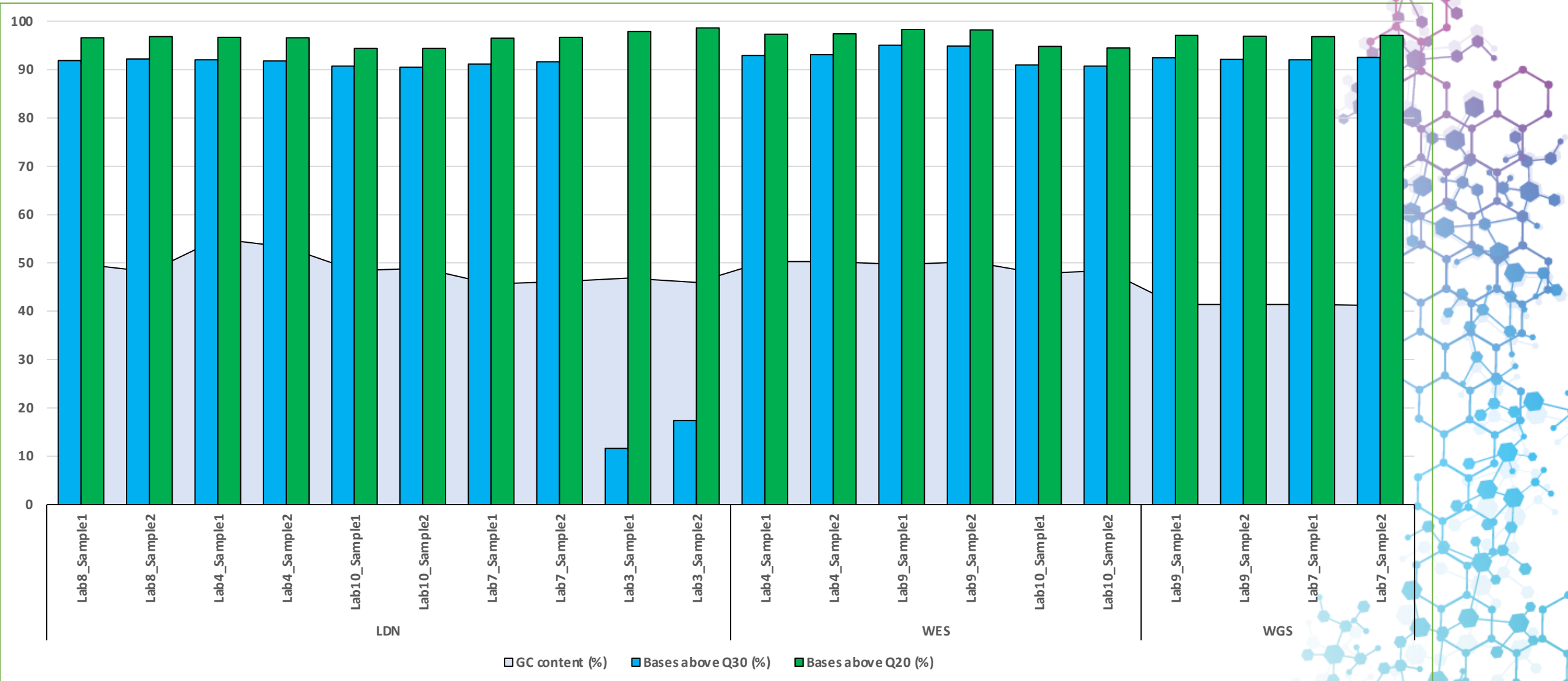


# Changement d'échelle induit par les analyses très haut-débit





# Qualité bases et contenu en GC



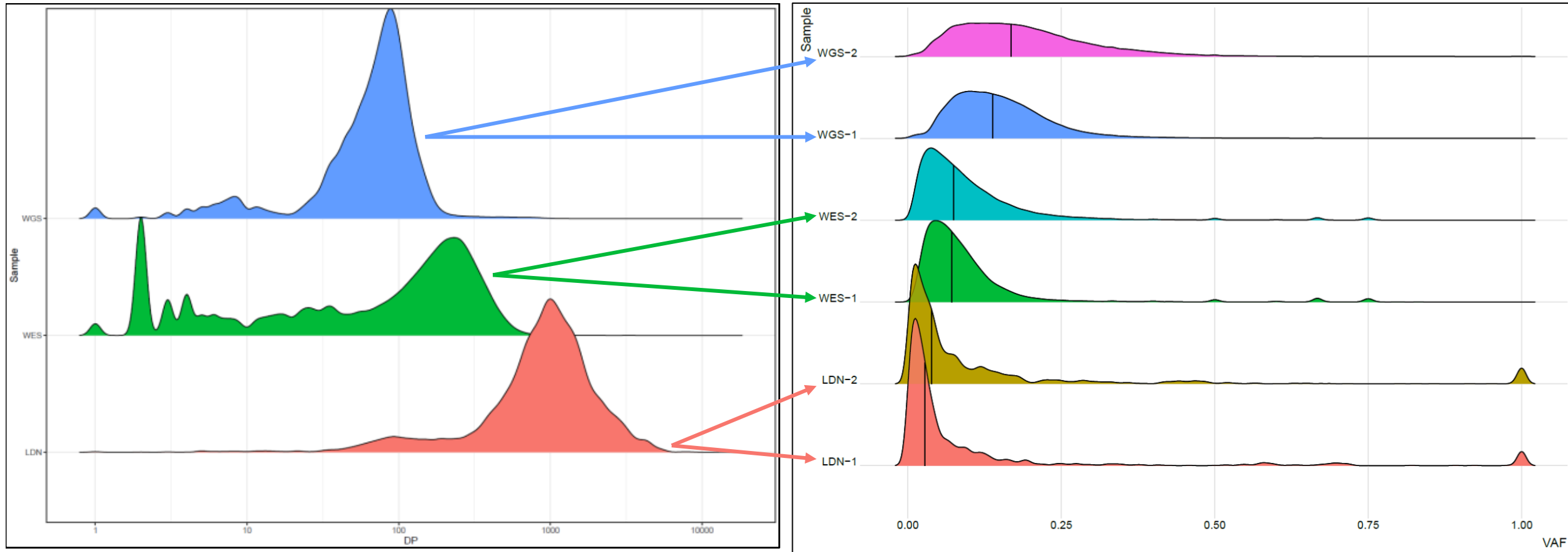
# Variations ponctuelles



Avec la participation  
scientifique du

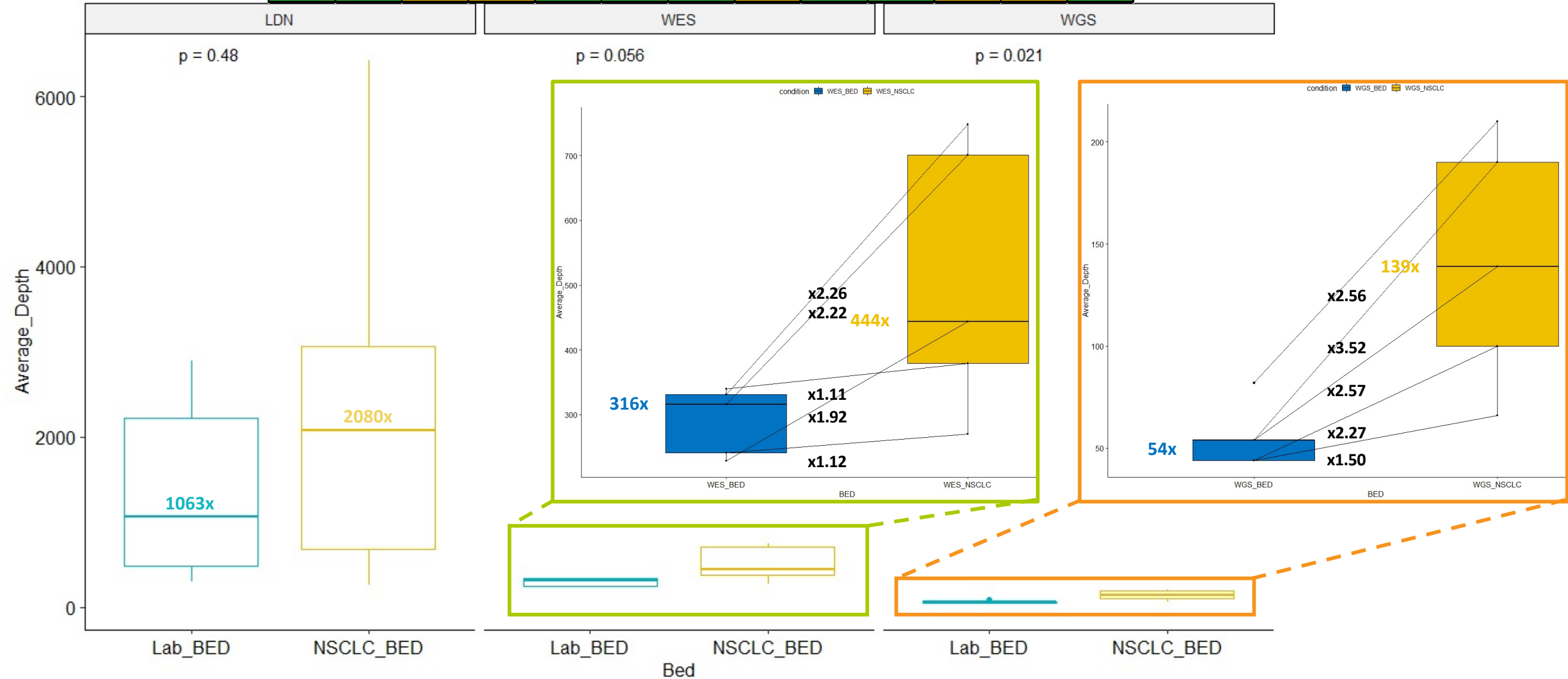


# Profondeurs de séquençage et VAF

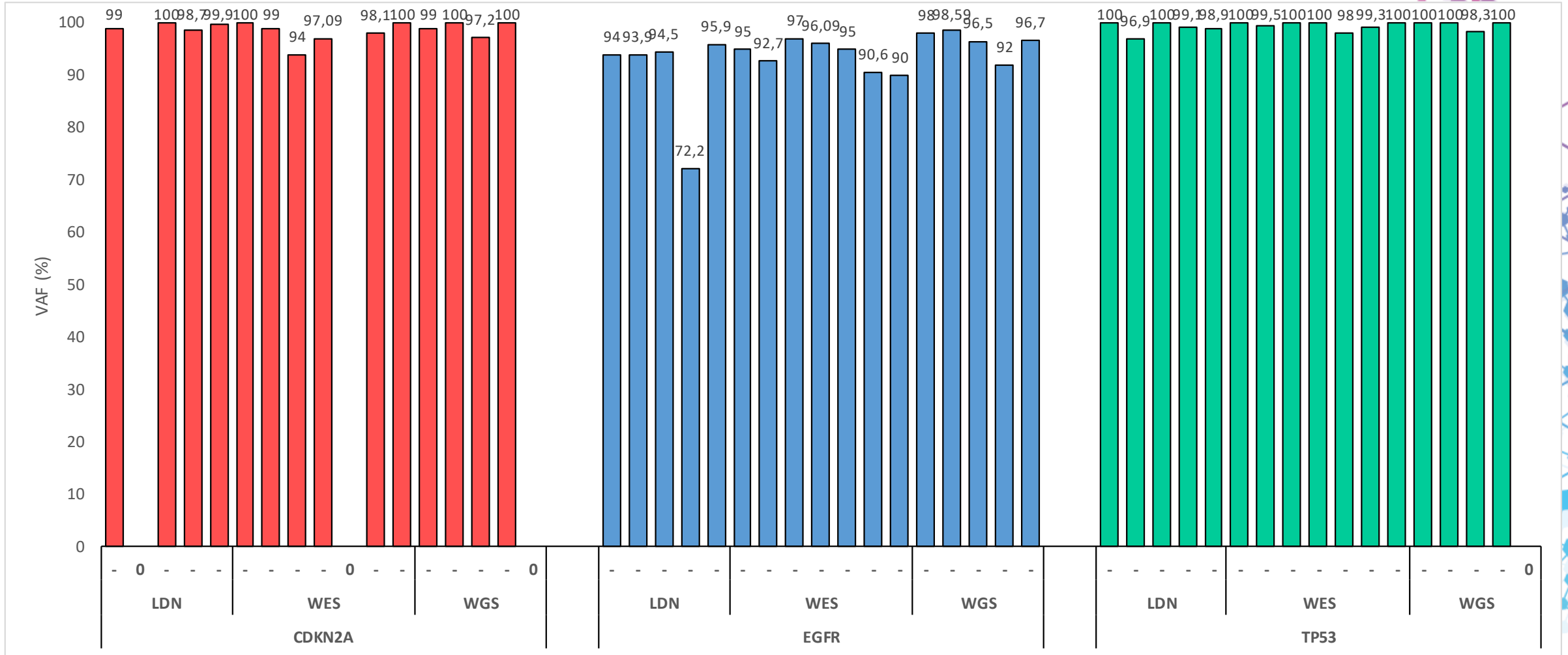


# Un enrichissement sur les régions d'intérêt

Oncogenes								Tumor suppressor genes				
<i>EGFR</i>	<i>KRAS</i>	<i>BRAF</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ALK</i>	<i>MET</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>AKT1</i>	<i>PTEN</i>	<i>KEAP1</i>	<i>STK11</i>	<i>TP53</i>	<i>CDKN2A</i>

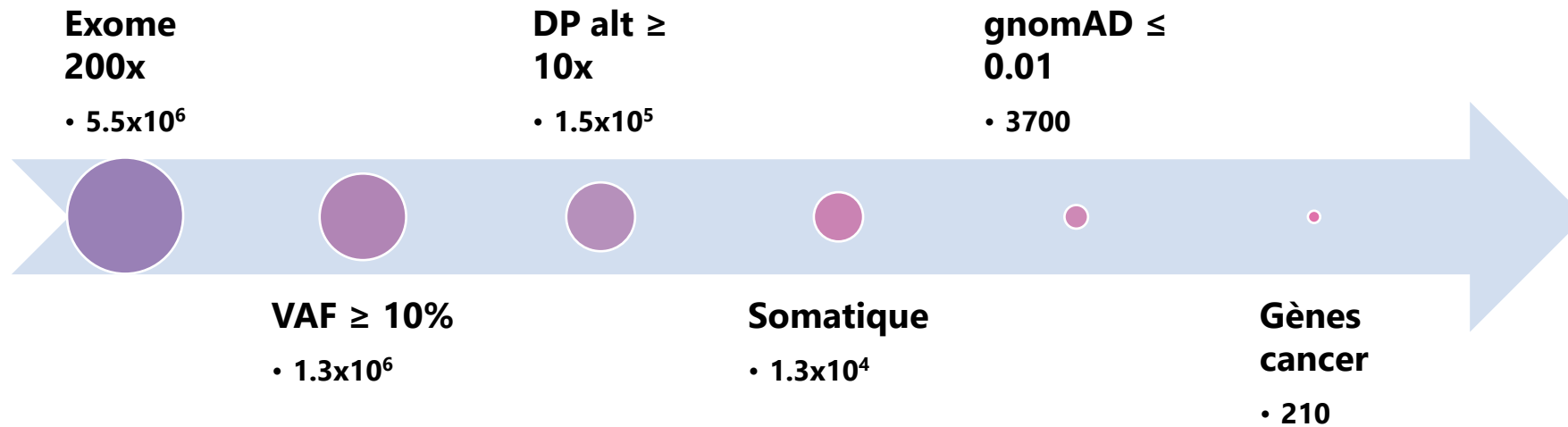


# Sample 1 - SNV

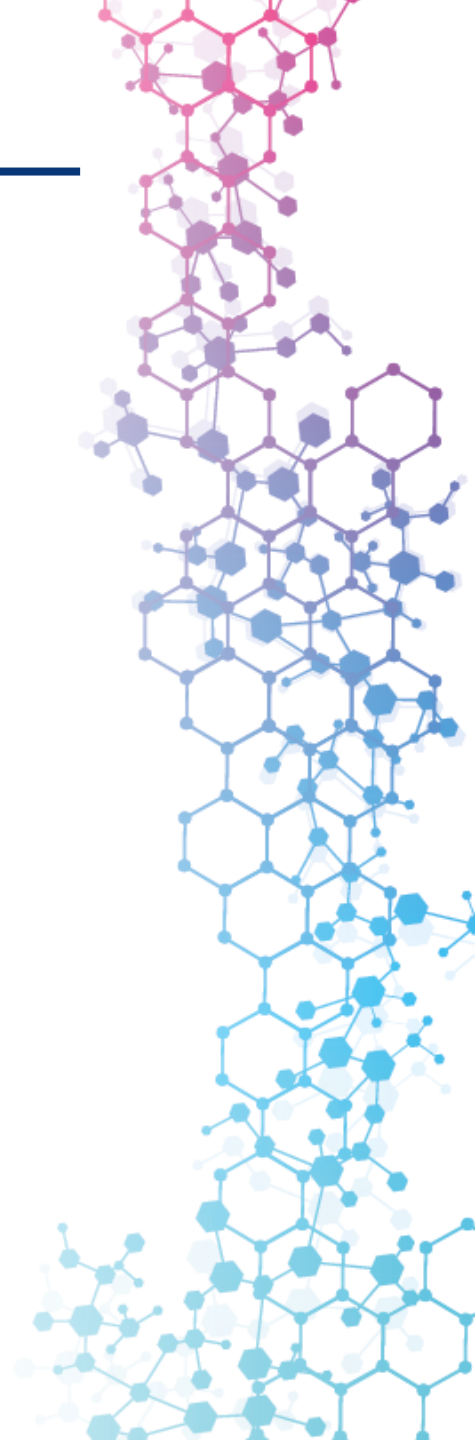


# Analyses très haut-débit et sélection des variants somatiques

## ■ Nécessité d'appliquer des combinaisons de filtres :



## ■ Quels variants rendre ?

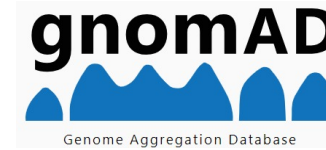


# Bases de population et listes de gènes

## ■ Eliminer les variants fréquents en population

### ■ Seuil ?

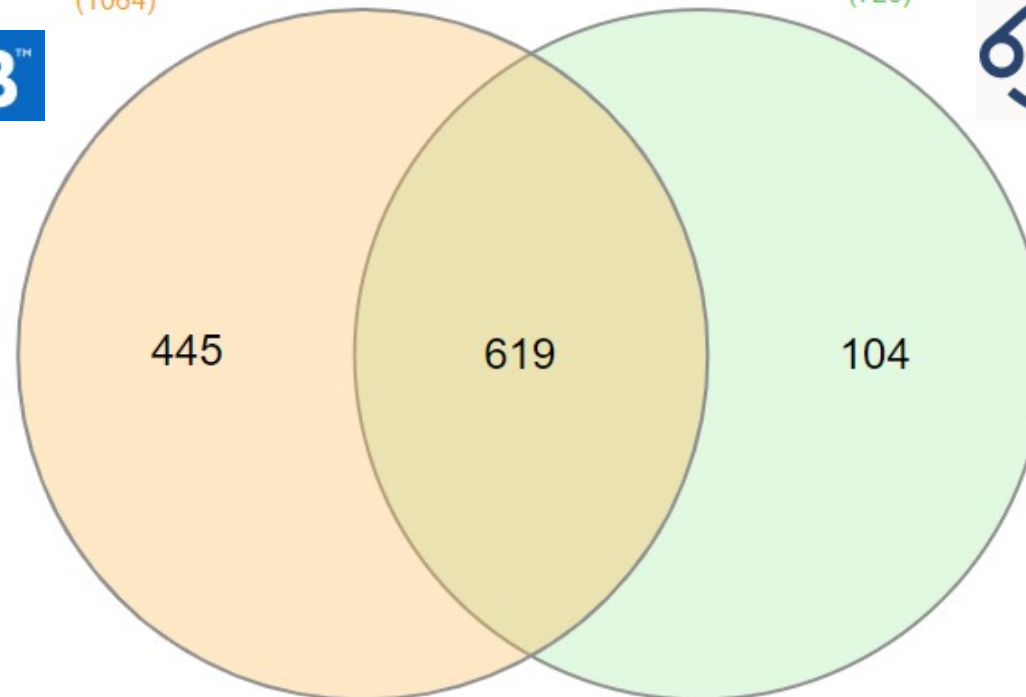
- >5% → polymorphisme
- >0.1-1% → en faveur caractère bénin



## ■ Utiliser des listes de gènes

OncoKB Cancer G  
(1064)

Cancer G Census  
(723)



# Bases de données et portails variants somatiques

## ■ Bases de données :

- OncoKB : pathogénicité et actionnabilité

BRAF / V600E

**BRAF V600E**

Oncogenic · Gain-of-function · Level 1 · Level Dx2 · FDA Level 2

- CIViC



## ■ Portails cancer :

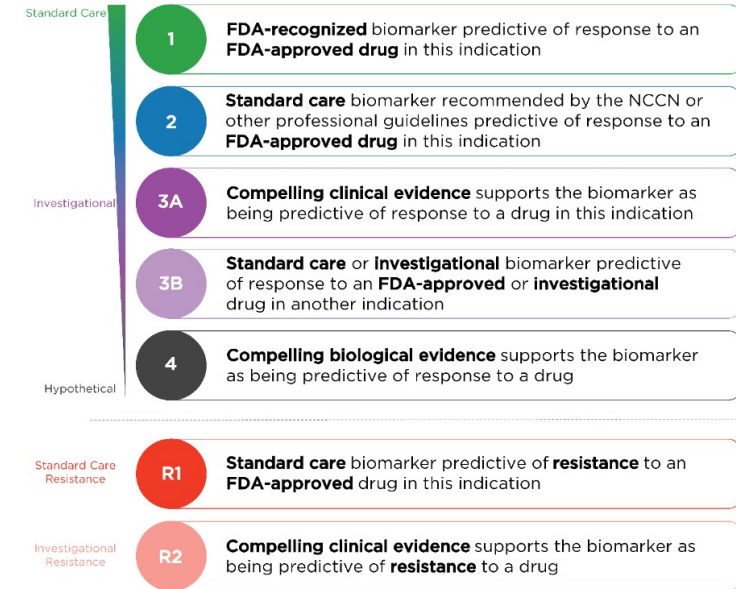
- cBioPortal
- Genie
- Intogen
- OMS



WHO Classification of Tumours [online](#)

OncoKB™ Therapeutic Level of Evidence V2

[Click here to see Therapeutic Levels of Evidence V1](#)



## ESCAT

### ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets





# Bases de données variants constitutionnels

## ■ Spécifiques de pathologies :

- InSiGHT : MMR & Gastro Intestinal
- GGC
- FrOG


## ■ Non spécifiques :

- VarSome
- ClinVar

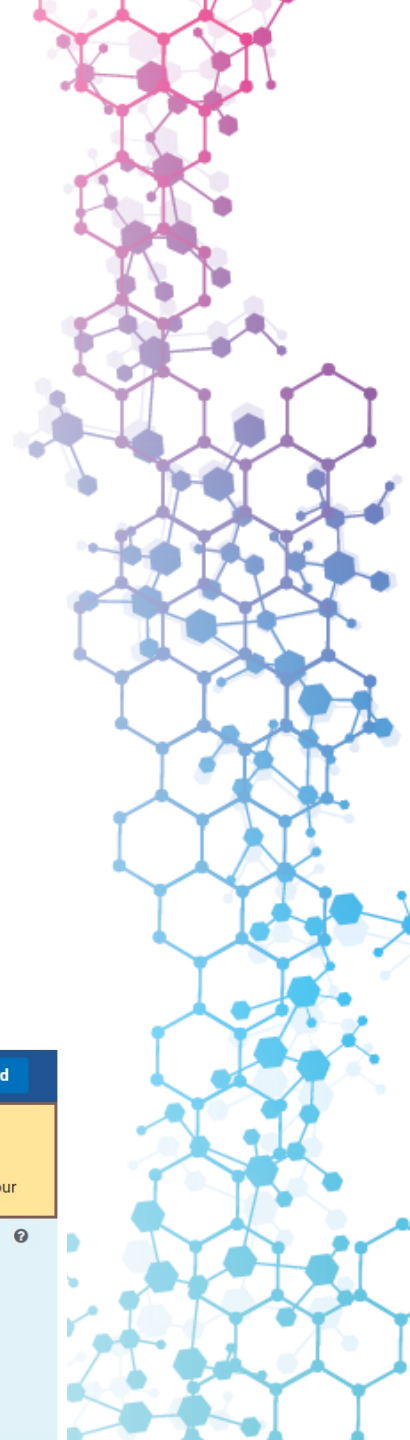


NM\_000059.4(BRCA2):c.473C>A (p.Ser158Ter) [Cite this record](#)

**Announcing changes to support somatic variant classifications**

 We have delayed changes to the ClinVar XML files and our submission spreadsheet templates until January 2024; these changes will improve support for classifications of somatic variants in ClinVar. To help our users and submitters prepare for this change, we are providing a preview of submission spreadsheet templates, updated XSDs, sample XMLs, and supporting documentation on GitHub. Please share this information with your colleagues, including your bioinformatics team!

<b>Interpretation:</b>	Pathogenic
<b>Review status:</b>	★★★☆☆ reviewed by expert panel
<b>Submissions:</b>	3
<b>First in ClinVar:</b>	Oct 22, 2016
<b>Most recent Submission:</b>	Feb 7, 2023
<b>Last evaluated:</b>	Oct 18, 2016
<b>Accession:</b>	VCV000266829.10
<b>Variation ID:</b>	266829
<b>Description:</b>	single nucleotide variant



# Bases de données spécifiques de gènes

## ■ BRCA



Gene	HGVS Nucleotide	HGVS Protein	Protein Abbrev	BIC Designation	Clinical Significance
BRCA2	c.473C>A	p.(Ser158Ter)	S158*	S158X (701C>A),p.Ser158X	Pathogenic

## ■ TP53

### The TP53 Database

#### Systematic Assessment of Transactivation Capacities in Yeast and Saos2 Assays by [Kato \(2003\)](#) and [Kakudo \(2005\)](#)

WAF1	MDM2	BAX	H1433s	AIP1	GADD45	NOXA	P53R2	WAF1 (Saos2)	MDM2 (Saos2)	BAX (Saos2)	h1433s (Saos2)	AIP1 (Saos2)	PUMA (Saos2)
20.5	17.6	10.5	10.5	2.6	4.1	7.3	7.8	-2.2	-0.4	0.0	2.0	8.5	-7.4

#### Predicted or Observed Impacts on Protein Functions

Transactivation Class	DNE	DNE_LOF Class	Align-GVGD	BayesDel	REVEL	SIFT	Polyphen2	Structure Function
non-functional	Yes	DNE_LOF	C25	0.5462	0.922	Damaging	D	non-functional

#### Predicted Effect on p53 Protein Isoforms

TAp53 Alpha	TAp53 Beta	TAp53 Gamma	Delta40p53 Alpha	Delta40p53 Beta	Delta40p53 Gamma	Delta133p53 Alpha	Delta133p53 Beta	Delta133p53 Gamma	Deltap53 Alpha
Altered	Altered	Altered	Altered	Altered	Altered	Altered	Altered	Altered	Altered



# Notion de récurrence

Variant 17:7675139 RefC AltA

Recurrences list



Chrom : 17  
Pos : 7675139  
Ref : C  
Alt : A

Genes  
TP53

Impact  
MODERATE

Classification  
UNKNOWN

Maladies Rares

- + Cancer (constitutionnel) ⓘ AF: 0.0000 (0/3894) nhomalt: 0
- Cancer (tumoral) ⓘ AF: 0.0003 (1/3894) nhomalt: 0
- Cancers avancés en échec thérapeutique ⓘ AF: 0.0006 (1/1676) nhomalt: 0
- Cancer (exome constit.)

Variant 1:114713908 RefT AltC

Recurrences list



Chrom : 1  
Pos : 114713908  
Ref : T  
Alt : C

Genes  
CSDE1  
NRAS

Impact  
MODIFIER  
MODERATE

Classification  
PATHOGÈNE

Maladies Rares

- + Cancer (constitutionnel) ⓘ AF: 0.0000 (0/3894) nhomalt: 0
- Cancer (tumoral) ⓘ AF: 0.0028 (11/3894) nhomalt: 0
- Leucémies aiguës en rechute éligibles à un traitement curatif ⓘ AF: 0.0033 (1/304) nhomalt: 0
- Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic ⓘ AF: 0.0049 (1/206) nhomalt: 0
- Cancers avancés en échec thérapeutique ⓘ AF: 0.0036 (6/1676) nhomalt: 0
- Cancers rares ⓘ AF: 0.0038 (3/786) nhomalt: 0
- Cancer (exome constit.)

# Agrégateurs de données – MobiDetails - CGI

NM\_004333.5(BRAF):c.1799T>A

[Nomenclatures](#)
[Positions](#)
[Frequencies](#)
[Predictions](#)
[Splicing](#)
[Missense](#)
[Classification](#)
[Admin info](#)
[Cite](#)

ig19 UCSC  
 :SP6500  
 inoMAD v2  
 :ADD  
 ig19 InterVar  
 :linvar search  
 lB SNP  
 legulomeDB  
 ig38 UCSC  
 inoMAD v4  
 leCAF  
 :ADD  
 ig38 InterVar  
 :exoSplice  
 omatic

### Nomenclatures

Features	Values	Descriptions
HGNC gene symbol (ID):	BRAF (1097)	HGNC gene symbol and corresponding ID
HGVS DNA on transcript:	NM_004333.5:c.1799T>A	HGVS full nomenclature at DNA level on transcript
HGVS Protein:	NP_004324.2:p.(Val600Glu)	HGVS full nomenclature at protein level
HGVS genomic (hg19):	chr7:g.140453136A>T	HGVS full nomenclature at genomic level (hg19)
HGVS strict genomic (hg19):	NC_000007.13:g.140453136A>T	HGVS full strict nomenclature at genomic level (hg19)
pseudo VCF (hg19):	7-140453136-A-T	chr-pos-ref-alt (hg19)
HGVS genomic (hg38):	chr7:g.140753336A>T	HGVS full nomenclature at genomic level (hg38)
HGVS strict genomic (hg38):	NC_000007.14:g.140753336A>T	HGVS full strict nomenclature at genomic level (hg38)
pseudo VCF (hg38):	7-140753336-A-T	chr-pos-ref-alt (hg38)

[Mutalyzer](#)
[VariantValidator](#)
[HGVS website](#)

### Positions

Features	Values	Descriptions
Position in transcript:	Exon 15	Exon/intron position in NM_004333.5
Position / splice site	58 bp from acceptor	Position relative to the nearest splice site

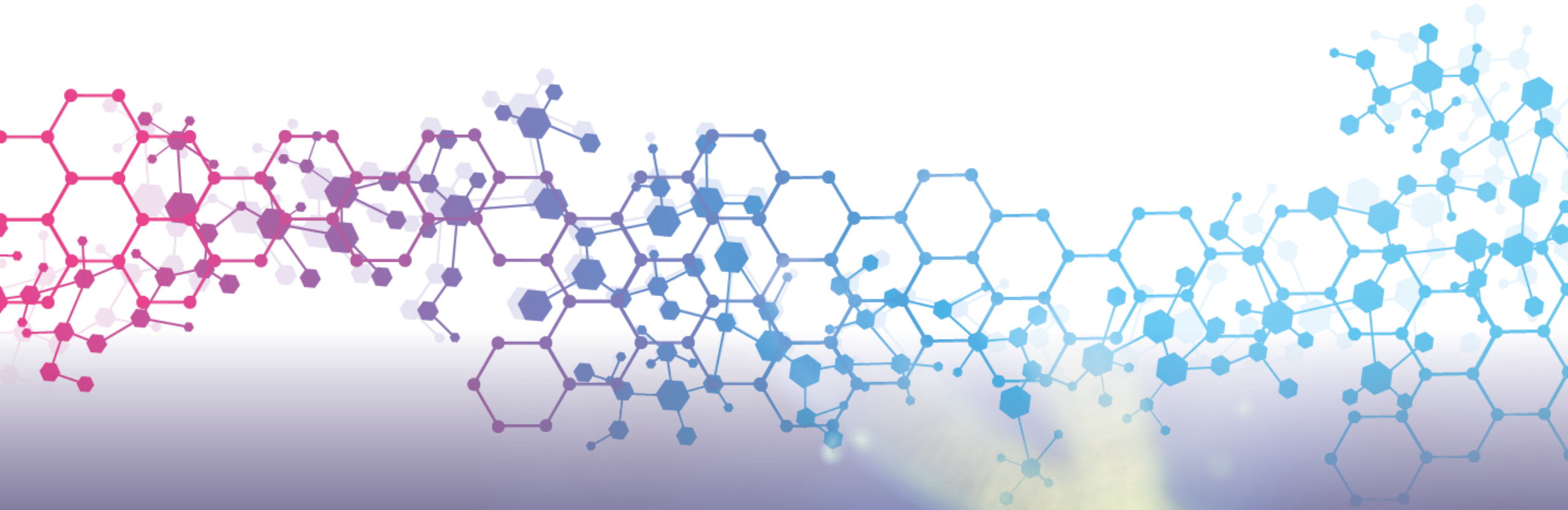


Show entries with:  Mutations identified as drivers  Mutations with oncogenic annotations  Other mutations

Gene	Protein Change	Oncogenicity	Mutation	Consequence	Oncogenic annotation	Transcript
BRAF	V600E	driver	chr7:140753336 A>T	missense variant	☉	ENST00000496384



# Variations du nombre de copies



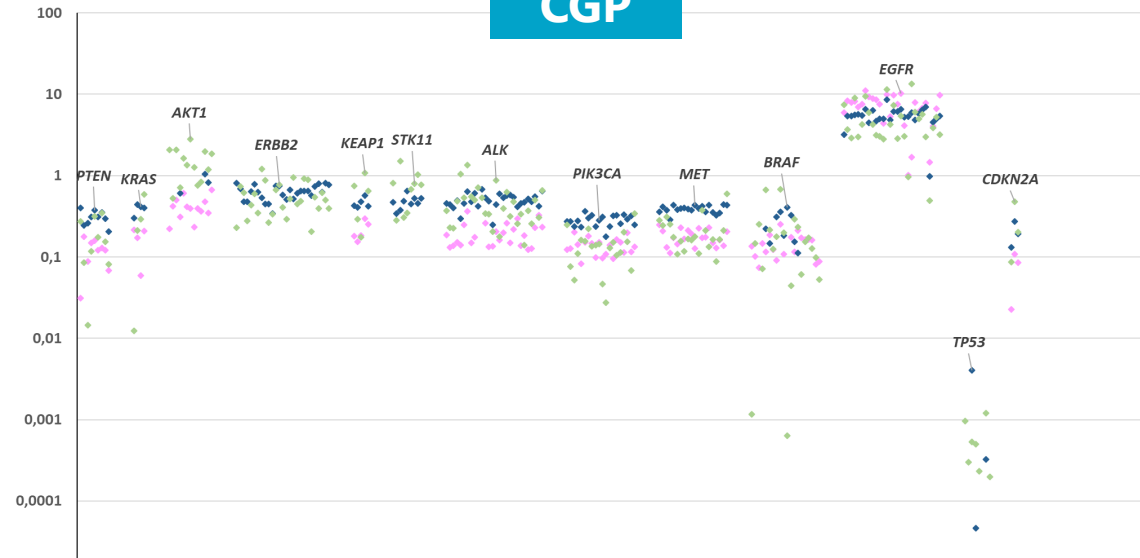
Avec la participation  
scientifique du



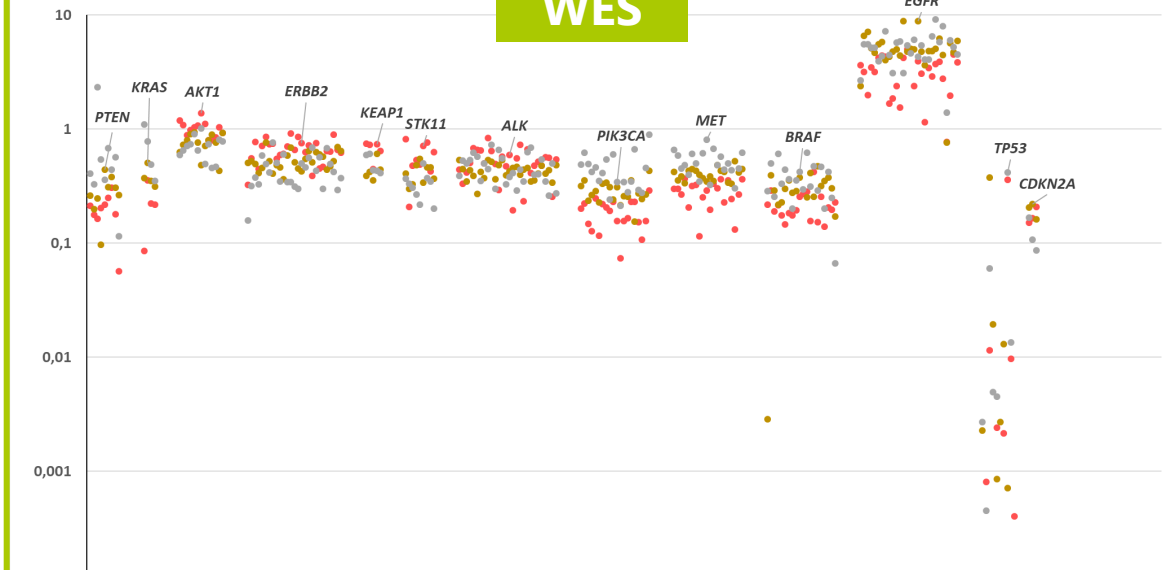
# Une uniformité de séquençage très variable



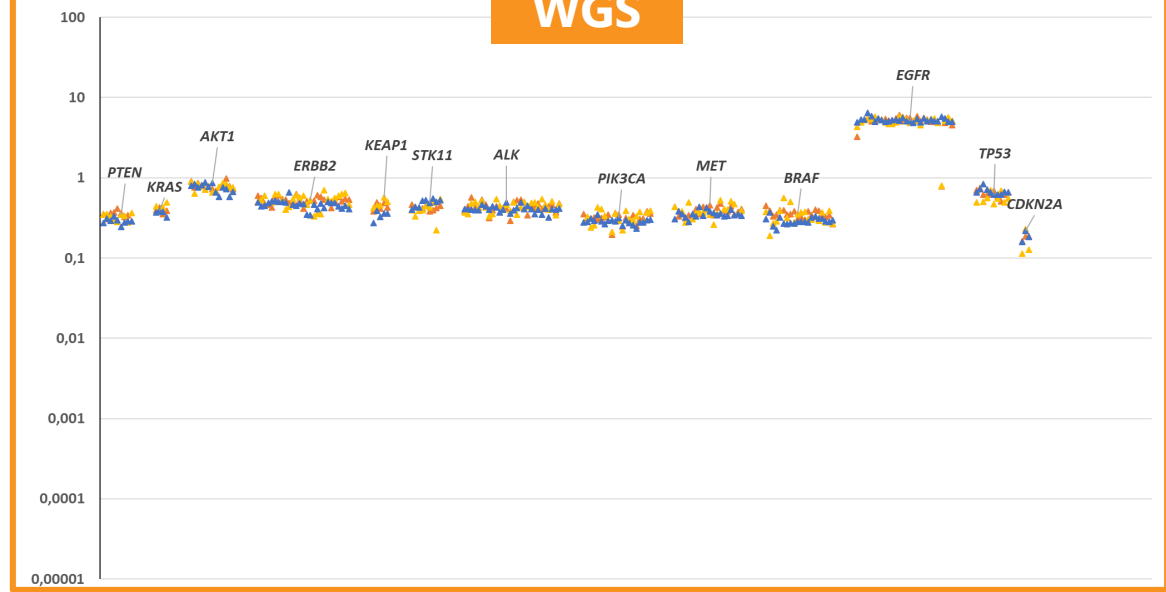
## CGP



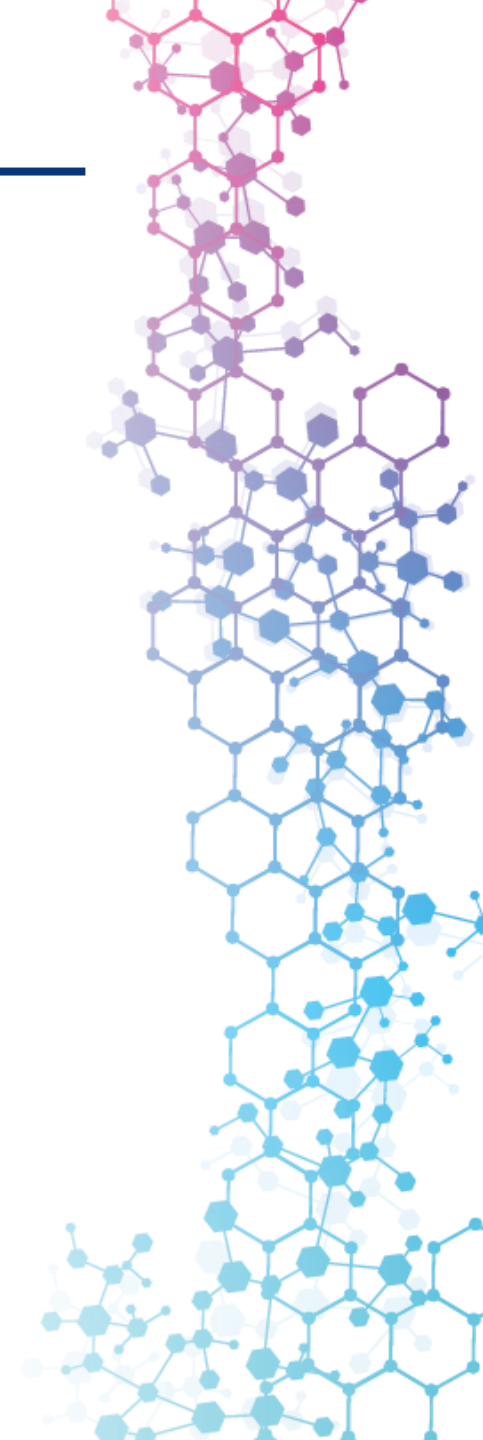
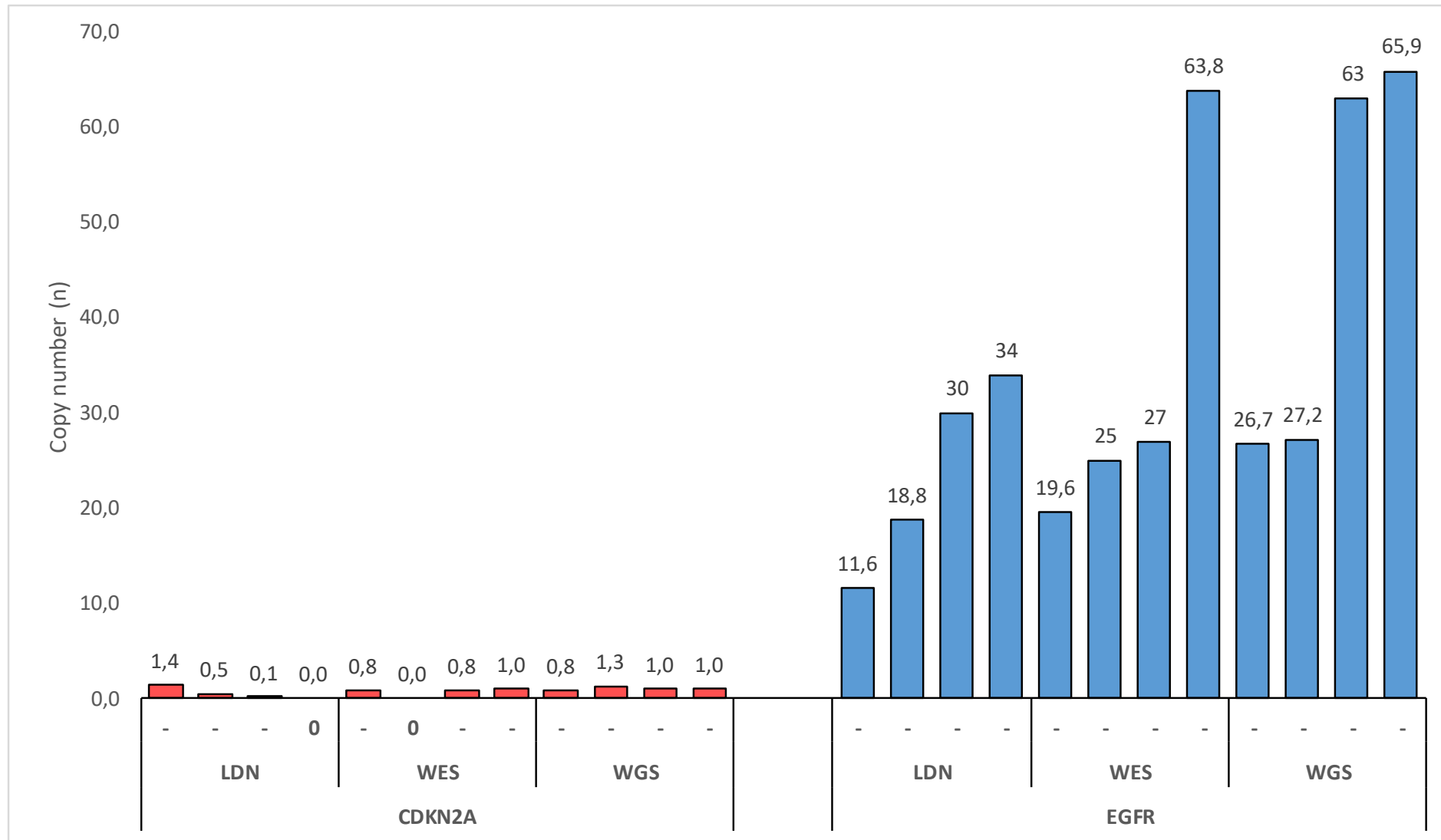
## WES



## WGS



# Sample 1 - CNV



# Outils utilisés

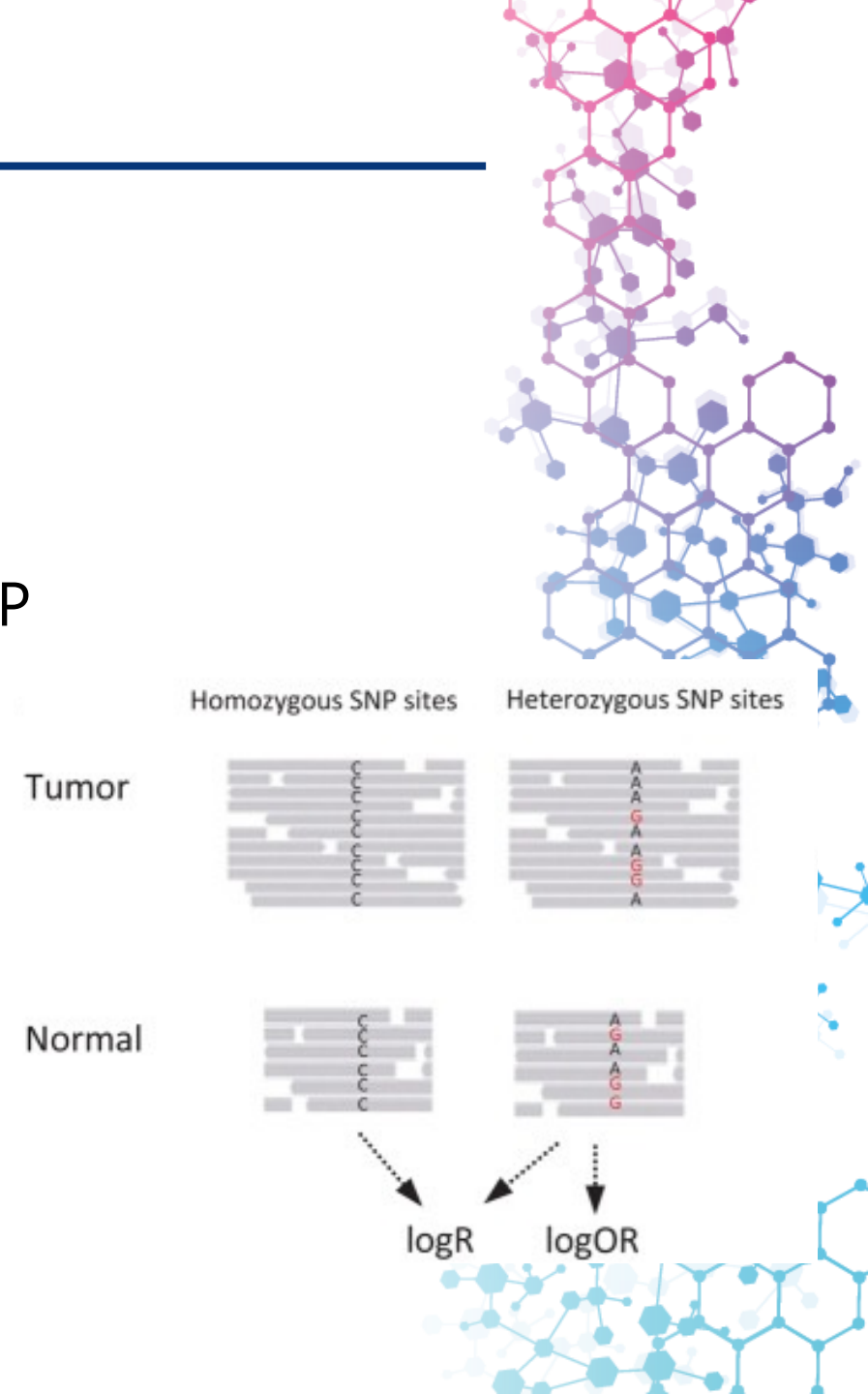
## Facets :

- Permet d'identifier :
  - Délétions homozygotes / hétérozygotes
  - Perte d'hétérozygotie copie neutre (Isodisomie)
  - Gain / amplification allèles spécifiques
- ➔ Se base sur la profondeur de couverture et les SNP

## Wisecondor :

- Développer pour identifier les aneuploidies
- Se base sur la profondeur de couverture du génome tumorale par rapport à la couverture d'un panel de génome constitutionnels normaux
- Résultats sous forme uniquement de gain ou perte

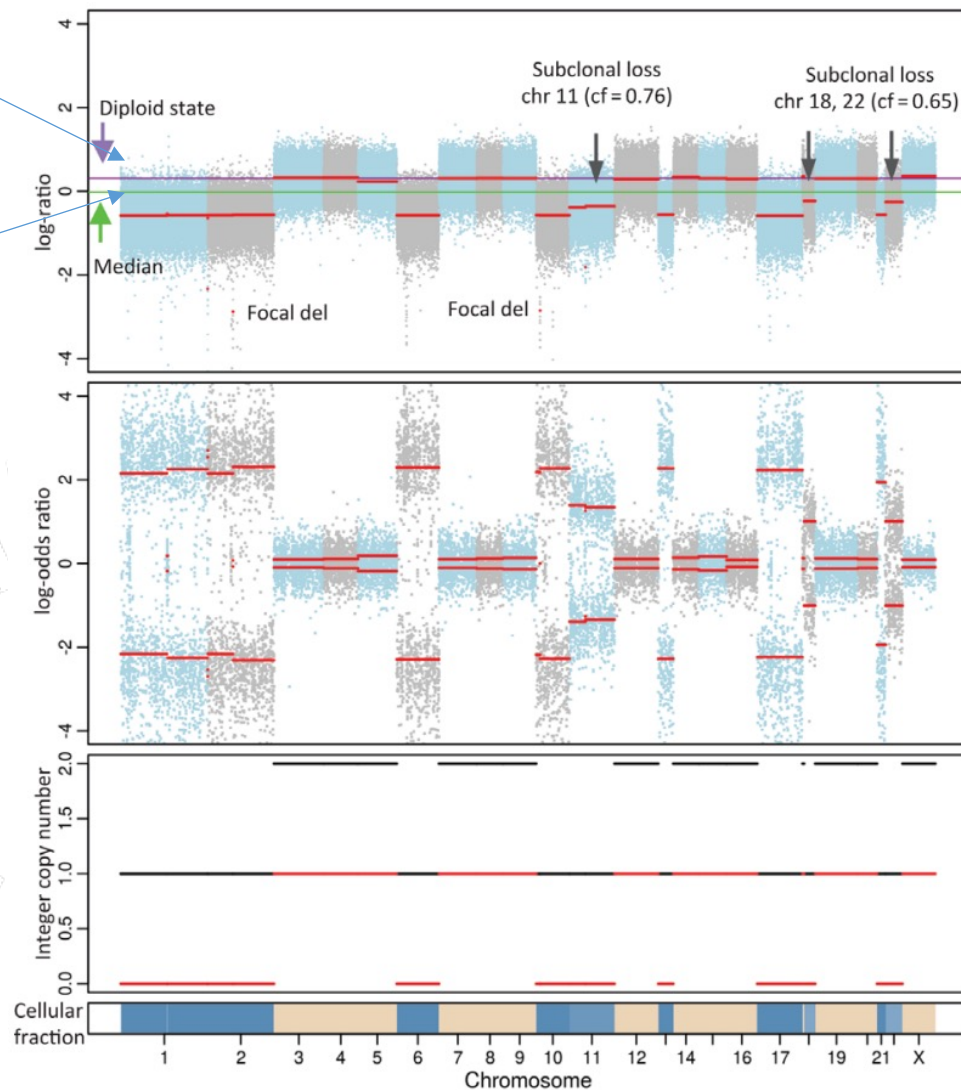
## Asdog : (sur Auragen)





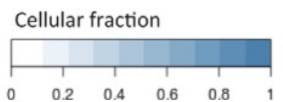
Etat diploïde  
(ligne violette)

logR median  
(ligne verte)



— Total copy number  
— Minor copy number

■ Normal diploid  
(total = 2, minor = 1)

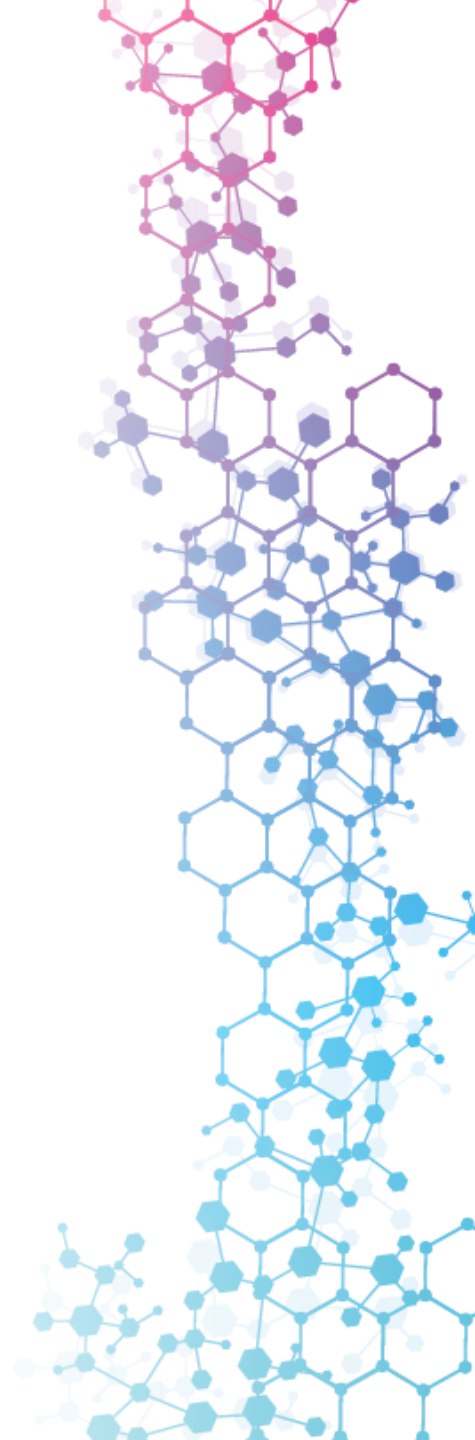


Log ratio reads  
Valeur proche de 0  
= région diploïde

Déséquilibre allélique  
Valeur proche de 0 =  
Équilibre allélique

Copy Number  
— Total (A+B)  
— Minor (B)

Cellular Fraction



## ARID1A 1 copie

Homme de 50 ans

Carcinome médullaire de la thyroïde

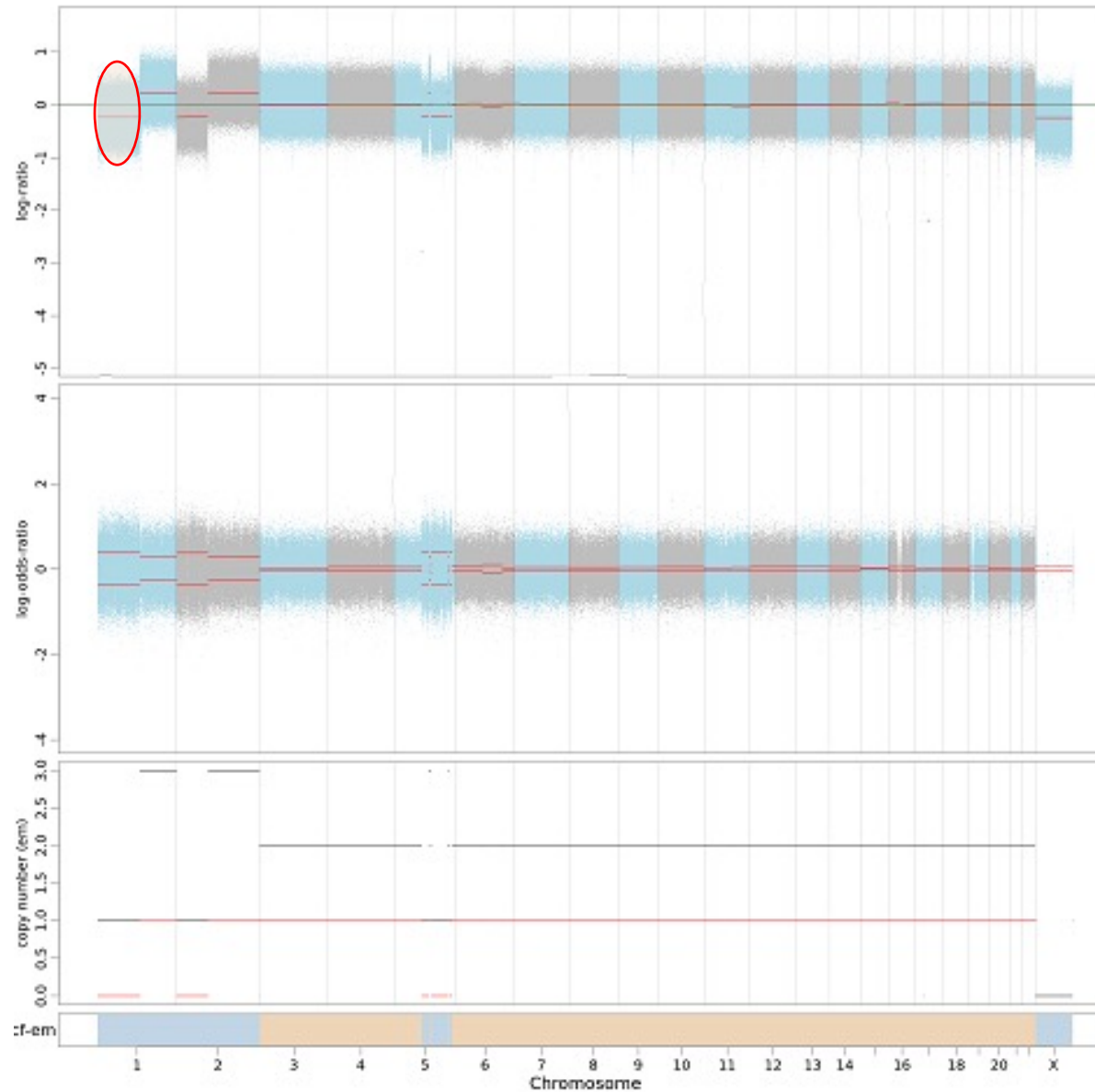
Cellularité tumorale annoncée : 80%

Cellularité tumorale inférée : 30%

Charge mutationnelle : 1.2 mutations/Mb

Statut micro satellitaire stable

Ploidie inférée : 2N



Gène	Transcrit	Nomenclature codante	ADN-Tum VAF (alt/ref)	ARN-Tum VAF (alt/ref)	Classification
KRAS	ENST00000256078.8	KRAS:c.182A>G p.(Gln61Arg)	0.16 (33/209)	NA(NA)	Pathogène
CDKN2C	ENST00000396148.1	CDKN2C:c.100C>T p.(Gln34*)	0.21 (26/123)	0.84(37/44)	Pathogène
ARID1A	ENST00000324856.12	<b>ARID1A:c.2733-2A&gt;T</b>	0.24 (28/115)	NA(NA)	Pathogène

# Analyses ARN



Avec la participation  
scientifique du



# Intérêts de l'analyse de l'ARN

---

## Analyse variants exprimés

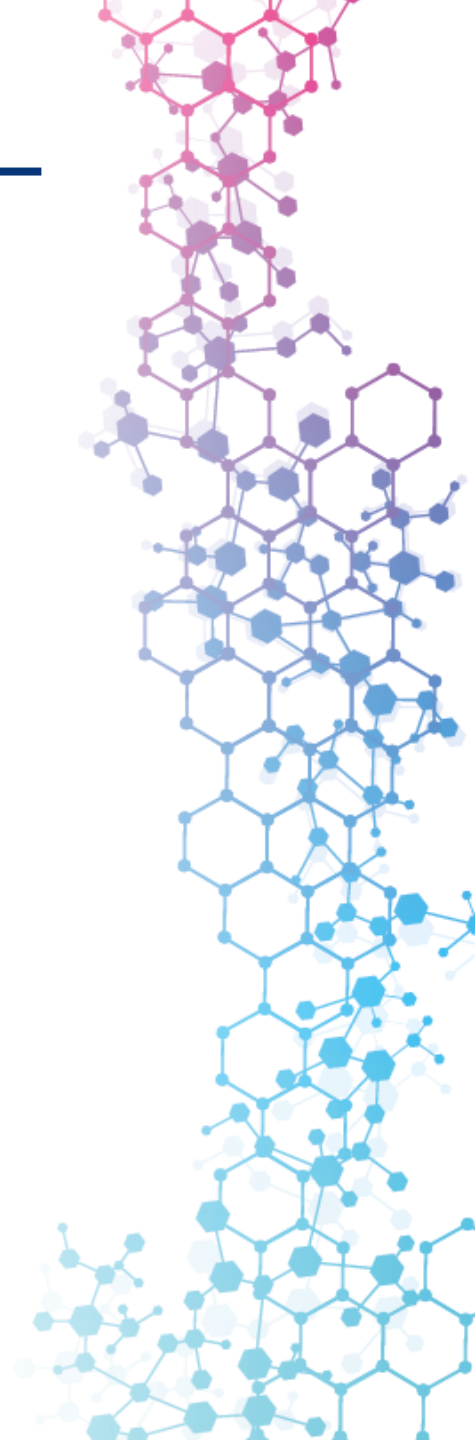
Variant call dédié  
Confirmation de variants  
Effet d'épissage

## Recherche transcrits de fusion

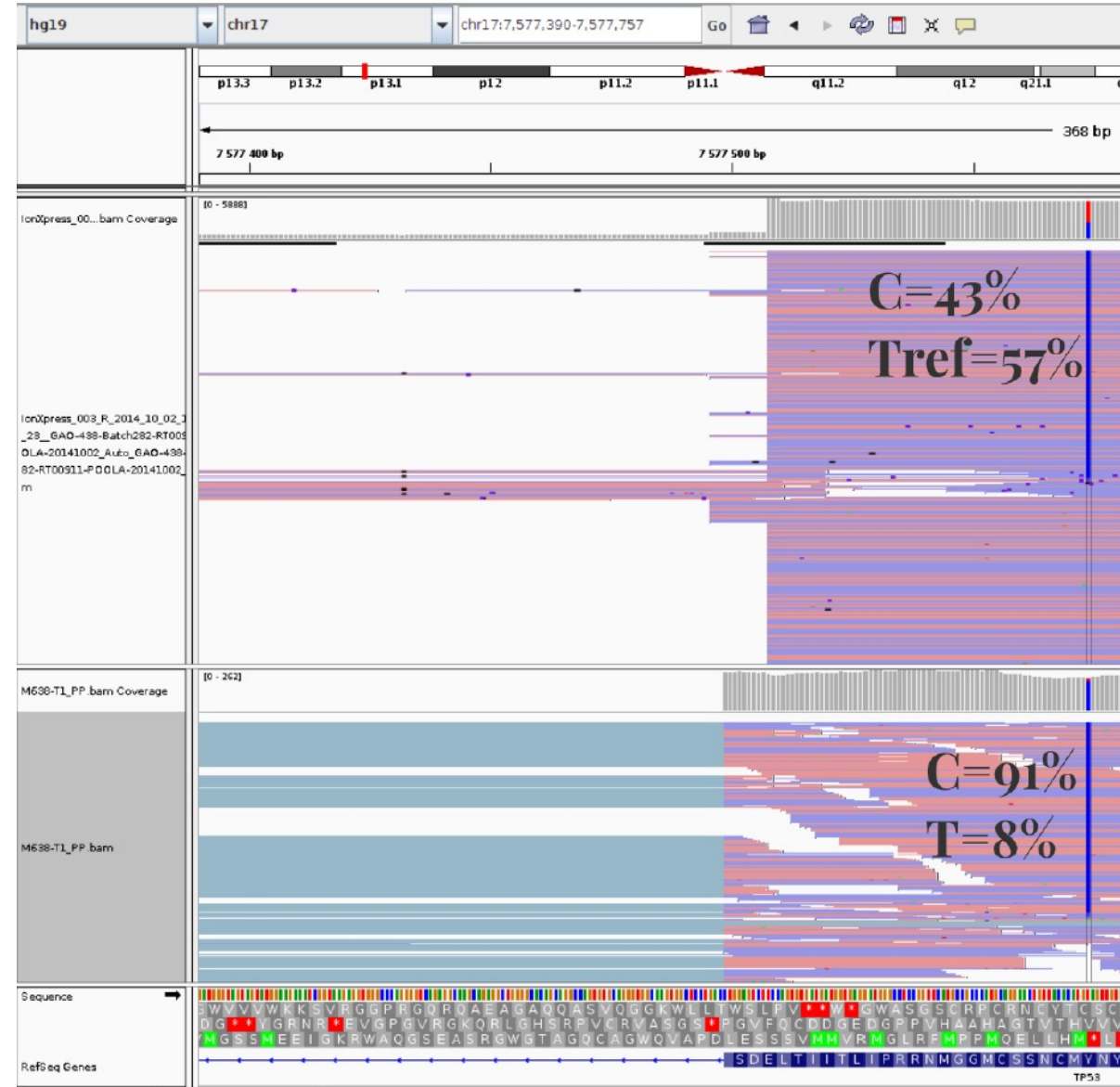
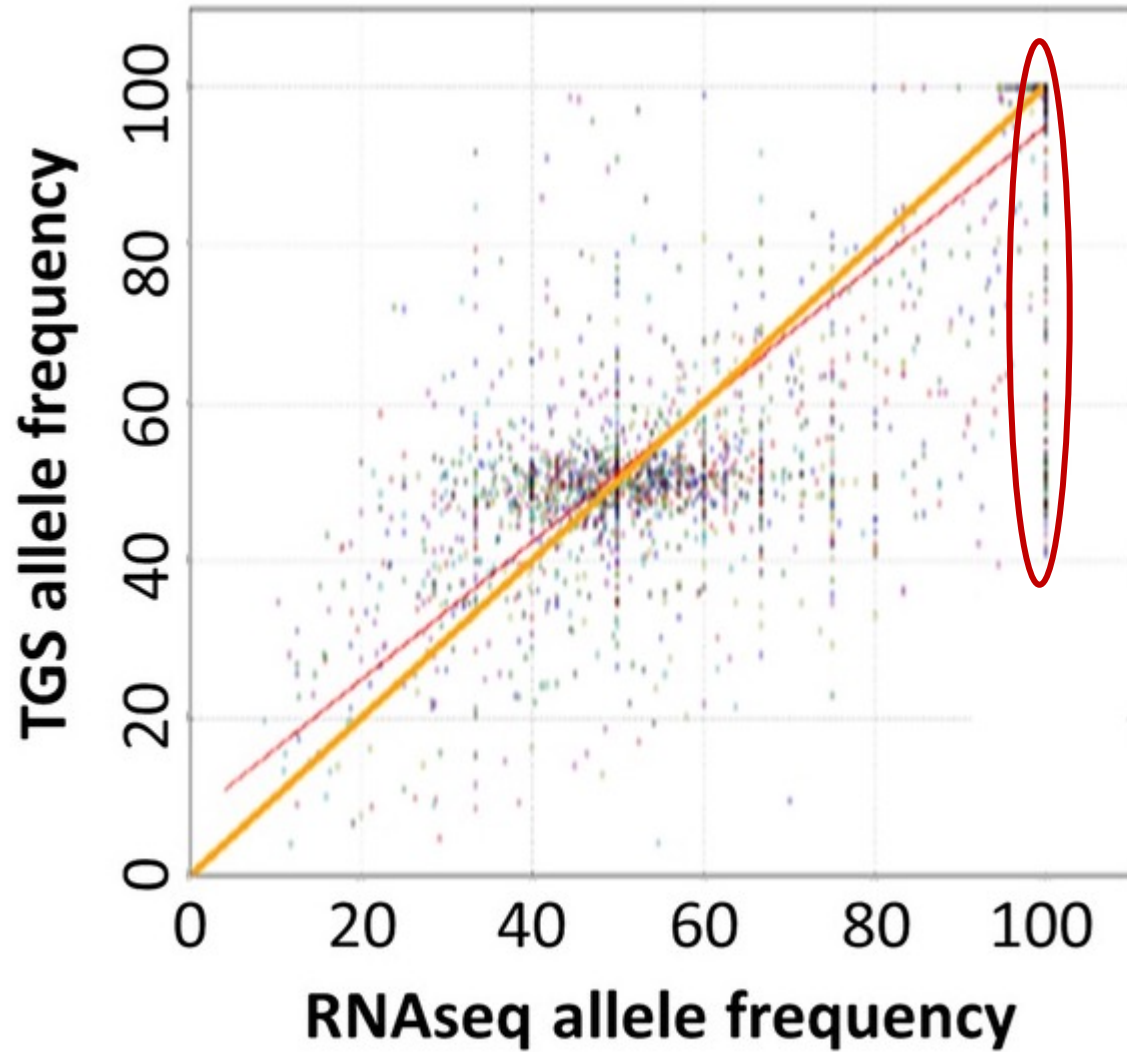
Partenaire agnostique  
MAIS  
Transcrits normaux  
Transcrits « illégitimes »

## Autres applications

Surexpression de cibles  
Profil d'expression  
Détection de virus

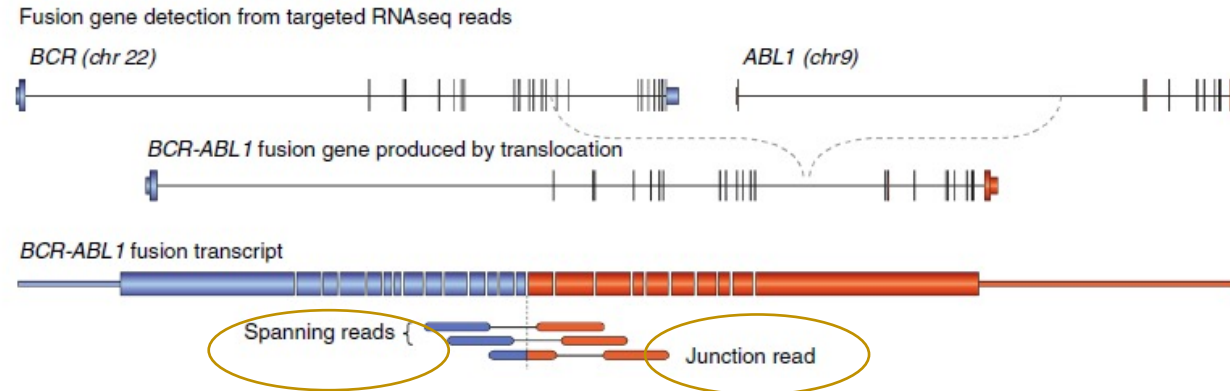


# Validation des variants DNaseq et expression mono allélique



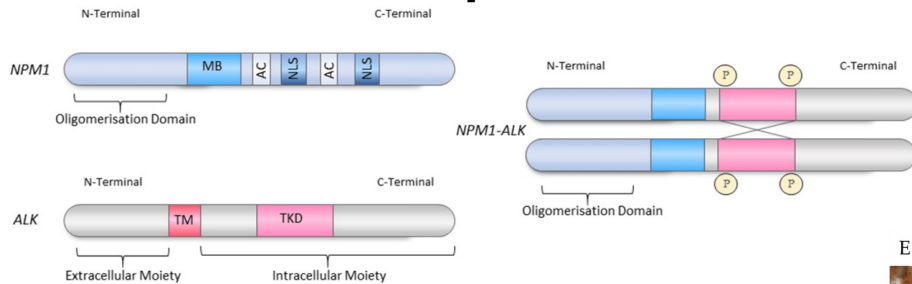
# Détection de transcrits de fusion

## Information sur les Junction & Spanning reads

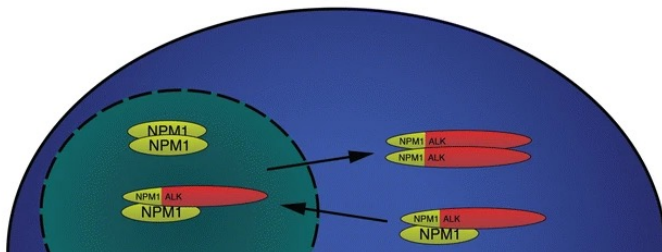


Heyer et al. Nat. Comm. 2019

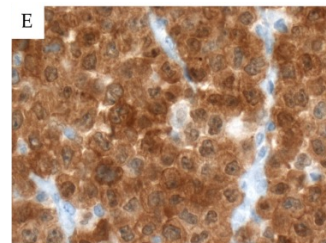
## Différentiel d'expression



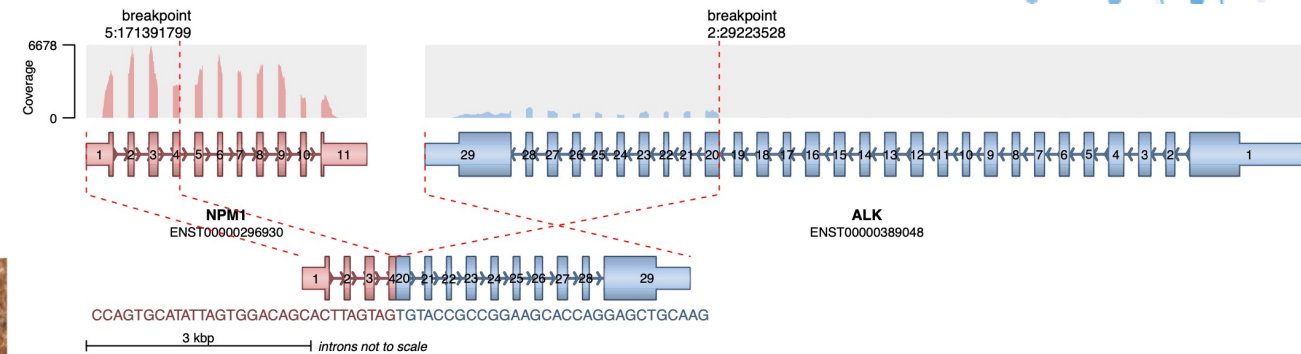
Ducray et al. Cancers. 2019



D'après  
Box et al.  
BMC  
Molecular  
Biol. 2016



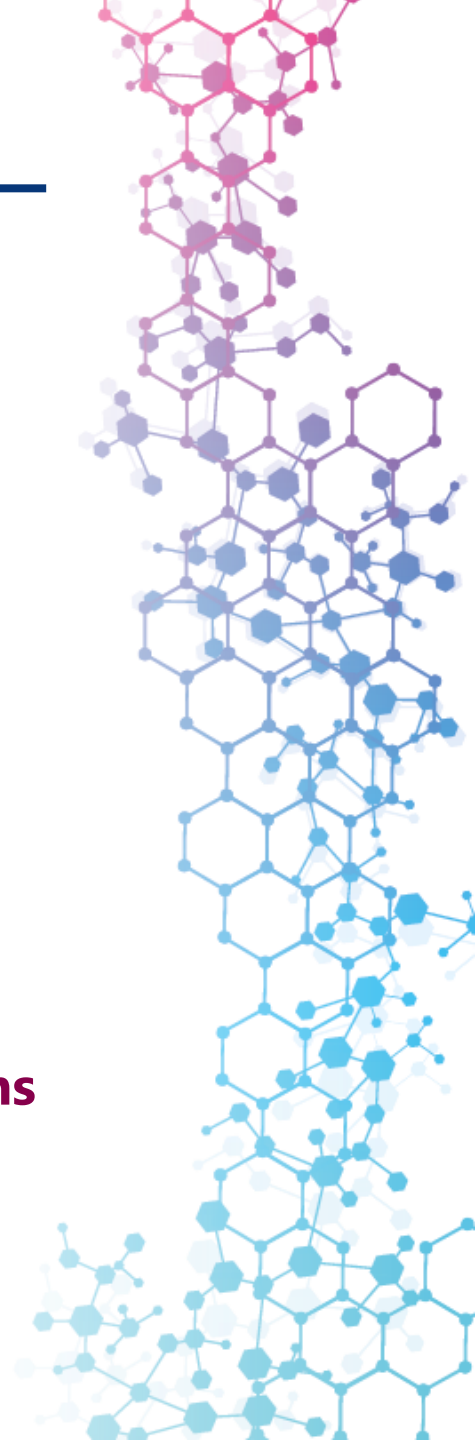
D'après Montes-Mojarro et al. Cancers. 2018



# Faisceau de preuves

---

- **Compilation de plusieurs outils :**
  - Arriba
  - Star-Fusion
  - FusionCatcher
- **Filtre proposé pour éliminer les artefacts : FFPM  $\geq 0.1$**
- **Approche progressive :**
  - Fusion impliquant un gène connu dans la liste Census
  - Fusion Inframe impliquant un oncogène / Fusion frameshift impliquant TSG
- **Attention aux anomalies de type “read-through” indiquées comme INTRACHROMOSOMAL (<1Mb) aux transcrits de fusion qui sont présents dans les bases de données non pertinents pour le cancer.**



# Outils d'interprétation

## Fusions relevant to cancer biology

Label	Source Info
Mitelman	Known fusions from the <a href="#">Mitelman database</a>
chimerdb_omim, chimerdb_pubmed	Fusions in OMIM and identified in Pubmed, as catalogued by <a href="#">ChimerDB2</a>
ChimerKB	represents a knowledgbase of fusion genes with manual curation that were compiled from public resources of fusion genes with experimental evidences, derived from <a href="http://ercsb.ewha.ac.kr/fusiongene">http://ercsb.ewha.ac.kr/fusiongene</a>
ChimerPub	includes fusion genes obtained from text mining of PubMed abstracts, derived from <a href="http://ercsb.ewha.ac.kr/fusiongene">http://ercsb.ewha.ac.kr/fusiongene</a>

**FusionGDB**  
Fusion Gene annotation DataBase

**Red Herrings: Fusion pairs that may not be relevant to cancer, and potential false positives.**

Label	Source Info
GTEX_recurrent_StarF2019	Fusions found recurrently in GTEx as mined using STAR-Fusion v1.5.0
BodyMap	Fusions found by STAR-Fusion as applied to the <a href="#">Illumina Human Body Map reference data</a>





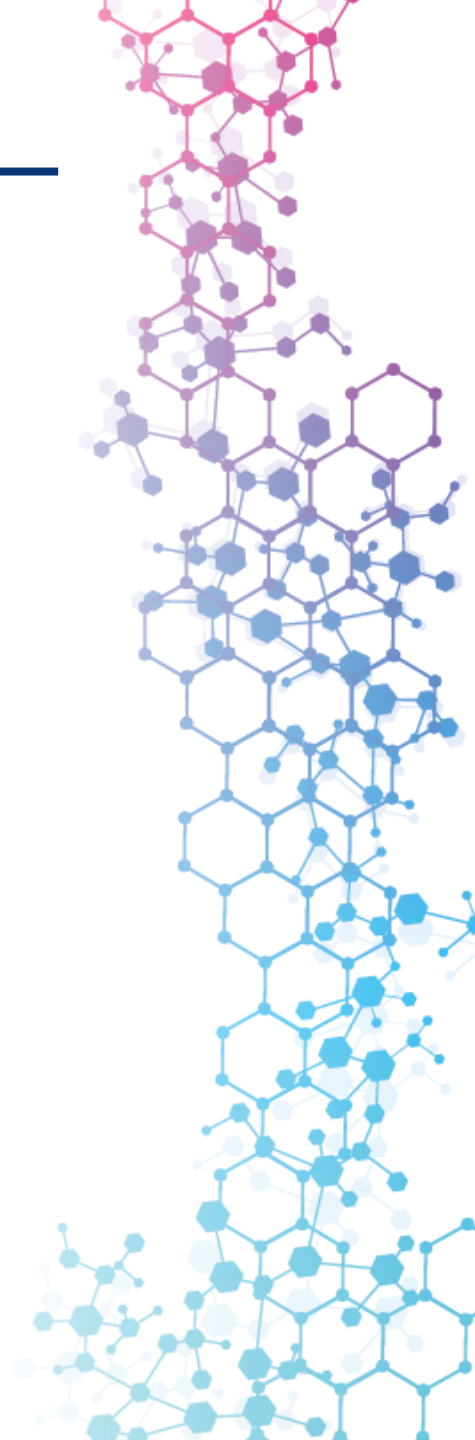
# ARN et niveaux d'expression

Pathology	ID	ESR1_IHC	ESR1_RNA	ERBB2_IHC	ERBB2_RNA
Breast	M654	+	+ ✓	-	- ✓
Breast	M658	+	+ ✓	-	- ✓
Breast	M662	+	+ ✓	-	- ✓
Breast	M678	-	- ✓	+	+ ✓
Breast	M681	+	+ ✓	-	- ✓
Breast	M694	?	+	?	-
Breast	M702	+	+ ✓	-	- ✓
Breast	M723	+++	+ ✓	-	- ✓

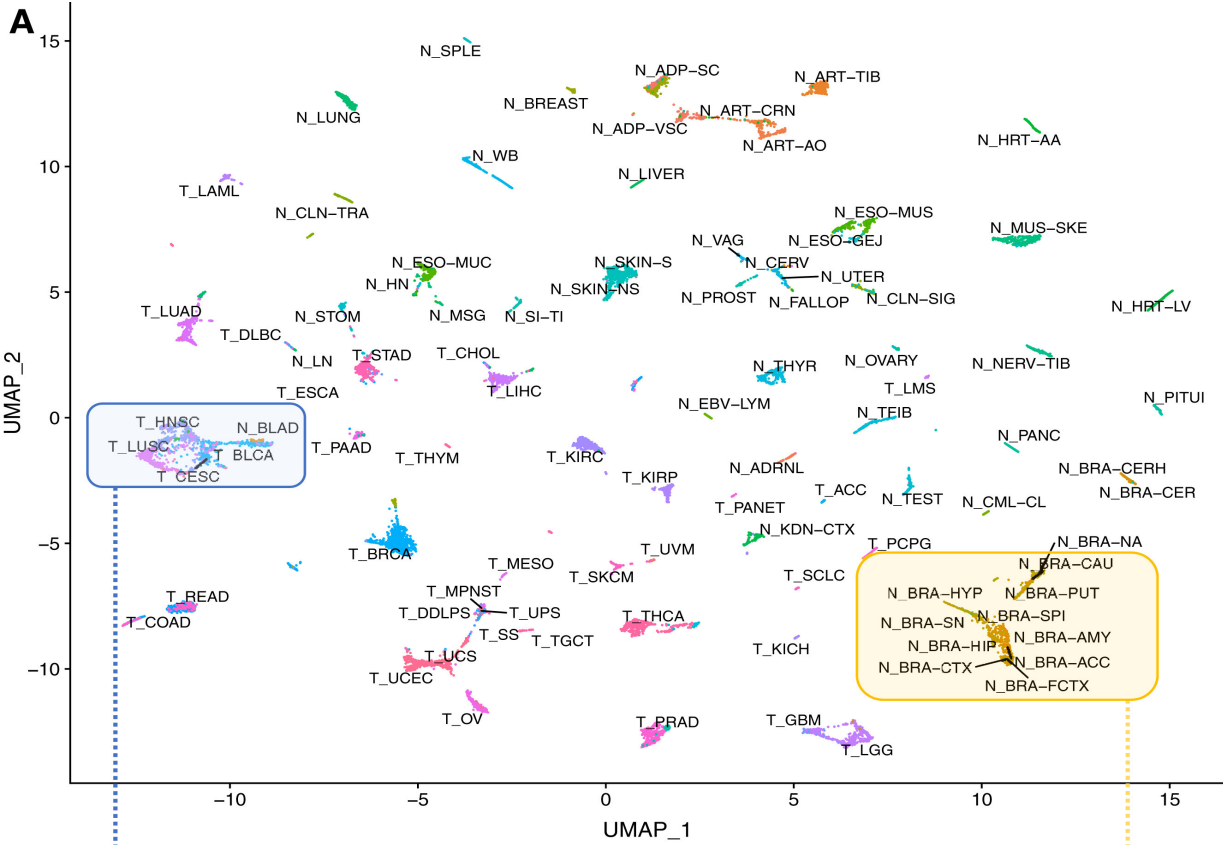
## Détection de virus

**Table 3. Quantification of 3 types of HPV from PCR (number of copies of HPV per ng of DNA) vs. RNAseq (counts and percentage of total).**

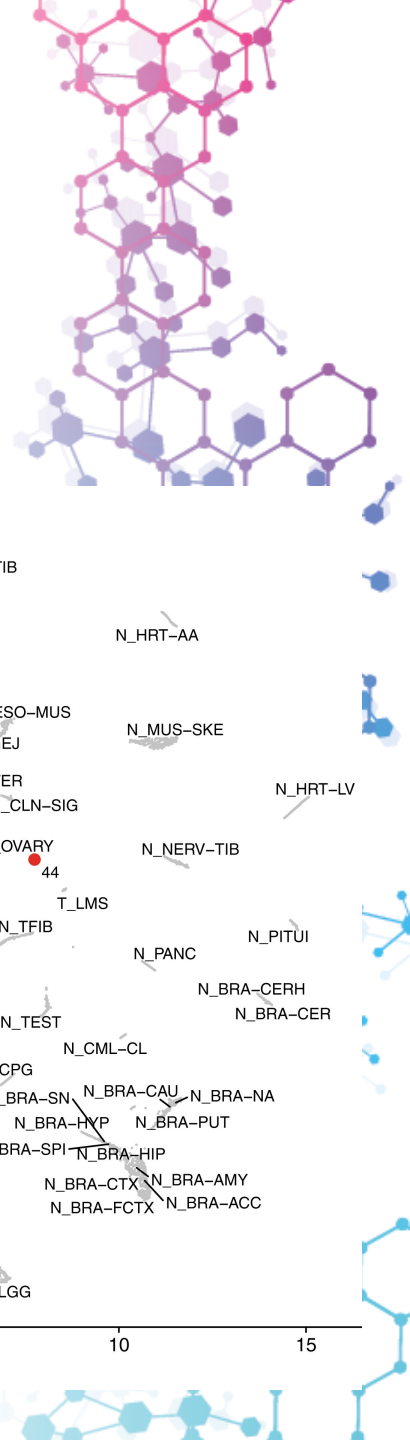
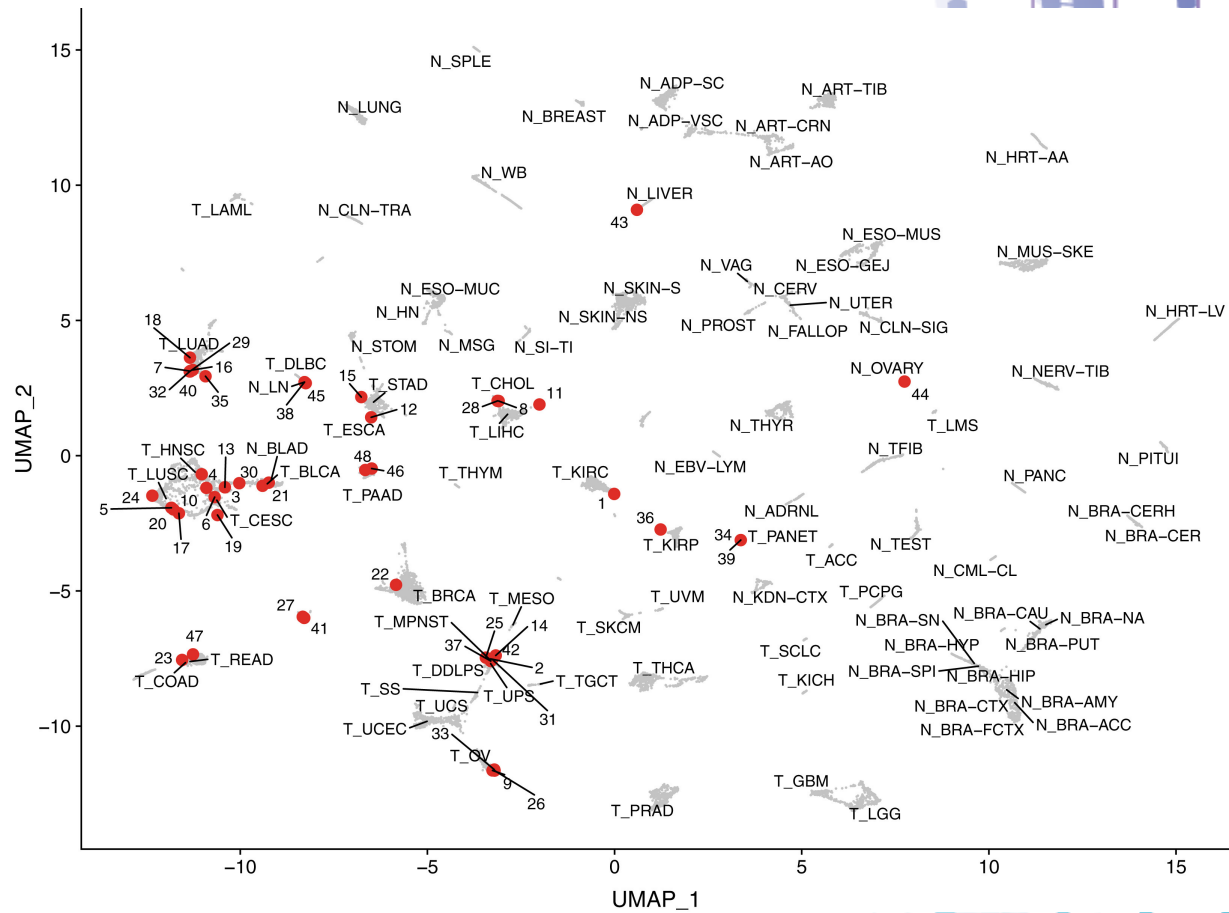
ID	Cancer type	PCR			RNAseq		
		HPV16	HPV18	HPV33	HPV16	HPV18	HPV33
370	H&N	-	-	-	-	-	-
536	H&N	-	-	-	-	-	-
646	H&N	-	-	-	-	-	-
653	H&N	379	-	-	14482(0.01%)	-	-
666	H&N	842	-	-	30421(0.02%)	-	-
670	H&N	-	-	-	-	-	-
683	H&N	-	-	-	-	-	-
708	H&N	-	-	-	-	-	-
721	H&N	-	-	-	-	-	-



# Classifier TransCUPtomics



*D'après Vibert et al. J. Mol. Diagn. 2021*



# Autres paramètres



Avec la participation  
scientifique du

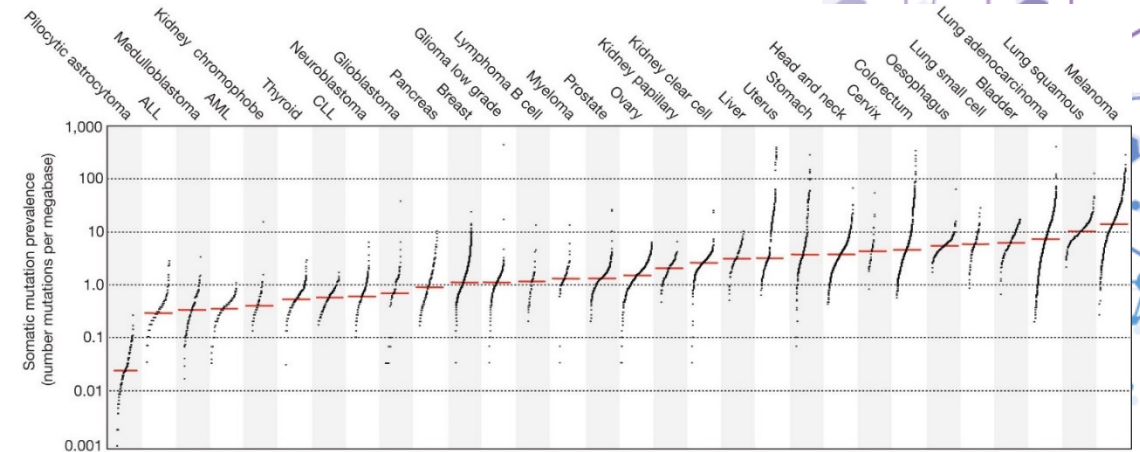


# Tumor Mutational Burden

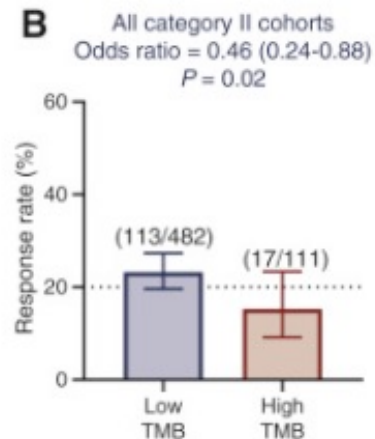
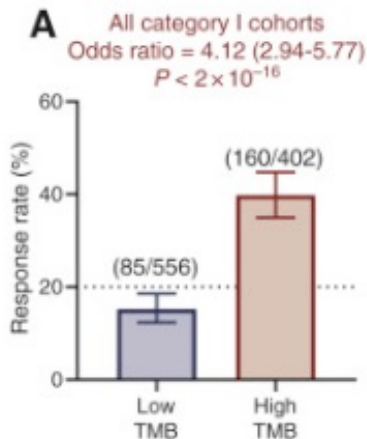
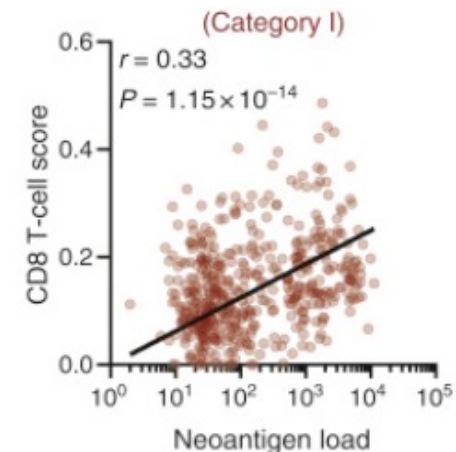
## ■ Calcul à partir du Whole Exome Sequencing Tumoral

## ■ Filtres appliqués :

- Mutect2
- VAF > 0.1
- Profondeur ≥ 50X
- Nombre de reads alternatifs ≥ 5
- MAF gnomAD < 0.001
- 0 faible qualité, non codants, synonymes



Alexandrov et al. Nature 2013



McGrail DJ et al. Ann Oncol 2021

# Micro Satellite Instability

Résultante de la déficience du système  
MMR (DNA mismatch repair)



Diagnostic de cancer avec prédisposition  
constitutionnelle (mutation de gène de la  
voie MMR)

- Syndrome de Lynch (hétérozygote)
- Syndrome CMMRD constitutional mismatch repair deficiency (homozygote)



Facteur pronostique / theranostique  
dans certains cancers ( cancer colorectal,  
leucémie ...)

RESEARCH

CANCER BIOMARKERS

## Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

Dung T. Le,<sup>1,2,3</sup> Jennifer N. Durham,<sup>1,2,3\*</sup> Kellie N. Smith,<sup>1,3\*</sup> Hao Wang,<sup>3\*</sup>  
Bjarne R. Bartlett,<sup>2,4\*</sup> Laveet K. Aulakh,<sup>2,4</sup> Steve Lu,<sup>2,4</sup> Holly Kemberling,<sup>3</sup> Cara Wilt,<sup>3</sup>  
Brandon S. Luber,<sup>3</sup> Fay Wong,<sup>2,4</sup> Nilofer S. Azad,<sup>1,3</sup> Agnieszka A. Rucki,<sup>1,3</sup> Dan Laheru,<sup>3</sup>  
Ross Donehower,<sup>3</sup> Atif Zaheer,<sup>5</sup> George A. Fisher,<sup>6</sup> Todd S. Crocenzi,<sup>7</sup> James J. Lee,<sup>3</sup>  
Tim F. Greten,<sup>9</sup> Austin G. Duffy,<sup>9</sup> Kristen K. Ciombor,<sup>10</sup> Aleksandra D. Eyring,<sup>11</sup>  
Bao H. Lam,<sup>11</sup> Andrew Joe,<sup>11</sup> S. Peter Kang,<sup>11</sup> Matthias Holdhoff,<sup>3</sup> Ludmila Danilova,<sup>1,3</sup>  
Leslie Cope,<sup>1,3</sup> Christian Meyer,<sup>3</sup> Shilin Zhou,<sup>1,3,4</sup> Richard M. Goldberg,<sup>12</sup>  
Deborah K. Armstrong,<sup>3</sup> Katherine M. Bever,<sup>3</sup> Amanda N. Fader,<sup>13</sup> Janis Taube,<sup>1,3</sup>  
Franck Housseau,<sup>1,3</sup> David Spetzler,<sup>14</sup> Nianqing Xiao,<sup>14</sup> Drew M. Pardoll,<sup>1,3</sup>  
Nickolas Papadopoulos,<sup>3,4</sup> Kenneth W. Kinzler,<sup>3,4</sup> James R. Eshleman,<sup>15</sup>  
Bert Vogelstein,<sup>1,3,4</sup> Robert A. Anders,<sup>1,3,15</sup> Luis A. Diaz Jr.<sup>1,2,3,†‡</sup>

Dung et al. Science 2017

Mécanisme : Instabilité génomique

→ Génération de protéines mutées/tronquées

→ Apparition de néo-antigènes

→ Infiltrat lymphocytaire tumoral important



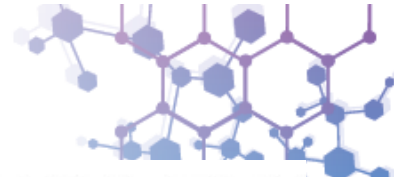
**COMPTE RENDU COMPLEMENTAIRE**

Une étude immunohistochimique complémentaire a été demandée sur ce prélèvement Sequoia en raison d'une discordance des données moléculaires avec les données cliniques.

Nous avons vérifié sur le prélèvement fixé disponible parallèlement au prélèvement congelé Sequoia, entièrement utilisé, que les cellules tumorales expriment fortement les protéines MSH2 et MSH6, mais qu'en revanche, elles n'expriment pas MLH1 et PMS2, comme attendu. Par ailleurs, nous avons vérifié que les cellules tumorales expriment fortement PAX8, ce qui est compatible avec le diagnostic d'adénocarcinome endométrial proposé pour cette patiente.

**CONCLUSION :**

Confirmation immunohistochimique d'un statut MSI.



Femme de 52 ans  
carcinome endométrial

Cellularité tumorale annoncée : 60%

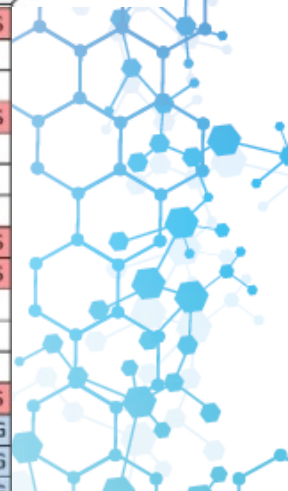
Cellularité tumorale inférée : 40%

Charge mutationnelle : 2.98 mutations/Mb

**Statut micro satellitaire stable 0,01% (155/1378823)**

Ploïdie inférée : 3.1N

Case number	Tumor type	Tumor cell %	IHC result	IHC pattern	Idylla™ MSI assay ACVR2A L1/TBD7 DIOO1 MRE11 RPR3 SEC21A SULF2	PCR BAT25 BAT26 NR21 NR24 NR27 D2S1223 D17S250 D18S55	NGS KDM6A SMARCB1 GRIN2A FLT1 CD44 KTM2A KIF5B BCL2L1 MSH6 EM14	MLH1 prom-hypermethyl. MMR germline variant KRAS/NRAS variant BRAF variant POLE/TP53 variant													
33	UCEC	30%	pMMR	normal	MSS																
34	UCEC	50%	pMMR	normal	MSS																
36	UCEC	20%	pMMR	normal	MSS																
37	UCEC	75%	pMMR	normal	MSS																
38	UCEC	30%	pMMR	normal	MSS																
39	UCEC	40%	pMMR	normal	MSS																
40	UCEC	50%	pMMR	normal	MSS																
41	UCEC	60%	pMMR	normal	MSS																
43	UCEC	50%	pMMR	normal	MSS																
29	UCEC	50%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSI-H																POS
30	UCEC	40%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSI-H																
31	UCEC	40%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSS																
42	UCEC	50%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSI-H																POS
44	UCEC	40%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSI-H																NEG
46	UCEC	75%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSI-H																NEG
47	UCEC	25%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSI-H																POS
48	UCEC	30%	dMMR	loss of MLH1 and PMS2 expression	MSI-H																NEG
49	UCEC	50%	dMMR	loss PMS2, partial loss MSH6/MLH1	MSS																POS
45	UCEC	30%	dMMR	loss of MSH6 expression	MSS																NEG
32	UCEC	20%	dMMR	loss of MSH2 and MSH6 expression	MSS																NEG
35	UCEC	20%	dMMR	loss of MSH6 expression	MSS																POS



*Dedeurwaerdere F et al Sci. Rep. 2021*

# Mutational signatures

- Combinaison unique de mutations consécutives à de multiples processus
- 6 classes de substitutions possibles avec le « contexte » aboutissant à 96 possibilités

<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/signatures>

5'		3'
A		A
T	C>A (G>T)	T
G		G
C		C

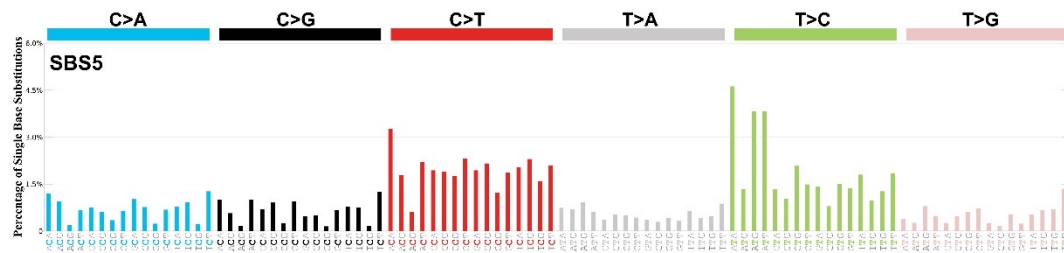
5'		3'
A		A
T	C>G (G>C)	T
G		G
C		C

5'		3'
A		A
T	C>T (G>A)	T
G		G
C		C

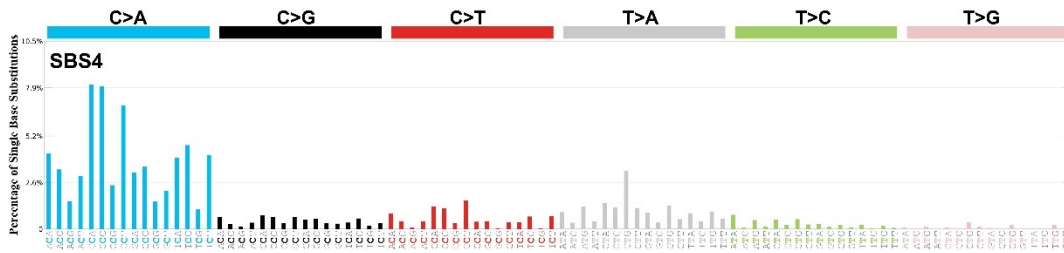
5'		3'
A		A
T	T>A (A>T)	T
G		G
C		C

5'		3'
A		A
T	T>C (A>G)	T
G		G
C		C

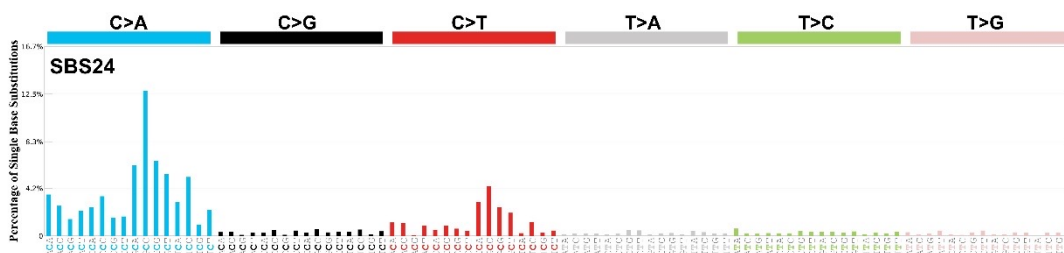
5'		3'
A		A
T	T>G (A>C)	T
G		G
C		C



Signature mutationnelle liée à l'âge

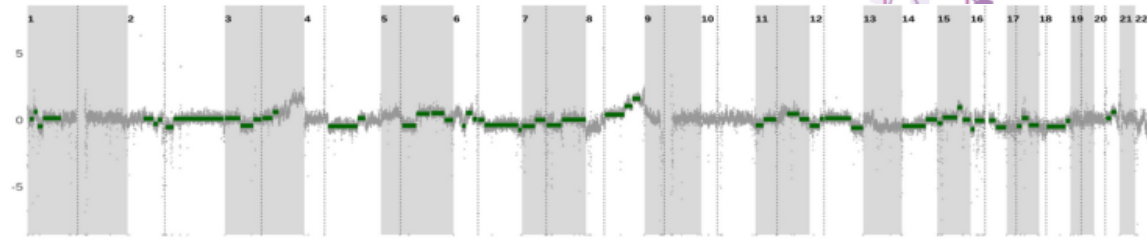
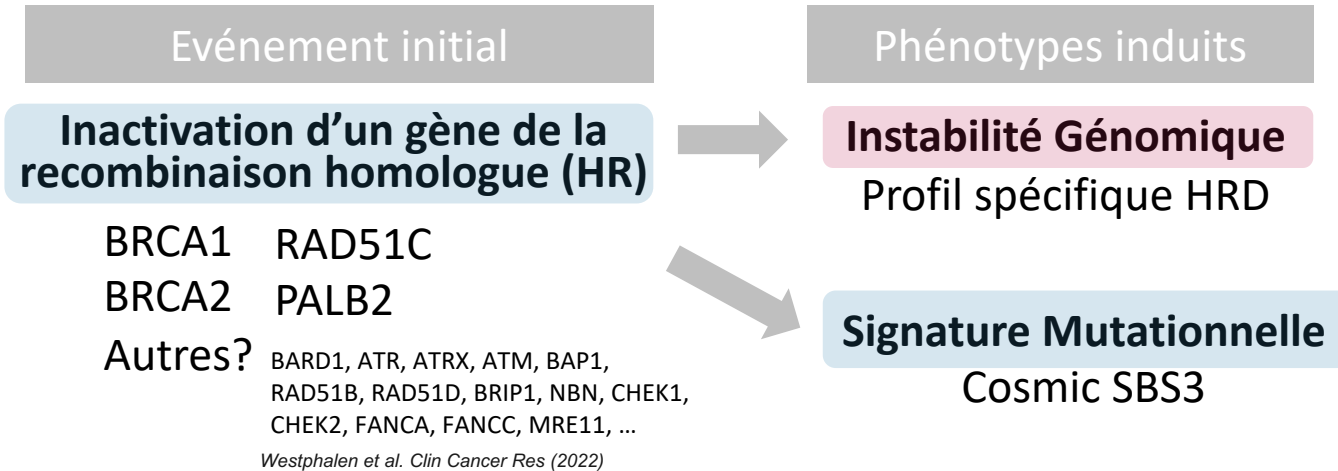


Signature mutationnelle liée au tabac



Signature mutationnelle liée à l'aflatoxine

# Homologous Recombination Deficiency



## Bénéfice avéré dans les cancers de l'ovaire

Actuellement, AMM pour inhibiteurs de PARP en maintenance après réponse au platine dans les cancers de l'ovaire avec mutation BRCAg/s ou HRD

## Bénéfice émergent dans divers types de cancer

Bénéfice des PARPi dans d'autres types de cancers mutés BRCA : sein, prostate, pancréas

=> Réel intérêt thérapeutique d'identifier les tumeurs HRD



# Outils disponibles

## ■ Genomic Instability Scar (GIScar)

- Centre François Baclesse Caen
- Panel de 127 gènes + bio-informatique
  - Number of large genomic events
  - Structurale instability score
  - Allelic imbalance

## ■ ShallowHRD v2

- Institut Curie
- Low pass WGS
  - Large genomic alterations

## ■ scarHRD

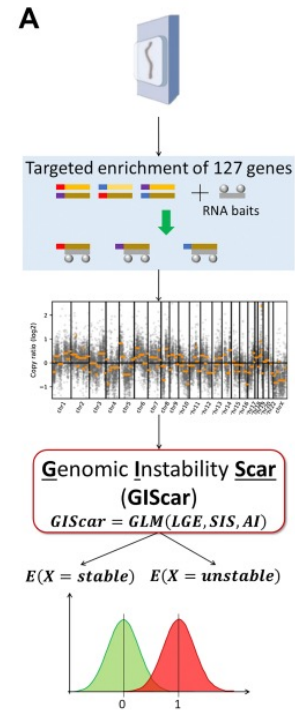
*Sztupinszki et al., npj Breast Cancer 4,16 (2018)*

## ■ HRDetect

*Davies et al., Nat.Med. 23,517–525 (2017)*

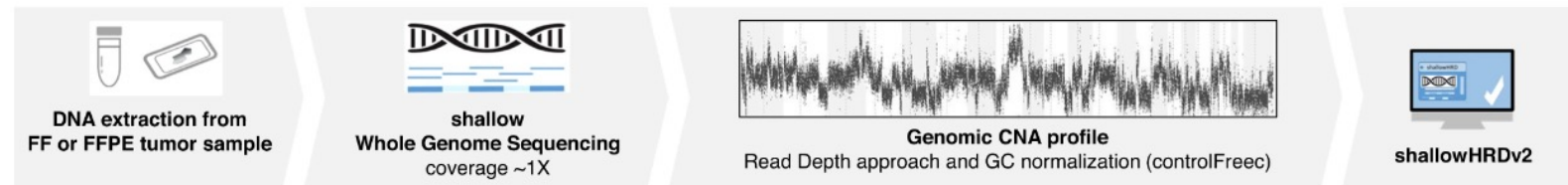
## ■ CHORD

*Nguyen et al., Nat. Commun. 11:5584 (2020)*



*Leman et al. Clin. Cancer Res. 2023*

## SAMPLE PROCESSING



*Callens et al. Oncogene. 2023*

# PFMG fin 2023 : où en sommes-nous ?

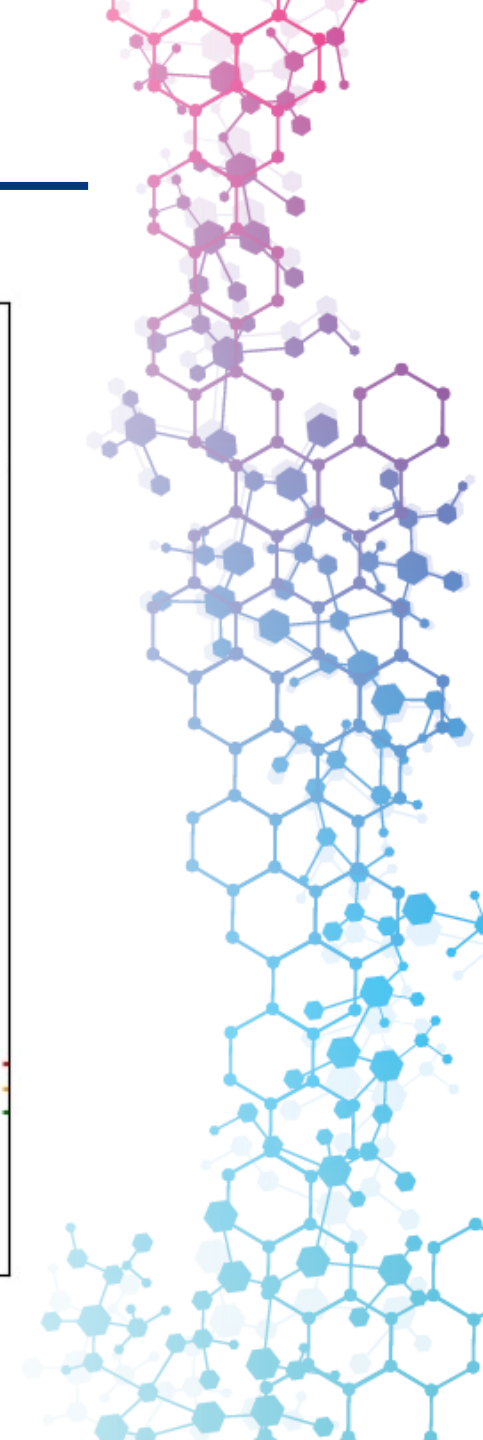
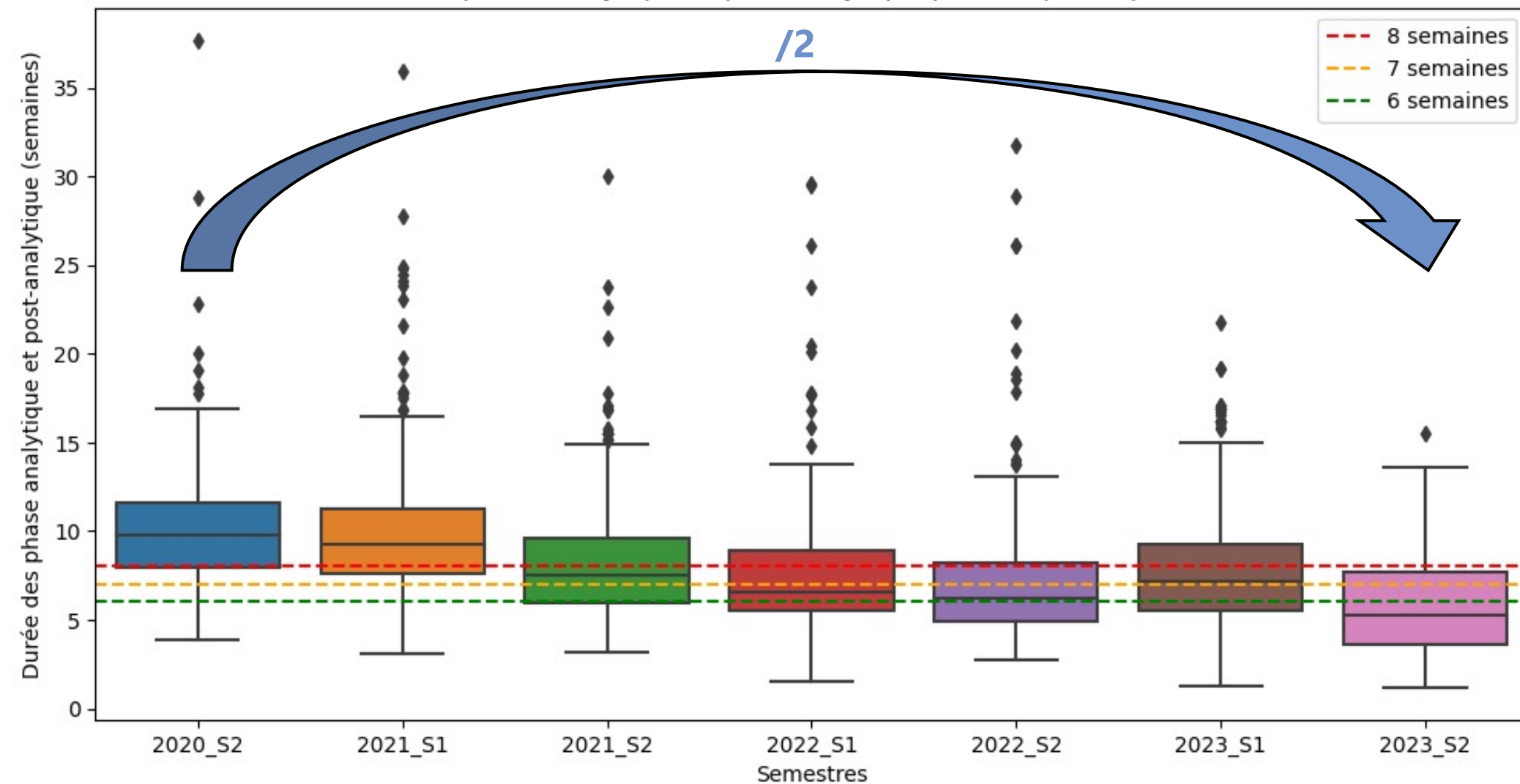


Avec la participation  
scientifique du



# Un effort sur la réduction des délais

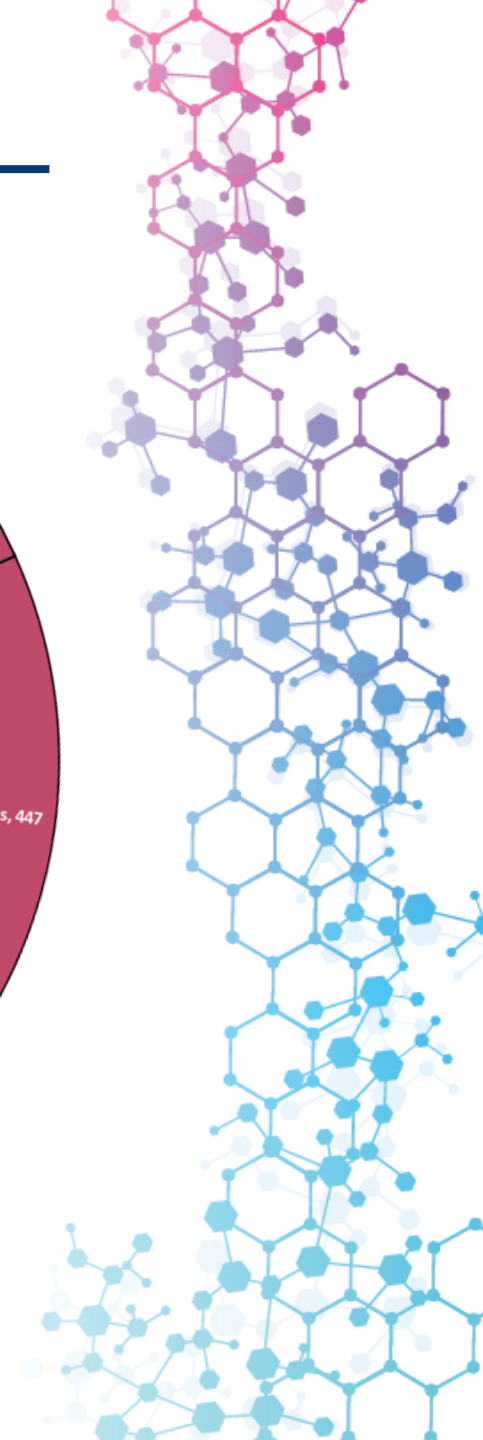
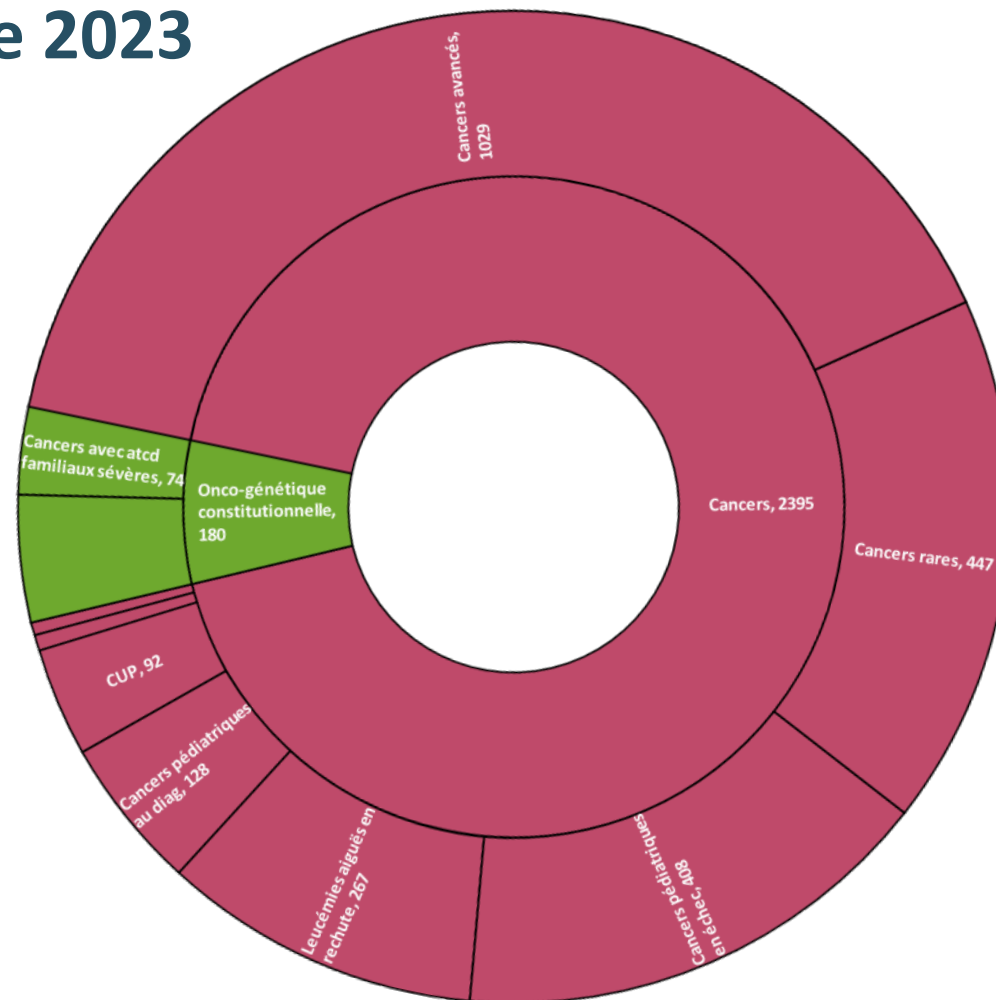
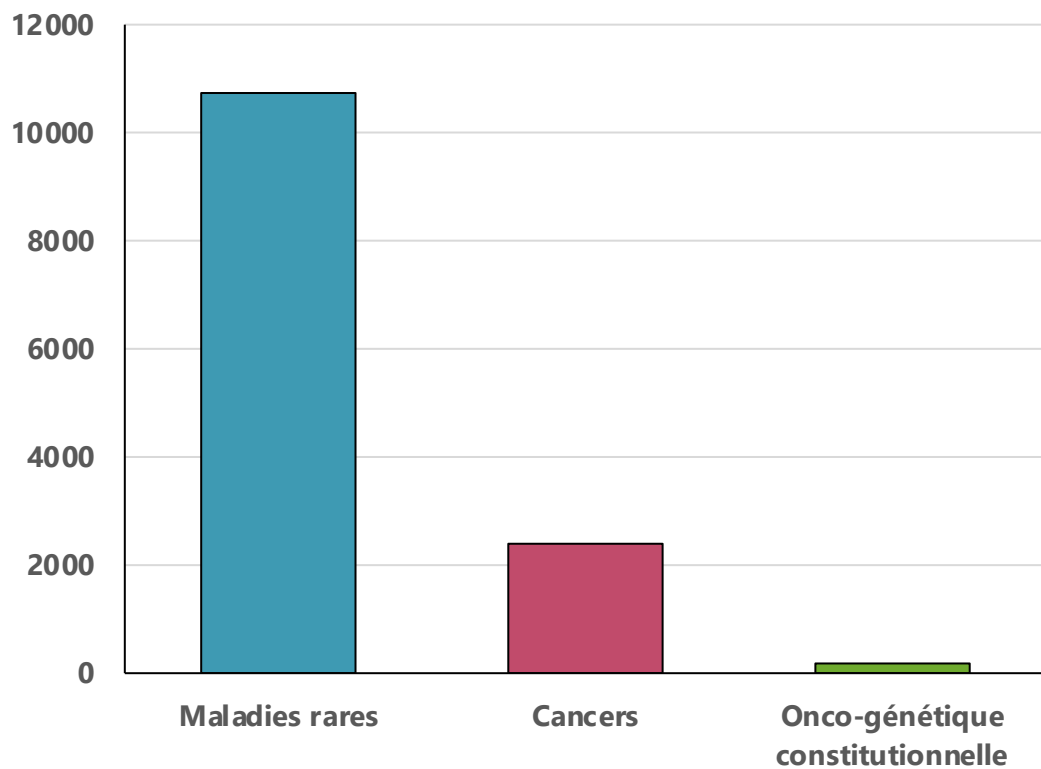
Durée de la phase analytique et post-analytique pour les prescriptions cancers



# Une activité cancer en retrait

## • Activité SeqOIA au 1<sup>er</sup> novembre 2023

Branches d'activité  
n=13310 examens



# Et maintenant ?

---

.....  
Réalisation d'examens pangénomiques à partir de prélèvements FFPE dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025  
.....

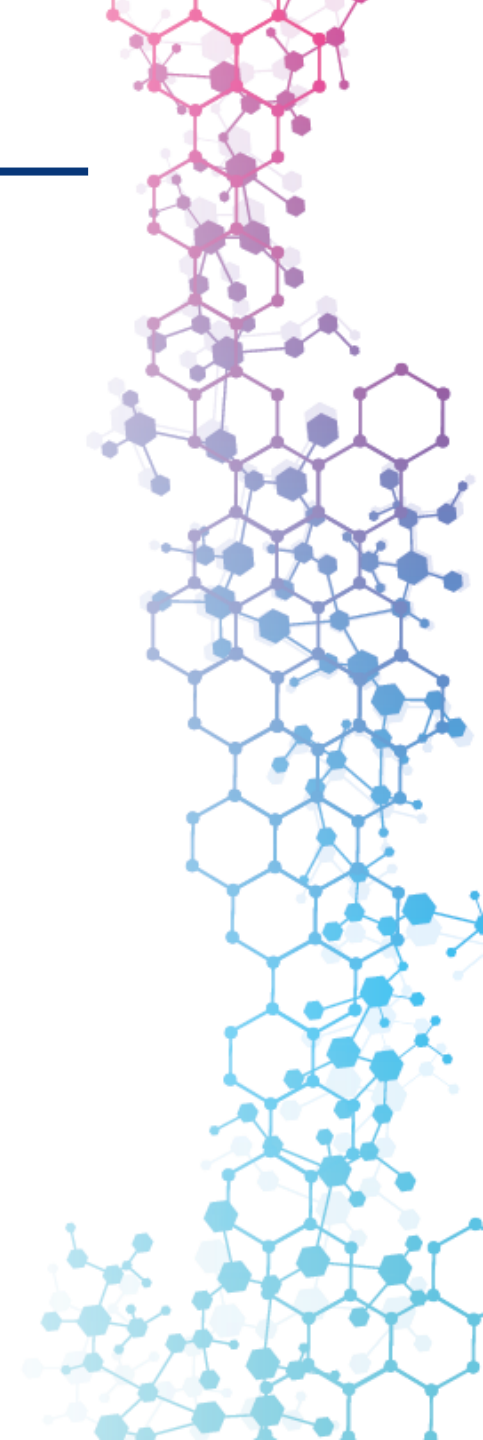
**A partir du 2 Novembre 2023** il sera possible d'adresser des prélèvements FFPE à AURAGEN et SeqOIA pour les patients atteints de :

- ✓ cancers du pancréas ;
- ✓ cholangiocarcinomes ;
- ✓ cancers de primitif inconnu ;
- ✓ néoplasies neuroendocrines.

et répondant aux critères des pré-indications de cancérologie du PFMG2025.

S'agissant du conditionnement FFPE, trois points de vigilance sont à relever :

- Les performances analytiques peuvent être moindres et le taux d'échec analytique supérieur.  
**Il est donc indispensable de privilégier les prélèvements congelés autant que possible ;**
- **Il est recommandé d'adresser des prélèvements FFPE datant de moins de 6 mois ;**
- Durant les premiers mois, le délai cible de retour des résultats sera de 8 à 10 semaines, avec pour objectif une diminution progressive autour de 4 à 6 semaines.





## Interprétation des altérations génomiques : Le challenge PFMG

biologiste	Etablissement	Nbre CR octobre 2023	% de contribution
Biologiste 1	Centre 1	32	29.4
Biologiste 2	Centre 2	20	18.3
Biologiste 3	Centre 3	15	13.8
Biologiste 4	Centre 4	10	9.2
Biologiste 5	Centre 5	7	6.4
Biologiste 6	Centre 6	6	5.5
Biologiste 7	Centre 5	5	4.6
Biologiste 8	Centre 3	3	2.8
Biologiste 9	Centre 5	2	1.8
Biologiste 10	Centre 7	2	1.8
Biologiste 11	Centre 1	2	1.8
Biologiste 12	Centre 5	1	0.9
Biologiste 13	Centre 8	1	0.9
Biologiste 14	Centre 8	1	0.9
Biologiste 15	Centre 9	1	0.9
Biologiste 16	Centre 4	1	0.9

83%  
6 biologistes

# Remerciements

---

## ■ PFMG/SeqOIA

### ■ **Biologistes responsables**

- **Du laboratoire** : Dr Pierre Blanc
- **Tumeurs solides** : Dr Jennifer Wong

### ■ **Ingénieur**

- Sylvain Dugat

### ■ **Bioinformatique**

- Alban Lermine

## ■ PFMG/Auragen

### ■ **Auragen Equipe organisatrice:**

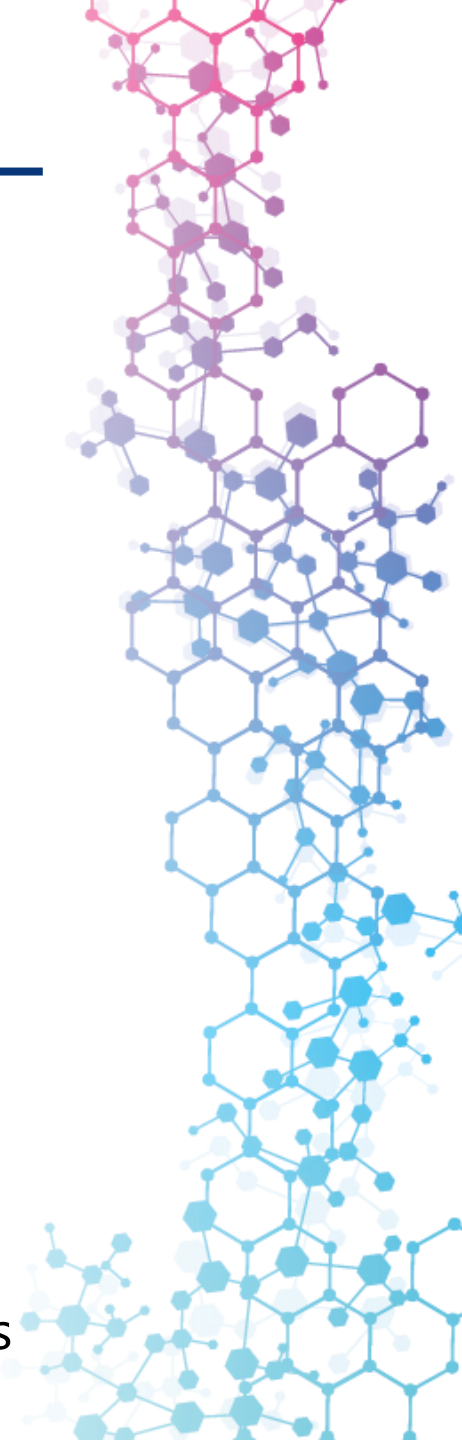
- Sihem Kheddouci

### ■ **Auragen Equipe Bioinformatique**

- Alain Viari
- Elise Dugas

### ■ **Auragen Biologiste**

- Adrien Buisson, Marc Barritault et pleins d'autres...



MERCI DE VOTRE ATTENTION

