



## Nouveau panel de séquençage de l'ADN pour l'oncologie de précision

I. Letovanec, A. Sciarra, J.-Ph. Rey, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

### Introduction

L'oncologie a connu, dans les quinze dernières années, d'importantes avancées scientifiques ayant notamment amené au développement de nombreuses thérapies ciblées (oncologie de précision). Ces molécules sont efficaces dans un nombre croissant de cancers, mais uniquement chez des patients sélectionnés sur la base du profil moléculaire de la tumeur. La pathologie moléculaire identifie ces patients par le biais de différentes techniques et notamment par la recherche de mutations par séquençage. Le nombre de cibles potentielles augmentant continuellement, le panel proposé par le laboratoire de pathologie moléculaire du service d'histocytologie de l'ICH a été mis à jour.

### Séquençage à haut débit

Le séquençage classique, comme la méthode Sanger, permet d'analyser une séquence spécifique d'ADN à partir d'un prélèvement tissulaire. De manière simplifiée, le séquençage de nouvelle génération (NGS) ou séquençage à haut débit permet de séquencer simultanément des centaines de milliers de fragments d'ADN de petite taille prédéfinis par le panel utilisé. Ces courtes séquences sont ensuite assemblées grâce à un outil bio-informatique pour permettre la détermination de la présence ou non de mutations dans les gènes d'intérêt. Cette approche permet ainsi d'analyser des régions ciblées (Hotspots) d'une multitude de gènes à la fois et de traiter lors de la même analyse des échantillons de plusieurs patients contribuant, de ce fait, à un délai d'analyse raccourci. Le service d'histocytologie de l'ICH a été un des premiers services de pathologie de Suisse romande à introduire cette technologie en 2013.

### Développement et design du nouveau panel de séquençage d'ADN

Afin de proposer aux patients souffrant d'un cancer une prise en charge optimale, il a été décidé de développer un panel sur mesure, tourné vers le futur, qui inclut non seulement l'ensemble des gènes pour lesquels une thérapie ciblée est actuellement recommandée, mais également les gènes responsables d'une résistance au traitement et des gènes pour lesquels des données cliniques et biologiques supportent un traitement ciblé, choisis après analyse détaillée de différentes bases de données (OncoKB, ClinVar, VICC). Ce panel anticipe donc la validation de nouvelles cibles thérapeutiques et procure les informations nécessaires pour l'inclusion de patients dans d'éventuelles études et pour la discussion d'options thérapeutiques novatrices dans un tumorboard moléculaire.

Des gènes à visée pronostique et diagnostique ont également été inclus dans ce panel, certaines tumeurs étant définies par la présence de mutations spécifiques. Ce nouveau panel oncothérapeutique couvre donc les exons codants pour les variants pathogéniques connus de 57 gènes (voir tableau pour liste complète des gènes) contre 26 pour le panel précédent.

Ce panel est complété par un deuxième investiguant les défauts de la recombinaison homologue (Homologous Repair Recombination, HRR), développé en collaboration avec la génétique et couvrant tous les exons des 15 gènes suivants : *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L*.

### Analyse des données de séquençage

Les données de séquençage obtenues font l'objet d'une analyse bio-informatique en fonction du contexte clinique. C'est l'approche dite du "panel virtuel". De manière standard, seuls les gènes d'intérêt déterminés par le type tumoral sont analysés, rapportés et annotés. Il s'agit des gènes pour lesquels un traitement est approuvé ou en cours d'homologation. Sur demande, l'analyse peut être élargie à d'autres gènes ou à l'ensemble du panel notamment en cas d'épuisement des options thérapeutiques (impasse thérapeutique).

L'analyse peut être réalisée sur des tissus fixés en formol et inclus en paraffine ou à partir de prélèvements cytologiques (ThinPrep). Le délai pour un résultat est habituellement de 10 jours ouvrables.

L'identification des réarrangements est actuellement proposée par des techniques alternatives au séquençage (immunohistochimie, FISH, analyse ARN par méthode Idylla®).

Ce nouveau panel a fait l'objet d'une validation dans le cadre du processus d'accréditation.

ABL1	AKT1	ALK	APC	ARAF	BTK	BRAF	CDH1	CDKN2A	CTNNB1
EGFR	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC2	ESR1	EZH2	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FLT3	GNA11	GNAQ	GNAS	HRAS	IDH1	IDH2	JAK2	KDM6A	KIT
KRAS	MAP2K1	MAP2K2	MET	MTOR	MYD88	NF1	NOTCH1	NPM1	NRAS
NTRK1	NTRK3	PDGFRA	PIK3CA	POLE	PTCH1	PTEN	PTPN11	RAF1	RB1
RET	SMARCB1	STK11	TP53	TSC1	TSC2	VHL			

**Vert** : prédictif selon FDA et autres guidelines (données pouvant différer avec Swissmedic). **Bleu** : diagnostique. **Orange** : diagnostique et prédictif.

### Littérature

- [1] <https://www.oncokb.org>
- [2] National Comprehensive Cancer Network Guidelines. <https://www.nccn.org>.
- [3] Gambardella V. et al. Personalized Medicine : Recent Progress in Cancer Therapy. *Cancers* (2020) 12 (4) : 1009.

### Personnes de contact

PD Dr Igor Letovanec  
Dr Amedeo Sciarra  
Dr Jean-Philippe Rey

igor.letovanec@hopitalvs.ch  
amedeo.sciarra@hopitalvs.ch  
j.-philippe.rey@hopitalvs.ch