

---

UM6SS EDITIONS

International Journal of Medicine and Surgery

2017, Volume 4, Special Issue, ID 143

DOI: [10.15342/ijms.v4is.143](https://doi.org/10.15342/ijms.v4is.143)

*PERSPECTIVE*

**NOUVELLES PERSPECTIVES EN ONCOLOGIE  
MEDICALE  
MEDECINE MOLECULAIRE ET SES PERSPECTIVES  
*NEW PERSPECTIVES IN MEDICAL ONCOLOGY  
MOLECULAR MEDICINE AND ITS PERSPECTIVES***

**Pr Jean-Yves BLAY, Pr Olivier TREDAN, Pr David PEROL**

1. Département de Cancérologie Médicale, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

2. UBET, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

**RESUME**

La médecine moléculaire du cancer s'appuie sur l'identification d'anomalies génomique de l'ADN des cellules tumorales, permettant de guider le traitement des patients, en choisissant des inhibiteurs agissant sur les protéines mutées codées par les gènes mutés. Cependant, on assiste depuis 10 ans à l'émergence très rapide d'un nouveau corpus de connaissance décrivant les anomalies génomiques des cellules cancéreuses au sein des programmes internationaux comme ICGC ou TCGA, permettant de déboucher sur de nouvelles classifications nosologiques mais démontrant aussi l'extrême complexité et variabilité clonale des cellules cancéreuses chez le patient humain. Il s'agit désormais d'utiliser ces données nouvelles de manière efficace. Ceci requiert la constitution de plateformes de diagnostic explorant progressivement avec une plus grande profondeur les anomalies moléculaire de chaque patient individuel, et l'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaires moléculaire permettant d'intégrer ces données au contexte clinique et global du patient, et requérant la contribution croissante des bio-informaticiens. Ce court article fait le point sur l'évolution de cette médecine moléculaire.

**ABSTRACT**

The molecular medicine of cancer is based on the identification of genomic abnormalities in the DNA of tumor cells, guiding the treatment of patients, by choosing inhibitors acting on the mutated proteins encoded by the mutated genes. However, for the last 10 years, there has been a very rapid emergence of a new corpus of knowledge describing the genomic abnormalities of cancer cells in international programs such as ICGC or TCGA, leading to new nosological classifications, but also showing the extreme complexity and clonal variability of cancer cells in the human patient. The optimal use of this body of new data effectively. This requires 1) the construction of diagnostic platforms progressively exploring with greater depth the molecular anomalies of each individual patient and 2) the organization of multidisciplinary molecular consultation meetings to integrate these data into the clinical and global context of the patient. This evolution will also require a growing contribution of bio-informatics. This short article provides a short update on the evolution of this molecular medicine of cancer.

**Correspondance :**

Pr Jean-Yves Blay, Centre Léon Bérard & Université Claude Bernard, Lyon, France.

Email : [Jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr](mailto:Jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr)

**Droits des auteurs © 2017 Pr Blay Jean-Yves et al.**

C'est un article d'accès libre distribué sous la licence [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), ce qui permet son utilisation libre, à la condition de l'attribuer aux auteurs en citant leurs noms.

**INTRODUCTION**

L'administration de traitements systémiques anticancéreux est désormais guidée par l'analyse de la biologie moléculaire de la cellule cancéreuse du patient

dans un nombre croissant d'indications. Cette caractérisation est permise par le développement rapide des plateformes de biologie moléculaire dans des centres

de bio-pathologie qui permettent aujourd'hui de générer rapidement (dans un temps compatible avec la décision clinique) une analyse plus ou moins exhaustive de la génomique de la cellule tumorale. Après extraction de l'ADN tumoral, il est en effet maintenant possible d'obtenir rapidement des données exploitables en termes de mutations et de variations du nombre de copies de gènes (CNV) clés dans l'oncogénèse ou la progression tumorale. Cette analyse oriente la prescription de thérapies ciblées pour des indications établies individuellement pour chaque médicament et spécifique d'une histologie. Cela peut se faire dans le cadre de la routine de la prise en charge thérapeutique, pour les mutations oncogéniques de l'EGFR, BRAF, ALK, KIT), ou dans le cadre d'un essai clinique (thérapies ciblées en cours de développement).

Dans cette revue, nous allons décrire quelques exemples d'initiatives mises en place pour le développement des essais cliniques de médecine de précision, en détaillant successivement les techniques de biologie moléculaire nécessaires, les études en cours et les premiers résultats déjà obtenus.

### **GENOMIQUE DU CANCER : DES CONNAISSANCES RAPIDEMENT EVOLUTIVES**

Cette évolution survient dans un contexte où les connaissances en génomique du cancer progressent à un rythme inédit depuis le début de l'oncologie clinique. La plupart des maladies néoplasiques fréquentes se voient ainsi démembrées en de multiples entités moléculaires de pronostic différent, et requérant des traitements potentiellement différents (1-6). La gestion clinique de cette complexité reste à ce stade largement empirique, guidée par les essais cliniques « basket » et « umbrella », « paniers » et « parapluie » actuellement en cours de réalisation et décrits dans ce document. Ceux-ci n'abordent pas encore la complexité génomique, impliquant plusieurs voies de signalisation conjointes et donc potentiellement le blocage de plusieurs voies de signalisation de manière conjointes (7).

### **LE TRANSFERT A LA CLINIQUE DES DONNEES DE GENOMIQUE DU CANCER**

La première étape de la médecine de précision a été la meilleure connaissance des anomalies structurales de l'ADN présentes dans chaque type histologique de cancer.

Il est ainsi apparu que des anomalies génomiques récurrentes pouvaient se rencontrer dans des maladies cancéreuses ayant des sites anatomiques initiaux, et/ou des histotypes différents (ainsi la mutation V600E du gène BRAF a été mise en évidence dans 2% des adénocarcinomes bronchiques, des myélomes, des carcinomes des voies biliaires, mais 95% des leucémies à tricholeucocytes (8).

La deuxième étape importante a été le déploiement des plateformes de biologie moléculaire et de bio-pathologie, dont le rôle est 1) une meilleure nosologie des maladies cancéreuses par une compréhension des processus moléculaires de cancérogénèse, et 2) le criblage d'aberrations/anomalies génomiques tumorales potentiellement « actionnables », c'est-à-dire dont le produit protéique activé peut être inhibé. L'intégration des données de biologie moléculaire avec les données cliniques et anatomopathologiques habituelles et l'interaction avec des plateformes bio-informatiques performantes est obligatoire dans cet univers dit 'big-data'.

La troisième étape du formidable essor des essais de médecine de précision a été la démonstration qu'une anomalie moléculaire donnée (par exemple, l'amplification du gène HER2) pouvait être ciblée par la même arme thérapeutique, indépendamment du site initial et de l'histologie de la tumeur (letrastuzumab utile pour le traitement d'adénocarcinome de l'estomac et du colon est un des meilleurs exemple (9).

### **COMMENT EXPLORER DES ANOMALIES MOLECULAIRES EN CLINIQUE**

Afin d'identifier des anomalies moléculaires oncogéniques actionnables dans leur diversité, il est nécessaire de disposer d'outils de caractérisations utilisant des panels multigéniques. L'objectif est d'établir, pour un patient porteur d'un cancer, la présence éventuelle d'anomalies moléculaires de l'ADN tumoral, souvent rares au sein d'un même sous type histologique. Le paradigme actuel est l'identification d'une anomalie pilote (« driver ») forte, c'est-à-dire causale et/ou précoce dans la cancérogénèse de la tumeur considérée, c'est-à-dire partagée par la totalité des cellules tumorales, entre tous les sous clones (10). Notons par ailleurs, qu'il est également possible de détecter des mutations liées à la résistance aux traitements (typiquement, T790M pour le gène EGFR, ou D538G / Y537N / Y537S pour le gène ESR1). Le séquençage à haut débit de nouvelle génération (NGS) autorise une détection précise et validée de plusieurs dizaines de gènes en même temps (11).

Actuellement, la majorité des programmes cliniques de médecine de précision utilise ces techniques d'analyse de l'ADN tumoral. Il est cependant important de noter que l'analyse de l'ARN tumoral (comportant notamment l'identification de gènes de fusion) s'introduit dans de nombreux panels, permettant également de mesurer les niveaux d'expression du gène. Dans les deux cas, il faut disposer de cellules tumorales biopsiées ce qui peut constituer une limite pour certaines tumeurs. L'analyse des acides nucléiques circulants libérés par la lyse des cellules tumorales (spontanée ou thérapeutique) pourrait dans le futur permettre de franchir cet écueil, permettant non seulement la détection (c'est le cas pour les mutations d'EGFR dans le cancer du poumon) mais aussi le suivi des anomalies moléculaires cliniquement pertinentes.

La largeur du panel testé évolue actuellement très rapidement. L'INCa propose sur ses plateformes un panel d'une vingtaine de gènes, tandis que plusieurs institutions proposent des panels à façon (de 50 à 70 gènes), souvent évolutifs, parfois complétés sur les panels par des analyses des variations des nombres de copies de gènes clés en hybridation génomique comparative pangéome (CGH). Certains services commerciaux proposent des panels explorant mutations, translocations, variations de nombre de copies sur environ 300 gènes (par exemple Foundation médecine). Il est probable que près de 300 gènes (sur nos 20.000 gènes) justifient d'une analyse en 2017 pour guider le traitement de nos patients. Certains auteurs considèrent que le séquençage de l'ensemble des exomes (Whole-Exome Sequencing, WES), voire le séquençage de l'ensemble du génome (WGS) seraient plus informatif (12,13). C'est un des objectifs du projet France Médecine Génomique 2025 de répondre à cette question (<https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medecine-genomique-2025>).

### **CONDITIONS PRE-ANALYTIQUES ET RESULTATS D'ANALYSE**

Les conditions pré-analytiques concernent le site et la qualité du prélèvement, la cellularité tumorale, la qualité de l'ADN, la couverture du panel ou la profondeur de lecture. Elles doivent répondre à des standards de haute qualité.

Les variants des séquences de gènes mis en évidence sont parfois connus, disposant d'un rôle dans la cancérogénèse décrit dans la littérature (par exemple dans la base COSMIC) ; mais souvent les variants identifiés restent de signification inconnue.

Les essais cliniques de médecine de précision visent à traiter les patients dont la tumeur présente une mutation activatrice démontrée (hot-spot) dans un oncogène ou un gène suppresseur de tumeur. La découverte de mutation(s) au sein de gènes non-reliés (a priori) à la cancérogénèse est une source majeure d'information pour le futur de la médecine moléculaire, et leur rôle comme cibles thérapeutiques reste à établir dans des essais prospectifs.

Les analyses de CNV (gains, amplifications, pertes, délétions de gènes) utilisent différentes technologies: l'hybridation génomique comparative – CGH array – permet ainsi d'explorer l'ensemble du génome à la recherche de déséquilibre chromosomique), mais l'interprétation des résultats peut être difficile en fonction de la richesse en cellules tumorales, de la clonalité et de la ploïdie. Les authentiques amplifications focales (avec plus de 6 copies d'un oncogène sur un amplicon restreint) sont des cibles potentielles, mais il faut noter qu'en dehors de l'amplification d'HER2 pour les adénocarcinomes du sein et de l'estomac, leur impact sur le choix d'une thérapeutique ciblée reste incertain (14,15). De même, les délétions homozygotes sur les gènes suppresseurs de tumeur ne sont le plus souvent pas des cibles validées (par exemple PTEN ou CDKN2A sont souvent perdus, mais les traitements ciblés des voies correspondantes ne semblent pas souvent efficaces) et requièrent des essais thérapeutiques supplémentaires.

L'absence des protéines codées par les gènes suppresseurs de tumeur (GST) peut être supposée en cas d'inactivation bi-allélique (les 2 copies du gène sont anormales et/ou perdues). Là encore, les données cliniques pour proposer une intervention thérapeutique sur ces aberrations spécifiques sont limitées. Par exemple, l'efficacité des inhibiteurs de mTOR en cas de perte de la protéine (phosphatase) PTEN est très discutée (16, 17). Les gains ou les pertes des gènes ne se traduisent d'ailleurs pas systématiquement par des surexpressions ou des absences des protéines correspondantes.

#### IMPORTANCE DES RCP MOLECULAIRES

La complexité et l'évolutivité du corpus des connaissances imposent donc une approche multidisciplinaire. Lors des réunions de concertation pluridisciplinaires « moléculaires » analysant les anomalies moléculaires en tant que potentielles cibles thérapeutiques dans le contexte clinique et histologique qui est celui du patient, il convient donc de hiérarchiser les anomalies, afin de pouvoir proposer le traitement le plus pertinent. De façon simpliste, l'amplification et/ou la mutation activatrice d'un gène dit « pilote fort » est à privilégier comme cible. A l'opposé, l'activation supposée d'une voie (par exemple PI3K/AKT/mTOR) offre des opportunités de traitement (inhibiteurs de PI3K, d'AKT ou de mTOR), mais n'est que rarement prédictive de l'efficacité de ces traitements (16-18). Dans les deux cas, hors indication approuvée formellement, les patients

doivent être traités dans le cadre de protocoles de recherche clinique formalisés. Le programme ACSE de l'INCa s'inscrit dans cette stratégie (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe>).

#### UN BREF HISTORIQUE DES PROGRAMMES DE SCREENING MOLECULAIRE

Nous abordons ici les essais cliniques multi-tumeurs, dits essais paniers (« basket » comme les essais ACSE, ou VE BASKET) avec des bras d'histologies différents partageant une même anomalie moléculaire ou parapluie (« umbrella » comme dans les programmes SAFIR du groupe Unicancer) (19) avec des bras différents sur le plan moléculaire, sur un même type histologique ; certains essais sont mixtes (par exemple l'essai MOST et MOST+ évaluant plusieurs inhibiteurs des voies de signalisation. Ces essais permettent en tout cas d'évaluer l'apport du criblage moléculaire dans des situations cliniques différentes mais bien caractérisées.

Un des premiers essais thérapeutiques de médecine de précision multi-tumeurs a été réalisé au MD Anderson. Dans cet essai, différentes anomalies génomiques et protéiques étaient recherchées (chez 66 patients initialement). Cette étude a permis de montrer la faisabilité du criblage des anomalies moléculaires pour choisir les traitements pour les patients (20).

De façon simultanée, plusieurs essais thérapeutiques ont donc été conduits sur différents continents. Le MDACC est un large programme de screening des anomalies moléculaires chez des patients éligibles pour des études de phase I. Parmi les 500 premiers patients de ce programme, une majorité d'entre eux présentaient un variant au sein du panel des 236 gènes testés. Cependant, in fine, seulement 188 patients présentaient une mutation d'intérêt permettant de guider le traitement chez 38 % des patients, avec une importante variation entre types histologiques et localisations. Dans cette étude, une forte concordance était observée entre les anomalies observées dans la tumeur primaire et les métastases (seulement 2 cas sur les 64 testés qui présentaient des discordances) (21). La présence de mutations de gènes codant pour des protéines actionnables est corrélée à l'obtention d'une réponse et un bénéfice pour le patient (22,23), notamment lorsque des combinaisons de thérapies ciblées sont envisagées.

Plus de 50 programmes de screening moléculaire des cancers sont ouverts à travers le monde. Une quarantaine de programmes sont spécialement dédiée à la mise en évidence d'anomalies génomiques pour la prescription de thérapie ciblée (quelques exemples sont décrits dans le Tableau 1). En France, le programme MOSCATO de l'Institut Gustave Roussy, a inclus plusieurs centaines de patients proposés pour une biopsie spécifique pour la réalisation d'une étude par CGH, NGS (et plus récemment par WES) (24). Dans les premières publications de ce programme sur 639 patients 2888 (45 %) présentaient une anomalie (voie PTEN/PI3K/AKT pour 84 patients ; FGFR/FGF pour 46 patients ; KRAS/NRAS/HRAS pour 24 patients ; HER2/EGFR pour 22 et 18 patients respectivement). 141 (22%) patients ont reçu une thérapie personnalisée ou un essai de phase I adapté [13].

Dans le programme ProfilER du LYRIC (SIRIC de Lyon), plus de 2 490 patients (décembre 2016) ont été inclus, et les inclusions sont toujours en cours. A ce stade, plus de 1880 tumeurs ont pu être analysées, essentiellement des cancers colorectaux (10 %), des

cancers mammaires (9 %), des cancers ORL (7 %), des cancers du système nerveux central (7 %), et des sarcomes (6 %). A nouveau, 50% environ des tumeurs portent au moins une anomalie moléculaire guidant une potentielle thérapie ciblée et plus de 15% des tumeurs présentaient 2 ou plus altérations moléculaires pilotes

d'intérêt. Les anomalies les plus fréquentes concernaient les gènes PIK3CA (n=138 ; 8 %), KRAS mutations (n=121 ; 7 %), CDKN2A (n=148 ; 9 %) et PTEN (n=42 ; 3 %). Les inclusions sont toujours en cours, et le nombre de patients traités effectivement par des thérapies ciblées spécifiques n'est pas encore connu.

**Tableau I : Quelques études cliniques d'analyse moléculaire pour tous cancers**

CNV : variations du nombre de copies de gènes

Institution	Nombre de patients	Technologie	Nombre de patients traités par thérapie ciblée adaptée
MDACC USA	2000	Panel de 11-50 gènes	83 (4 %)
Princess Margaret Hospital, Toronto Canada	1640	Panel de 23-48 gènes	92 (5,6 %)
Cleveland Clinic, Cleveland USA	223	Foundation One avec 315 gènes	24 (11 %)
Institut Gustave Roussy, Paris, France	708	panel de 30-75 gènes + CNV	140 (19 %)
Institut Curie, Paris, France	741	panel de 45 gènes + CNV	195 potentiels (26 %)
Centre Léon Bérard, Lyon, France	2490	panel de 59 gènes + CNV	>101 (analyse en cours)

### PREMIERS RESULTATS DES ESSAIS DE MEDECINE DE PRECISION

La première étude publiée qui a posé la question de l'intérêt clinique de la médecine de précision est l'essai SHIVA, promu par l'Institut Curie. Dans cet essai, les patients ayant des cancers avancés, étaient inclus et avaient une biopsie systématique d'une des lésions métastatiques. Près de 200 patients ont finalement été randomisés entre un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire donnée (génomique ou protéique détectée par IHC), et un traitement considéré comme standard par l'investigateur comme la chimiothérapie. L'objectif principal de cette étude était la supériorité du bras expérimental par rapport au bras de référence ; il n'a pas été obtenu, mais les résultats du bras expérimental sont similaires à ceux du bras empirique, apportant également une information d'importance (25). De fait, ces études de « stratégie » ne permettent pas de s'assurer que le traitement ciblé est sans bénéfice chez les patients chez lesquels une anomalie moléculaire n'a pu être dépistée (26). Une étude utilisant ce plan expérimental et qui présenteraient des résultats positifs ne permettrait de conclure que sur la supériorité de la stratégie globale « Tests moléculaires guidant un traitement ciblé », par rapport à l'utilisation de la chimiothérapie empirique chez tous les patients, mais ne permettrait pas de savoir si, dans le cadre de la stratégie basée sur la biologie moléculaire, la sélection des patients devant recevoir le traitement ciblé en fonction de la présence de l'anomalie est cliniquement utile (seul un plan expérimental avec une double randomisation des stratégies thérapeutiques comparées - une dans chaque sous-population identifiée par son statut positif ou négatif pour la présence d'une anomalie moléculaire - pourrait permettre d'établir ou d'infirmier une différence).

L'absence globale de bénéfice de la stratégie basée sur une analyse moléculaire de la tumeur peut s'expliquer par différents facteurs, et notamment l'accès limité aux thérapies ciblées. Le peu de molécules thérapeutiques accessibles dans ces situations d'études cliniques spécifiques ne permet généralement pas d'avoir, pour chaque patient, une proposition de traitement (e.g. une combinaison) optimale. Un quart des patients présentait ainsi plusieurs anomalies moléculaires, mais une seule cible était choisie pour le traitement expérimental : le choix du traitement ciblé dans cette situation est empirique et devrait dans l'avenir utiliser des algorithmes décisionnels (27).

Dans une autre étude récemment rapportée l'étude 'My Pathway' (NCT02091141), le screening moléculaire était limité aux voies HER2 (amplification), BRAF (mutation activatrice), EGFR (mutation activatrice) et la voie Hedgehog. Sur les 129 premiers patients inclus (objectif de 500 patients), le nombre de réponses objectives (objectif principal de l'étude) varie sensiblement entre les voies : 28 % pour les patients ayant une anomalie de HER2, 24 % pour les patients ayant la mutation activatrice V600E du gène BRAF, les réponses étant <10% pour les autres anomalies (28).

Pour pallier à un accès limité aux thérapies ciblées, les essais paniers « baskets » permettent de tester, toujours pour différentes tumeurs initiales, une (ou des) anomalie(s) moléculaire(s) donnée(s). Ainsi, pour la mutation activatrice V600E du gène BRAF, l'étude VE-BASKET (8) a exploré l'activité du vemurafenib chez des patients ayant des tumeurs autres que des mélanomes (pour lequel une AMM est disponible). Des réponses sont observées chez des patients porteurs de cancers bronchiques, d'histiocytose langerhansienne, de maladie d'Erdheim-Chester, de cancers de la thyroïde, de cholangiocarcinome, de sarcomes de d'adénocarcinome de l'ovaire .

De nombreux autres essais « paniers » et/ou « parapluie » sont en cours, comme les essais SAFIR2, MOST et MOST+, NCI-MATCH, TAPUR explorant globalement un nombre croissant de voies de signalisation et d'inhibiteurs. Les anomalies moléculaires les moins fréquentes sont ainsi plus systématiquement recherchées, mais cela nécessite l'inclusion de très nombreux patients et donc un effort collaboratif conséquent.

### PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

La médecine moléculaire du cancer est à ses débuts. S'appuyant sur les paradigmes de modèles tumoraux comme la LMC, les GIST, ou les cancers du sein avec amplification, le concept de gène pilote fort a émergé permettant d'observer des gains en survie sans précédent dans ces pathologies. Plus récemment, l'identification des thérapeutiques ciblées contre BRAF muté dans le mélanome, ALK et EGFR dans les cancers bronchiques, Hh dans les cancers basocellulaires avancés ont conforté ce paradigme, avec des gains de survie globale qui restent moins spectaculaires. Cependant, il est désormais clair qu'une même anomalie génétique a une signification biologique et une valeur prédictive différente selon les modèles tumoraux étudiés. En outre une majorité des

cancers pourraient être en fait pilotés par là même de plusieurs événements génétiques (8). Enfin, l'émergence de résistances clonales par sélection de clones tumoraux équipés de gènes mutés codant pour des protéines résistantes aux inhibiteurs de première génération, ou ayant contourné par d'autres chemins l'inhibition procurée par ces premiers inhibiteurs constitue notre prochain enjeu de recherche dans nos modèles traditionnels.

Dans ce contexte, il est essentiel de poursuivre le développement d'essais paniers et parapluies car une des limites importantes de l'interprétation des données des premiers essais de médecine de précision est l'hétérogénéité et la rareté des anomalies moléculaires. Les études cliniques déjà publiées et les essais en cours regroupent ainsi différentes cibles, avec des anomalies moléculaires variables en termes de prédiction de réponse aux thérapies ciblées. Ceci rend la comparaison des résultats de toutes ces études parfois difficile, mais cet effort de déchiffrement est important et permet d'identifier des succès importants (adénocarcinome du poumon, maladie d'Erdheim-Chester, leucémie à tricholeucocytes et inhibiteurs de BRAF, PVNS et inhibiteurs CSF1R...). Ces études pourraient en outre permettre de mieux

sélectionner les candidats à l'immunothérapie anti points de contrôle immunologiques (29). Les études de prochaine génération permettront de mieux définir les objectifs et les méthodologies de ces essais (30,31). Par ailleurs, une structuration homogène des données bio-informatiques permettra une meilleure cohésion bio-statistique entre essais cliniques, autorisant le partage des données, avec des initiatives comme (Cancer LinQ), ou en France (le projet inter SIRIC OSIRIS). La médecine moléculaire du cancer en est ainsi à ses débuts et un long parcours nous attend.

## FINANCEMENTS

NetSARC (INCA) et RREPS (INCA), Association DAM's, Ensemble contre Le GIST, Eurosarc (FP7-278742), la Fondation ARC, Infosarcome, InterSARC (INCA), LabExDEVweCAN (ANR-10-LABX-0061), Ligue de L'Ain contre le Cancer, LYric (DGOS-INCA-4664), and EURACAN (EU project 739521).

## LIENS D'INTERET

Soutien à la recherche et/ou honoraires de Roche, Novartis, GSK, Pharmamar, Ignyta, Lilly, BMS, Bayer, Deciphera, AROG

## REFERENCES

- [1] International Cancer Genome Consortium., Hudson TJ, Anderson W, Artez A, Et al. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010;464(7291):993-8.
- [2] Cancer Genome Atlas Research Network.. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455:1061-8.
- [3] Jones DT, Jäger N, Kool M, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature*. 2012;488:100-5.
- [4] Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502:333-9.
- [5] Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*. 2015;520:353-7.
- [6] Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534: 47-54.
- [7] Davoli T, Xu AW, Mengwasser KE, Sack LM, Yoon JC, Park PJ, Elledge SJ. Cumulative haploinsufficiency and triplosensitivity drive aneuploidy patterns and shape the cancer genome. *Cell*. 2013; 155: 948-62.
- [8] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-36.
- [9] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
- [10] McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell*. 2015; 27:15-26.
- [11] Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2013;31:1023-31.
- [12] Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. *Nat Med* 2014; 20:682-8.
- [13] Uzielov AV, Ding W, Fink MY, et al. Development and clinical application of an integrative genomic approach to personalized cancer therapy. *Genome Med* 2016; 8:62.
- [14] Ray-Coquard I, Blay JY, Italiano A, et al. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study. *Lancet Oncol*. 2012; 13:1133-40.
- [15] Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, et al. Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2:937-40.
- [16] Seront E, Rottey S, Sautois B, et al. Phase II study of everolimus in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract: clinical activity, molecular response, and biomarkers. *Ann Oncol*2012;23:2663-70.
- [17] Trédan O, Treilleux I, Wang Q, et al. Predicting everolimus treatment efficacy in patients with advanced endometrial carcinoma: a GINECO group study. *Target Oncol*2013;8:243-51
- [18] Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*2016;17:811-6
- [19] André F, Bachelot T, Commo F, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol*. 2014;15:267-74
- [20] Von Hoff DD, Stephenson JJ Jr, Rosen P, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol*2010; 28:4877-83.
- [21] Boland GM, Piha-Paul SA, Subbiah V, et al. Clinical next generation sequencing to identify actionable aberrations in a phase I program. *Oncotarget* 2015; 6:20099-110.
- [22] Wheler JJ, Janku F, Naing A, et al. Cancer therapy directed by comprehensive genomic profiling: a single center study. *Cancer Res*2016; 76:3690-701.
- [23] Sohal DP, Rini BI, Khorana AA, et al. Prospective clinical study of precision oncology in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2015; 108:p11:djv332.
- [24] Jovelet C, Ileana E, Le Deley MC et al. Circulating Cell-Free Tumor DNA Analysis of 50 Genes by Next-Generation Sequencing in the Prospective MOSCATO Trial. *Clin Cancer Res*. 2016; 22:2960-8.
- [25] Massard C, Hollebecqer A, Rossellini S, et al. Enriching phase I trials with molecular alterations: Interim analysis of 708 patients enrolled in the MOSCATO 01 trial. *Ann Oncol* 2015; 26(suppl 2):ii4
- [26] Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*2015;16:1324-34.
- [27] Le Tourneau C, Kamal M, Tsimberidou AM, et al. Treatment algorithms based on tumor molecular profiling: the essence of precision medicine trials. *J Natl Cancer Inst* 2015;108:p11:djv362.
- [28] Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors based on molecular profiles: early results from MyPathway, an open-label, phase IIa umbrella basket study. *J ClinOncol* 2016;34 (suppl): abstr LBA11511.
- [29] Davoli T, Uno H, Wooten EC, Elledge SJ. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy. *Science* ; 355(6322). pii: eaf8399. doi: 10.1126/science.aaf8399.
- [30] Swanton C, Soria JC, Bardelli A, et al. Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol*2016;27:1443-8.
- [31] Siu LL, Lawler M, Haussler D, et al. Facilitating a culture of responsible and effective sharing of cancer genome data. *Nat Med* 2016;22:464-71