

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	- 3 -
1.	Généralités	- 3 -
2.	Introduction à la médecine de précision en oncologie	- 3 -
3.	Objectif de l'étude	- 6 -
II.	MATERIELS ET METHODES	- 7 -
1.	Objectifs et design de l'étude.....	- 7 -
2.	Biopsie et analyses du génome	- 8 -
3.	Rapport de médecine de précision et RCP moléculaire	- 9 -
4.	Analyses statistiques	- 10 -
III.	RESULTATS.....	- 12 -
1.	Caractéristiques des patients.....	- 12 -
2.	Altérations moléculaires somatiques	- 12 -
3.	Altérations moléculaires somatiques actionnables	- 18 -
4.	Patients traités par thérapie « matchée »	- 18 -
5.	Efficacité clinique des thérapies « matchées »	- 20 -
6.	Détection des AGA par WES versus t-NGS/aCGH.....	- 24 -
7.	Altérations moléculaires germinales	- 26 -
IV.	DISCUSSION	- 29 -
V.	CONCLUSION.....	- 37 -
VI.	BIBLIOGRAPHIE	- 39 -
VII.	ANNEXES.....	- 45 -
	Annexe 1 : Panels de gènes utilisés pour l'analyse t-NGS.....	- 45 -
	Annexe 2 : Analyses univariées du ratio PFS2/PFS1 ≥ 1.3 chez les 94 patients traités avec une thérapie "matchée"	- 63 -

Annexe 3 : Thérapies « matchées », résultats cliniques et altérations moléculaires associées	- 65 -
Annexe 4 : Paramètres d'efficacité dans les deux groupes de patients avec AGA traités par thérapie matchée et non matchée après ajustement sur le type de tumeur (cancer du sein versus autres) et correction FDR	- 66 -
Annexe 5 : Variables associées au ratio PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 chez les patients traités avec AGA après ajustement sur le type de tumeur (cancer du sein versus autres) et correction FDR	- 67 -
VIII. ABREVIATIONS	- 68 -

I. INTRODUCTION

1. Généralités

En 2018, près de 380 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en France, avec 204 600 cas chez les hommes (soit 330.2 cas pour 100 000 hommes) et 177 400 cas les femmes (soit 274 cas pour 100 000 femmes), et un âge médian au diagnostic de 68 ans. On constate une diminution du taux d'incidence des cancers chez les hommes (- 1,4 % par an entre 2010 et 2018), liée à une diminution du nombre de cancers de la prostate, et à un ralentissement de la progression de ce taux chez les femmes (+ 0,7 % par an), en lien avec l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon et dans une moindre mesure à celle du cancer du sein (1).

Les principaux cancers en France sont, chez l'homme, le cancer de la prostate (25%), le cancer colo-rectal (15%) et le cancer du poumon (11%) ; chez la femme, le cancer du sein domine (33%), devant le cancer colorectal (11%) et le cancer du poumon (8.5%) (1).

Malgré des avancées thérapeutiques considérables ces dernières années, les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme, et la deuxième chez la femme en France avec 157 400 décès en 2018 (1). Le cancer reste ainsi une problématique de santé publique en France, comme dans le monde, avec une nécessité d'améliorer encore la prise en charge thérapeutique des patients, notamment par le développement de nouvelles stratégies de traitement.

2. Introduction à la médecine de précision en oncologie

L'identification des voies impliquées dans la physiopathologie de la carcinogenèse, des métastases et de la résistance aux médicaments, ainsi que l'émergence de technologies permettant l'analyse moléculaire des tumeurs ont stimulé la recherche axée sur l'utilisation de molécules ciblées dans le développement des cancers.

La découverte de l'imatinib comme traitement efficace de la leucémie myéloïde chronique en 2003, basée sur la mise en évidence du rôle oncogénique du chromosome Philadelphie a été la première étape clé dans le développement de la médecine de précision (2).

Les thérapies ciblées sont définies par l'Institut National du Cancer (INCa) comme un « Ensemble de médicaments conçus pour bloquer la croissance ou la propagation des cellules tumorales en interférant avec des altérations moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement ou de leur dissémination. Cette action dite « ciblée » permet d'agir plus spécifiquement sur les cellules tumorales et ainsi de limiter les dommages induits aux cellules normales. Elles ont toutefois des effets indésirables spécifiques » (3).

Plusieurs thérapies ciblées ont été développées et approuvées au cours des 15 dernières années. Ces traitements sont aujourd'hui prescrits dans la pratique médicale de routine avec une activité antitumorale encourageante dans un nombre croissant de types de cancer. Plusieurs inhibiteurs ont été développés et ont prolongé la survie sans progression (PFS) et/ou la survie globale (OS) dans un large éventail de tumeurs avec des cibles thérapeutiques identifiées.

Les principaux exemples en oncologie solide comprennent les thérapies anti-HER2 pour les cancers du sein HER2 amplifié (4,5), les inhibiteurs de la voie PIK3CA-AKT-mTOR (6,7) également dans les cancers du sein RH+/HER2- ; les thérapies anti-EGFR (8), ou anti-ALK (9) ou TRK (10) dans les tumeurs pulmonaires , les thérapies anti-BRAF/MEK dans les tumeurs *BRAF* mutées telles que le mélanome (11) ou les thérapies ciblant c-kit comme dans les GIST (12). A ce jour, les thérapies ciblées approuvées par les autorités de santé (EMA ou FDA) dans les cancers solides ciblent une cinquantaine de drivers oncogéniques. Les altérations protéiques correspondantes sont analysées le plus souvent au niveau génétique (amplifications, mutations, translocation...) et correspondent dans leur pathologie indiquée à un évènement relativement fréquent.

L'établissement de profils moléculaires à haut débit, notamment grâce au séquençage de nouvelle génération (NGS), a amélioré nos connaissances sur l'oncogenèse et révélé la complexité du paysage génomique des tumeurs. Aujourd'hui, plus de 400 oncogènes ont été décrits dans les cancers (13), mais seule une petite fraction d'entre eux est ciblée par les thérapies actuellement approuvées ; des efforts de recherche importants sont en cours pour développer des thérapies dirigés contre les facteurs non encore ciblés. La plupart des types de cancer, y compris les plus fréquents, présentent quelques drivers oncogéniques à fréquence relativement élevée, mais aussi de nombreux drivers très rares et partagés avec d'autres types de cancer. Ces altérations

très rares potentiellement exploitables offrent des possibilités de ciblage thérapeutique communes dans différents types de cancer. Même si la valeur fonctionnelle d'une altération dépend du type de cancer (14), des réponses tumorales impressionnantes aux thérapies dirigées contre une altération rare ont été rapportées dans presque tous les cancers (14–17).

Ces observations ont été à la base du développement de la médecine de précision en oncologie, dans laquelle la thérapie est délivrée en fonction de l'altération moléculaire identifiée dans la tumeur du patient (18). Depuis une décennie, le développement des thérapies ciblées et de la segmentation moléculaire des cancers a coïncidé avec des avancées technologiques dans le domaine du profilage moléculaire à haut débit qui sont devenues compatibles avec une utilisation clinique en temps réel, ce qui a encore renforcé le concept de médecine de précision (19). Les premiers essais prospectifs visant à évaluer la valeur du profilage moléculaire pour adapter la thérapie de manière indépendante de la pathologie ont montré sa faisabilité chez les patients atteints de cancer avancé (20–25). Ils ont utilisé des techniques moléculaires conventionnelles et/ou des ensembles de gènes limités et/ou des échantillons d'archives. En raison de leur complexité logistique, seuls quelques centres experts ont mis en place des essais de dépistage basés sur le NGS (26–34).

Aujourd'hui, le bénéfice clinique de la médecine de précision reste à prouver (35). Parmi les nombreux arguments évoqués, il y a le fait que les cellules cancéreuses dans les métastases développent souvent de nouvelles altérations moléculaires sous la pression sélective du traitement, du système immunitaire, ou d'un environnement défavorable (36,37), ce qui suggère que le profilage en temps réel de la métastase pourrait être préférable à celui d'une tumeur archivée. Un autre argument est le nombre relativement faible de gènes testés, avec un nombre médian de 209 (8-426) dans les études publiées (18). L'augmentation de ce nombre pourrait améliorer les résultats.

3. Objectif de l'étude

Cette thèse rapporte les résultats de l'essai clinique prospectif PERMED-01 (NCT02342158) incluant 550 patients avec cancers solides avancés. L'objectif principal était d'évaluer la faisabilité et l'impact clinique d'une analyse génomique extensive par séquence d'un panel de gènes par NGS (t-NGS) et CGH array de tumeur nouvellement biopsiée. Nous rapportons non seulement les altérations monogéniques mais également les anomalies de scores génomiques comme le score de recombinaison homologue (HRD), ou de la charge mutationnelle (TMB). Ces résultats ont également été comparés à ceux obtenus par séquences de l'exosome (whole-exome sequencing, WES), dans des échantillons de patients avec cancer du sein.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Objectifs et design de l'étude

L'étude PERMED-01 était un essai clinique prospectif, monocentrique financé et conduit à l'Institut Paoli-Calmettes (IPC, Marseille, France).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le nombre de patients suivi pour un cancer avancé présentant une ou des altérations génomiques actionnables (AGA) au niveau tumoral en t-NGS et/ou CGH array (CGHa), conduisant à la prescription d'une thérapie dite « matchée ».

Les objectifs secondaires incluait la description des patients avec AGA recevant une thérapie « matchée » et les résultats cliniques obtenus ; ainsi que la comparaison des AGA identifiées par t-NGS et CGHa versus whole-exome sequencing (WES).

Les critères d'inclusion dans l'essai PERMED-01 étaient les suivants :

- Age \geq 18 ans
- Diagnostic de cancer solide, localement avancé ou métastatique, histologiquement prouvé, ayant progressé après au moins une ligne de traitement
- Présence d'au moins une lésion accessible à une biopsie
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status \leq 2
- Affiliation à un régime de sécurité sociale
- Signature d'un consentement libre et éclairé

Les critères de non-inclusion comportaient :

- Présence de métastases cérébrales ou leptoméningées symptomatiques ou en progression
- Présence de métastases cérébrales ou osseuses comme seul site métastatique
- Grossesse ou allaitement
- Personne en situation d'urgence ou faisant l'objet de mesure de protection judiciaire ou incapable de donner son consentement

Une fois les patients inclus dans l'essai, un prélèvement de tumeur (biopsie ou résection chirurgicale) était planifié.

2. Biopsie et analyses du génome

L'ensemble des analyses génomiques a été réalisé sur du matériel obtenu de novo et non sur des échantillons archivés. Pour être retenu, les échantillons congelés devaient présenter plus de 30% de cellules tumorales. L'ADN tumoral et germlinal (si disponible) a été extrait et le profil génomique réalisé par CGHa et NGS, selon une méthode préalablement décrite (38). La CGHa a été réalisée en utilisant des plaques microarrays de haute résolution 4 x 180K (Sure-Print G3 Human CGH Microarray Kit, Agilent Technologies, Massy, France). Les sondes ont été annotées selon la cartographie du génome humain hg19/NCBI. Le nombre de copies des gènes a été classé en amplification ($\text{Log}_2\text{ratio} > 1$) ou délétion ($\text{Log}_2\text{ratio} < -1$). Pour chaque tumeur, un score HRD, basé sur la perte d'hétérozygotie, a été calculé pour tous les gènes testés par CGHa : un score ≥ 10 est considéré comme élevé (39).

Concernant le NGS, quatre panels développés sur l'IPC ont été successivement utilisés permettant l'analyse de 395, 494, 560 et 725 gènes impliqués dans le développement de cancers (**Annexe 1**). Ils incluaient également 49 à 67 gènes de prédisposition aux cancers du BROCA cancer risk panel (<https://testguide.labmed.uw.edu/public/view/BROCA>). Les échantillons tumoraux et leurs échantillons sains appariés (disponibles pour 315 patients) ont été séquencés avec une profondeur médiane respective de 732x et 387x. Les séquences obtenues ont été alignées sur le génome humain (UCSC hg19) comme décrit préalablement (40). La charge mutationnelle (tumor mutational burden, TMB) ainsi que le statut MSI-H ont été définis sur les 295 échantillons tumoraux avec tissu sain apparié. Le seuil pour définir un score TMB élevé était de 10 mutations/Mb (41). L'instabilité microsatellite a été recherchée en utilisant le logiciel MSIsensor qui génère un score MSI et un seuil de 10% a été retenu pour définir les tumeurs MSI-H (42).

Les données de WES étaient disponibles pour 112 métastases de cancers du sein de patients inclus dans PERMED-01 et ADN germlinal correspondant. Ces données ont été collectées préalablement par technologie Illumina© (37), permettant la comparaison des AGA, score HRD et TMB. Le score HRD a été établi par WES selon une méthode préalablement décrite (43).

3. Rapport de médecine de précision et RCP moléculaire

Deux biologistes moléculaires analysaient toutes les altérations moléculaires identifiées qui étaient consignées dans un rapport de médecine de précision. Ces données étaient discutées au cours de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire afin de recommander une ou plusieurs thérapie « matchée » aux altérations identifiées. Ces réunions étaient réalisées de façon hebdomadaire.

Le caractère actionnable des altérations identifiées était défini pendant la RCP moléculaire par l'existence d'un traitement ciblant la protéine altérée, soit impactant directement ou indirectement la voie moléculaire activée.

Outre le type d'altérations retenues selon le type de gènes touché (oncogènes et gène suppresseur de tumeur), le caractère prédictif de réponse au traitement était estimé en utilisant la classification OncoKB (44) (niveau de preuve de 1 à 4) et/ou les données d'essais cliniques ou pré-cliniques (suggérant un lien avec la réponse ou une résistance au traitement) et/ou l'existence d'essais clinique nécessitant ces altérations pour l'inclusion. Les AGA comprennent les altérations monogéniques, les score HRD ou TMB élevés, ainsi que le statut MSI-H.

Les thérapies recommandées à l'issue de la RCP moléculaire étaient considérées comme « matchées » si leur prescription était basée sur les AGA identifiées dans le cadre de l'essai PERMED-01. Sinon, elles sont étiquetées comment « thérapies non-matchées ». Les propositions de thérapies « matchées » sont indépendantes de l'existence d'Autorisation de Mise sur le Marché émises par l'Agence Européenne du Médicament, et la prescription d'un tel traitement restait soumise à l'appréciation de l'oncologue référent prenant en charge le patient ainsi que celle du patient lui-même. Les patients débutant une thérapie systémique matchée ou non-matchée, selon la proposition de la RCP moléculaire, ont été suivi et la réponse tumorale au traitement évaluée.

Lorsqu'une possible prédisposition génétique au cancer est identifiée chez un patient, ce dernier est orienté en consultation d'oncogénétique pour explications et explorations complémentaires.

4. Analyses statistiques

Pour pouvoir inclure et analyser suffisamment de patients pour chaque type de pathologie et avec différents types d'AGA, il a été prévu d'inclure un total de 300 patients sur une durée de 3 ans. Des études antérieures ont rapporté un taux d'échec technique de 35% (24,25), il a ainsi été décidé d'inclure 460 patients, objectif atteint en novembre 2017. Afin d'augmenter le nombre d'échantillons dans certains sous-groupes, le protocole a été amendé et un total de 550 patients a été inclus en septembre 2019.

Les caractéristiques initiales des patients et de leurs pathologies ont été analysées par des méthodes de statistiques descriptives avec comptes et fréquences pour les variables qualitatives et calcul de médiane pour les variables continues.

Le critère principal d'évaluation était le nombre de patients avec AGA identifiée prospectivement sur échantillon tumoral. Une analyse rétrospective post hoc de ce critère a été réalisée en utilisant une définition plus récente des AGA basée sur la dernière version OncoKB (v2.10).

Les critères secondaires d'évaluation incluaient la description des caractéristiques clinicopathologiques des patients avec AGA recevant une thérapie « matchée » versus « non-matchée », dont les résultats cliniques, ainsi que la comparaison entre les AGA identifiées avec les techniques de t-NGS et CGHa versus WES. Le principal critère d'efficacité évalué était le ratio PFS2/PFS1, défini comme le ratio de la durée de survie sans progression sous traitement après la RCP moléculaire (PFS2, thérapie 2) sur la durée de survie sans progression sous la ligne de traitement immédiatement antérieure (PFS1, thérapie 1). Un ratio PFS2/PFS1 ≥ 1.3 est considéré comme un signal d'activité non ambiguë pour le traitement proposé par rapport à la ligne thérapeutique antérieure (20).

Une analyse univariée post-hoc (Test exact de Fisher) a recherché les paramètres cliniques associés à un ratio PFS2/PFS1 ≥ 1.3 chez les patients avec AGA traités par thérapie « matchée » ou « non-matchée ». Trois variables ont été incluses comme variables continues (âge, nombre de sites métastatiques, nombre de lignes thérapeutiques antérieures), les autres variables ont été analysées comme catégorielles. Ces analyses ainsi que la comparaison entre les groupes « thérapie matchée » et « thérapie non-matchée » ont aussi été réalisées avec des analyses en

régression (glm et modèle de régression de Cox) avec ajustement sur le type de cancer (cancer du sein versus autres) et correction FDR.

Les effets indésirables sévères en lien avec l'étude (étape de prélèvement de matériel biologique) ont également été recensés, conformément à la réglementation française en vigueur.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Le premier patient a été inclus en novembre 2014. Une analyse intermédiaire réalisée après l'inclusion du 100^{ème} patient a montré un taux d'échec technique de 18% permettant la poursuite de l'étude. 550 patients ont été inclus jusqu'en septembre 2019 (**Figure 1**). Les caractéristiques de la population sont résumées dans le **tableau 1**. 521 patients (95%) ont pu être biopsié avec succès. Les causes d'échec de biopsie (N = 29) étaient l'absence de lésion accessible, le refus des patients, le décès ou la dégradation clinico-biologique avant la biopsie. Les principaux sites de prélèvement étaient le foie, les adénopathies, puis le poumon. Sept patients sur 521 ont présenté un effet indésirable de grade ≥ 2 dans les 7 jours suivant le prélèvement : fibrillation atriale (grade 2, N = 1), pneumothorax (grade 3, N = 2), fièvre (grade 3, N = 2), accident vasculaire cérébral (grade 5, N = 1), dégradation neurologique aiguë sur métastases cérébrales et leptoméningées inconnues (grade 5, N = 1). Ces 7 patients ont dû être hospitalisés, 5 avec récupération intégrale, 2 décès dont 1 imputable au prélèvement (AVC sur arrêt d'une anticoagulation curative 3 jours avant le geste).

2. Altérations moléculaires somatiques

Un profil moléculaire exploitable (CGHa et t-NGS) a été obtenu pour 441 patients sur 550 (soit 80%). Les raisons des échecs d'analyses moléculaires (N = 80) incluaient une qualité et/ou une quantité de matériel tumoral insuffisante (N = 53), et des échecs de procédure expérimentale (N = 27) (**Figure 1**).

Le temps médian entre l'inclusion des patients et la discussion du dossier en RCP moléculaire était de 58 jours (de 1 à 645 jours). Les caractéristiques des patients avec un profil moléculaire exploitable (**Tableau 1**) étaient similaires à celle de la cohorte entière. Les principaux types de tumeurs représentés étaient les cancers du sein (N = 216), du poumon (N = 34), de l'ovaire (N = 30), de la prostate (N = 29) et du pancréas (N = 22) (**Figure 2**). Le type histologique le plus fréquemment retrouvé était du carcinome. Les maladies avancées étaient principalement métastatiques (96%), avec un nombre médian de site métastatique de 2 (0 – 7 sites). Le nombre médian de lignes thérapeutiques antérieures pour la maladie avancée était de 3 (1 – 12).

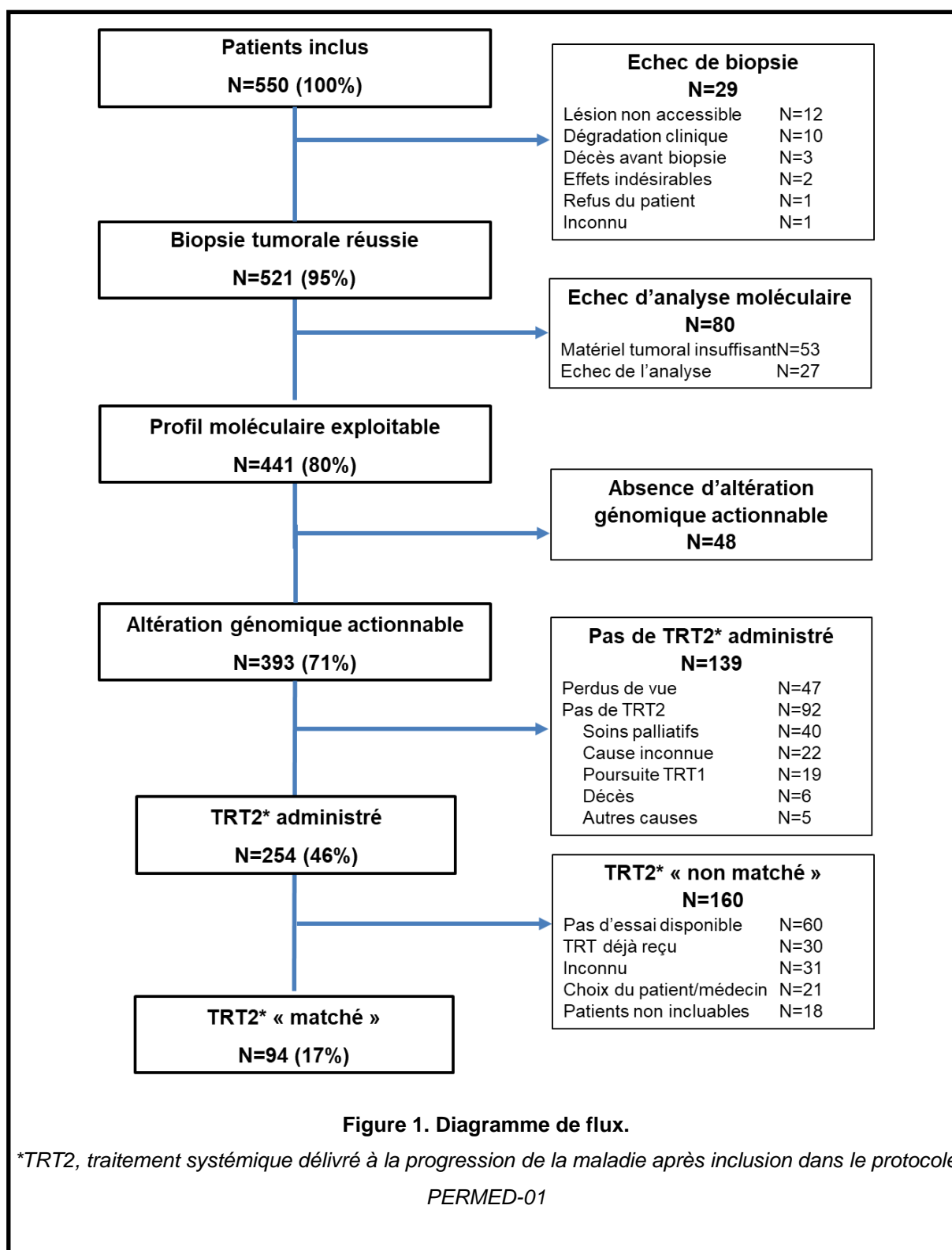


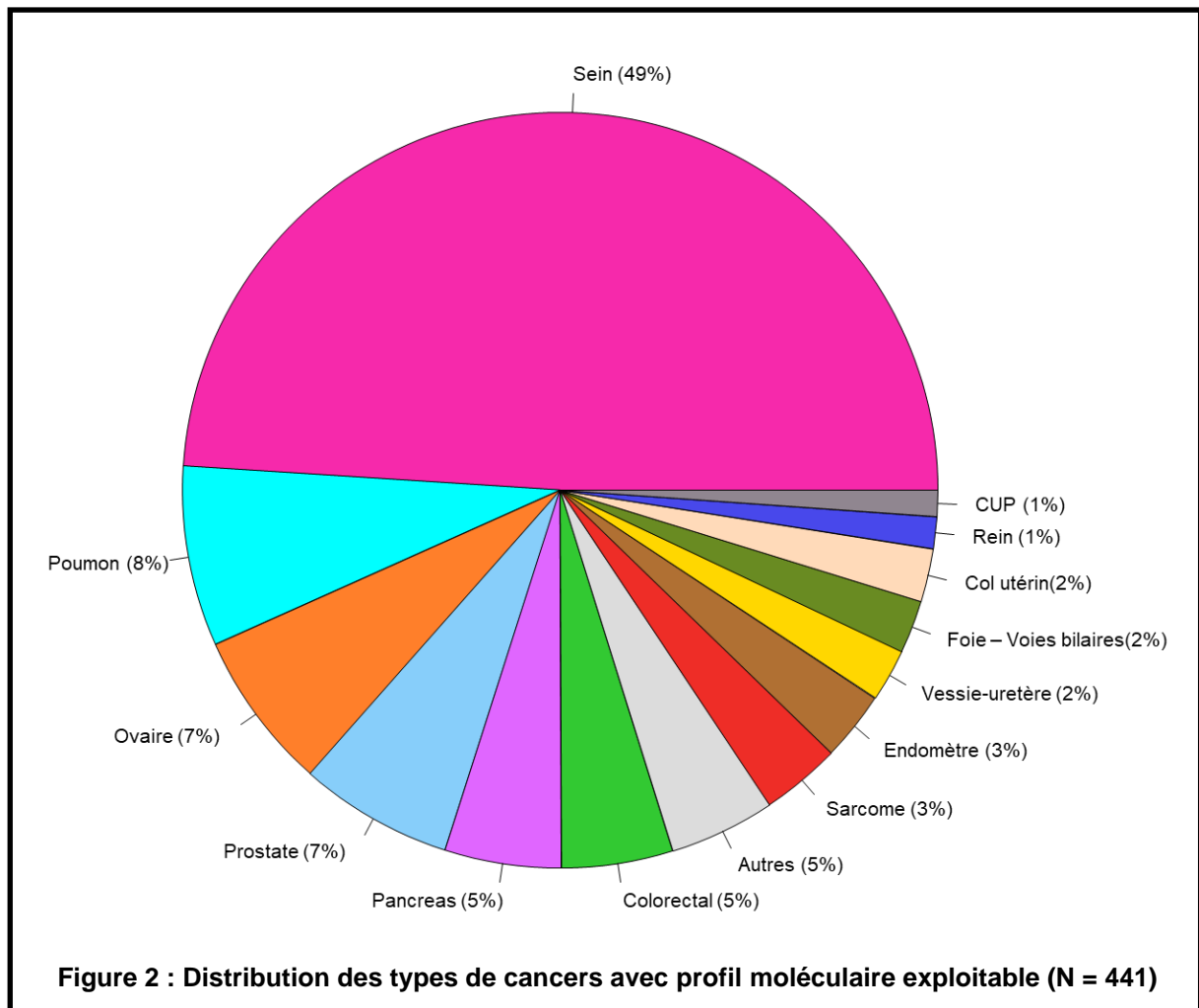
Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Groups	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	
	Inclus	Profil moléculaire exploitable	Avec AGA	Avec AGA et thérapie "matchée"	Avec AGA et thérapie "non matchée"	p-value*
Caractéristiques	N=550 (100%)	N=441 (80%)	N=393 (71%)	N=94 (17%)	N=160 (29%)	
Age, années						1,47E-04
Médiane (intervalle)	59 (20-84)	59 (20-84)	59 (21-83)	62 (26-83)	56 (22-81)	
Sexe						0,749
homme	135 (25%)	107 (24%)	92 (23%)	21 (22%)	32 (20%)	
femme	415 (75%)	334 (76%)	301 (77%)	73 (78%)	128 (80%)	
ECOG performance status						0,720
0	181 (39%)	148 (39%)	127 (37%)	31 (37%)	55 (42%)	
1	235 (50%)	199 (52%)	179 (52%)	43 (51%)	60 (46%)	
2	52 (11%)	37 (10%)	35 (10%)	10 (12%)	15 (12%)	
Manquant	82	57	52	10	30	
Type de cancer						4,74E-02
Sein	268 (49%)	216 (49%)	197 (50%)	42 (45%)	93 (58%)	
Poumon	43 (8%)	34 (8%)	29 (7%)	6 (6%)	12 (8%)	
Prostate	39 (7%)	29 (7%)	25 (6%)	10 (11%)	4 (2%)	
Ovaire	33 (6%)	30 (7%)	23 (6%)	8 (9%)	10 (6%)	
Pancréas	29 (5%)	22 (5%)	22 (6%)	5 (5%)	2 (1%)	
Colorectal	22 (4%)	21 (5%)	19 (5%)	3 (3%)	10 (6%)	
Sarcome	18 (3%)	15 (3%)	13 (3%)	3 (3%)	4 (2%)	
Endomètre	17 (3%)	13 (3%)	12 (3%)	5 (5%)	1 (1%)	
Col utérin	14 (3%)	10 (2%)	10 (3%)	2 (2%)	4 (2%)	
Foie - Voies biliaires	13 (2%)	10 (2%)	10 (3%)	3 (3%)	5 (3%)	
Bvessie - Urètre	12 (2%)	10 (2%)	7 (2%)	2 (2%)	2 (1%)	
Rein	9 (2%)	6 (1%)	3 (1%)	0 (0%)	3 (2%)	
CUP	7 (1%)	5 (1%)	5 (1%)	1 (1%)	3 (2%)	
Autres	26 (5%)	20 (5%)	18 (5%)	4 (4%)	7 (4%)	
Site de la biopsie						0,078
Foie	213 (41%)	188 (43%)	171 (44%)	34 (37%)	69 (43%)	
Ganglion	86 (17%)	67 (16%)	57 (15%)	18 (19%)	22 (14%)	
Poumon	61 (13%)	50 (11%)	44 (11%)	9 (10%)	22 (14%)	
Sein	25 (5%)	23 (5%)	19 (5%)	4 (4%)	6 (4%)	
Péritoine	23 (4%)	21 (5%)	18 (5%)	2 (2%)	10 (6%)	
Peau	22 (4%)	19 (4%)	18 (5%)	3 (3%)	10 (6%)	
Prostate	10 (2%)	6 (1%)	5 (1%)	3 (3%)	1 (1%)	
Pancréas	6 (1%)	4 (1%)	4 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	
Plèvre	6 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	0 (0%)	3 (2%)	
Colorectal	2 (0%)	2 (0%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	
Autres	60 (12%)	56 (13%)	50 (13%)	17 (18%)	16 (10%)	
Manquant	36	2	2	1	0	

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion (suite)

Groups	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	
Caractéristiques	Inclus	Profil moléculaire exploitable	Avec AGA	Avec AGA et thérapie "matchée"	Avec AGA et thérapie "non matchée"	p-value*
	N=550 (100%)	N=441 (80%)	N=393 (71%)	N=94 (17%)	N=160 (29%)	
Type histologique						0,788
Carcinome	522 (94%)	418 (95%)	374 (95%)	91 (97%)	151 (94%)	
Sarcome	18 (3%)	15 (3%)	13 (3%)	3 (3%)	4 (2%)	
Tumeur germinale	3 (1%)	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	
Melanome	3 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	
Autres	4 (1%)	2 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	
Extension de la maladie						0,506
Métastatique	520 (96%)	422 (96%)	376 (96%)	88 (95%)	154 (97%)	
Localement avancée	24 (4%)	17 (4%)	15 (4%)	5 (5%)	5 (3%)	
Manquant	6	2	2	1	1	
Nombre de sites métastatiques						0,932
Médiane	2	2	2	2	2	
Intervalle	0 à 7	0 à 7	0 à 7	0 à 7	0 à 7	
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures pour la maladie avancée						0,075
Médiane	3	3	3	3	2	
Intervalle	1 à 12	1 à 12	1 à 12	1 à 12	1 à 12	
Manquant	78	57	53	6	29	

*Comparaison entre les groupes 4 et 5 : Test de Mann-Whitney pour les variables continues, test exact de Fisher pour les variables catégorielles



A partir des 441 profils moléculaires exploitables, 6336 altérations géniques somatiques ont pu être identifiées (**Figure 3**), dont 5056 mutations et 1280 altérations du nombre de copies (copy number altération, CNA) (678 délétions et 602 amplifications). Le nombre médian d'altérations par patients était de 12 (0 – 108). Les 10 altérations les plus fréquemment retrouvées touchaient *TP53* (52%), *PIK3CA* (20%), *NEB* (16%), *USH2A* (16%), *KRAS* (14%), *CSMD3* (13%), *LRP1B* (13%), *ESR1* (11%), *DMD* (11%) et *ATM* (10%). Un score HRD élevé a été observé chez 182 patients (**Figure 4a**), plus particulièrement dans le cancer du pancréas, de l'ovaire, colo-rectal, du sein, et de la prostate. Il existait une corrélation positive entre la présence d'un score HRD élevé et la présence d'altérations mono ou bi-alléliques dans les gènes impliqués dans la recombinaison homologue tels que *BRCA1/2* ($p = 3.40E-10$, Test de Kruskal-Wallis). Une charge mutationnelle élevée (TMB high) a été observée chez 22 patients sur 293 avec données valides (**Figure 4c**) ; et était plus élevée dans le cancer du poumon que dans le cancer du sein, de l'ovaire, de la

prostate ou du pancréas ($p = 2.15E-03$, Test de Kruskal-Wallis). 4 patients avaient un statut MSI-H, dont 3 avec une charge mutationnelle élevée.

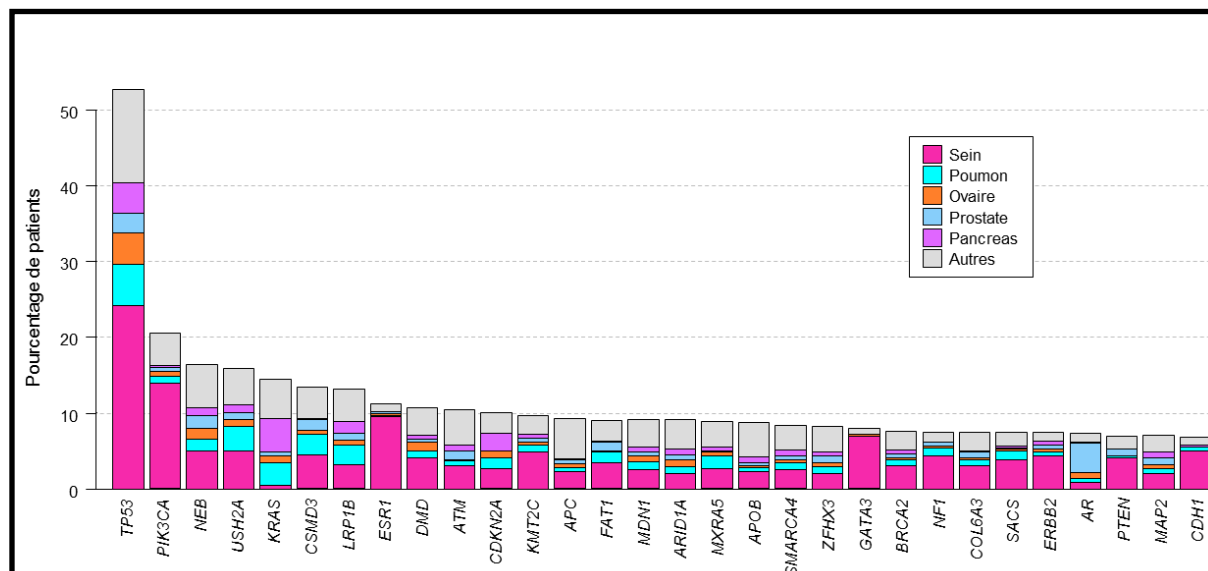


Figure 3. Principales altérations monogéniques chez les 441 patientes aux profils moléculaires exploitables.

Liste des principales altérations génétiques somatiques présentes dans plus de 2% des échantillons selon les principaux types de cancer codées par couleur.

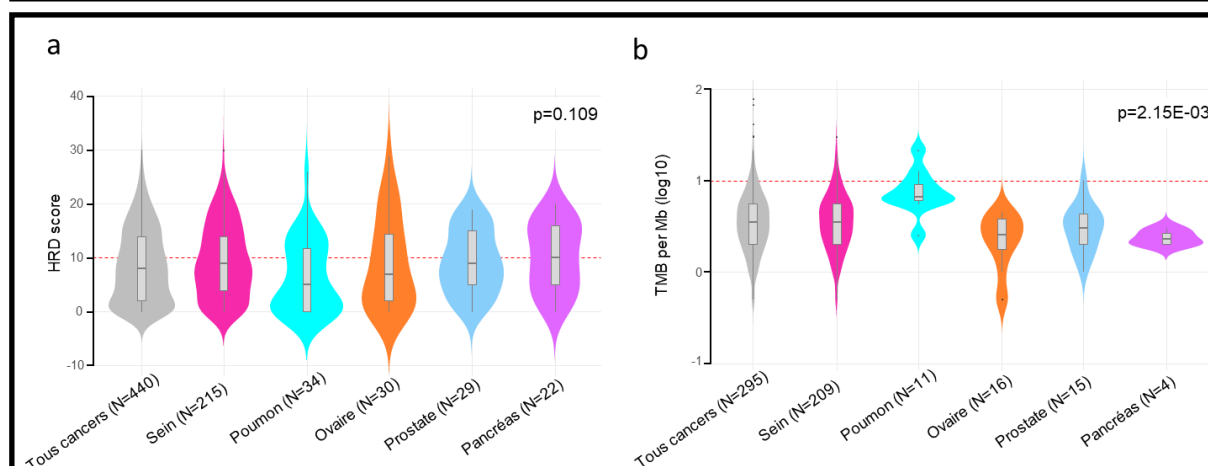


Figure 4. Scores génomiques chez les 441 patients avec profils moléculaires exploitables.

a Violin plots du score HRD pour tous types de cancers et les 5 principaux types. Le cut-off pour définir un score élevé est représenté par la ligne en pointillés rouges. **b** Violin plots du score TMB tous cancers confondus et des 5 principaux types pour les 295 patients pour lesquels l'ADN normal à aussi été séquencé. Le cut-off pour définir un score élevé est représenté par la ligne en pointillés rouges.

3. Altérations moléculaires somatiques actionnables

Parmi les 441 échantillons exploitables, 952 AGA ont été identifiées en temps réel au cours des RCP moléculaires, et 393 patients (71% (90%CI 68–75) des 550 patients inclus) avaient au moins une AGA. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le **Tableau 1**. Le nombre médian d'AGA par patient était de 2 (0 – 8). Les AGA comprenaient 744 altérations de gènes dont 477 mutations et 267 altérations du nombre de copies, intéressant 95 gènes ; et 208 altérations de score génomiques (182 score HRD élevés et 22 charges mutationnelles élevées). La **Figure 5** présente le top 35 des AGA identifiées. Un score HRD élevé était la plus fréquente altération retrouvée (41% des patients), suivi par les altérations de *PIK3CA* (20%), *KRAS* (15%), *CDKN2A* (12%), *PTEN* (10%), *ESR1* (9%), *RB1*, *ERBB2* et *CCND1* (7%), et *NF1* (6%). Une charge mutationnelle élevée était retrouvée chez 5% des échantillons. Bien que fréquent, un score HRD élevé seul n'était retrouvé que chez 4% des patients. L'exclusion de ce score laissait 67% des patients avec au moins une AGA. Parmi le top 35 des AGA, il existait une surreprésentation des gènes impliqués dans la voie PIK3/AKT/MTOR, dans la réparation de l'ADN et dans le cycle cellulaire.

4. Patients traités par thérapie « matchée »

Parmi les 393 patients avec AGA, 254 ont reçu une nouvelle thérapie systémique après inclusion dans le protocole PERMED-01, dont 94 qui ont reçu une thérapie « matchée » (**Figure 1**), représentant 17% (95%CI 14-21) des 550 patients inclus (**Tableau 1**). Ils ont reçu un nombre médian de 3 lignes thérapeutiques pour la maladie avancée. Les AGA ont été identifiées par NGS (N = 61), CGHa (N = 28) ou les deux (N = 5) et impliquaient 28 gènes et un score génomique. Les principales altérations comportaient les mutations *PIK3CA* (N = 27), les mutations ou amplifications *KRAS* (N = 10), les délétions ou mutations *PTEN* (N = 8), les amplifications ou mutations *ERBB2* (N = 6) et un score HRD élevé (N = 5) (**Figure 6a**). Les thérapies « matchées » sont présentées dans le **Tableau 2**. Les plus fréquentes étaient les inhibiteurs de la voie PIK3/AKT/MTOR. 84 patients ont été traités par thérapie ciblée (71 patients en monothérapie et 13 en combinaison), et 1 patient a reçu un traitement par anti-PD1 en combinaison à une thérapie ciblée. 78% d'entre eux ont été traités dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase I/II.

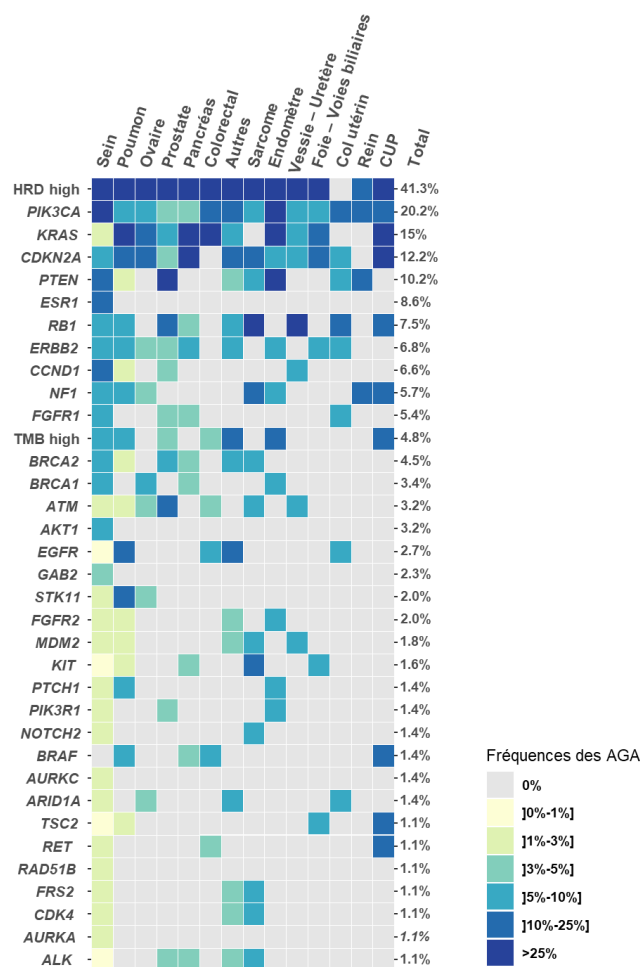


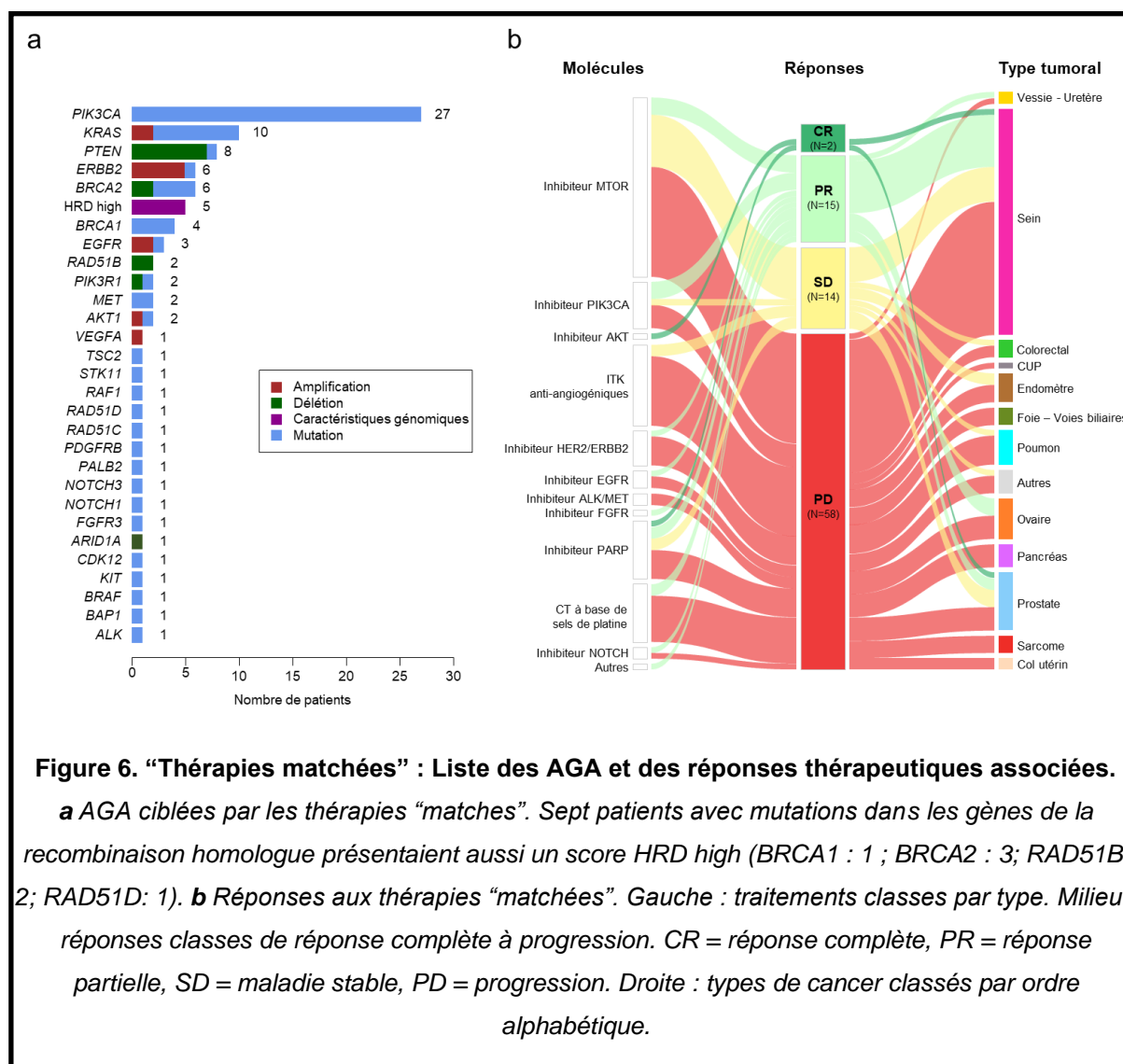
Figure 5. Liste et incidence des AGA.

Sont représentées ici les 35 AGA les plus fréquemment identifiées (> 1%) parmi les 441 échantillons exploitables, classés de haut en bas par fréquence décroissante de patients identifiés (% total à droite). Les différents types de tumeurs sont classés de gauche à droite en fonction du nombre d'échantillons altérés pour ces 35 AGA. Le pourcentage de patients pour chaque AGA et par type de cancer est représenté avec un code couleur.

Cent soixante patients avec AGA ont reçu une thérapie « non-matchée » à la progression après l'inclusion dans le protocole PERMED-01, majoritairement par l'absence d'essai thérapeutique disponible proposant la thérapie « matchée », l'administration préalable de la thérapie « matchée » hors essai PERMED-01, ou par choix du patient ou de son oncologue référent (**Figure 1**).

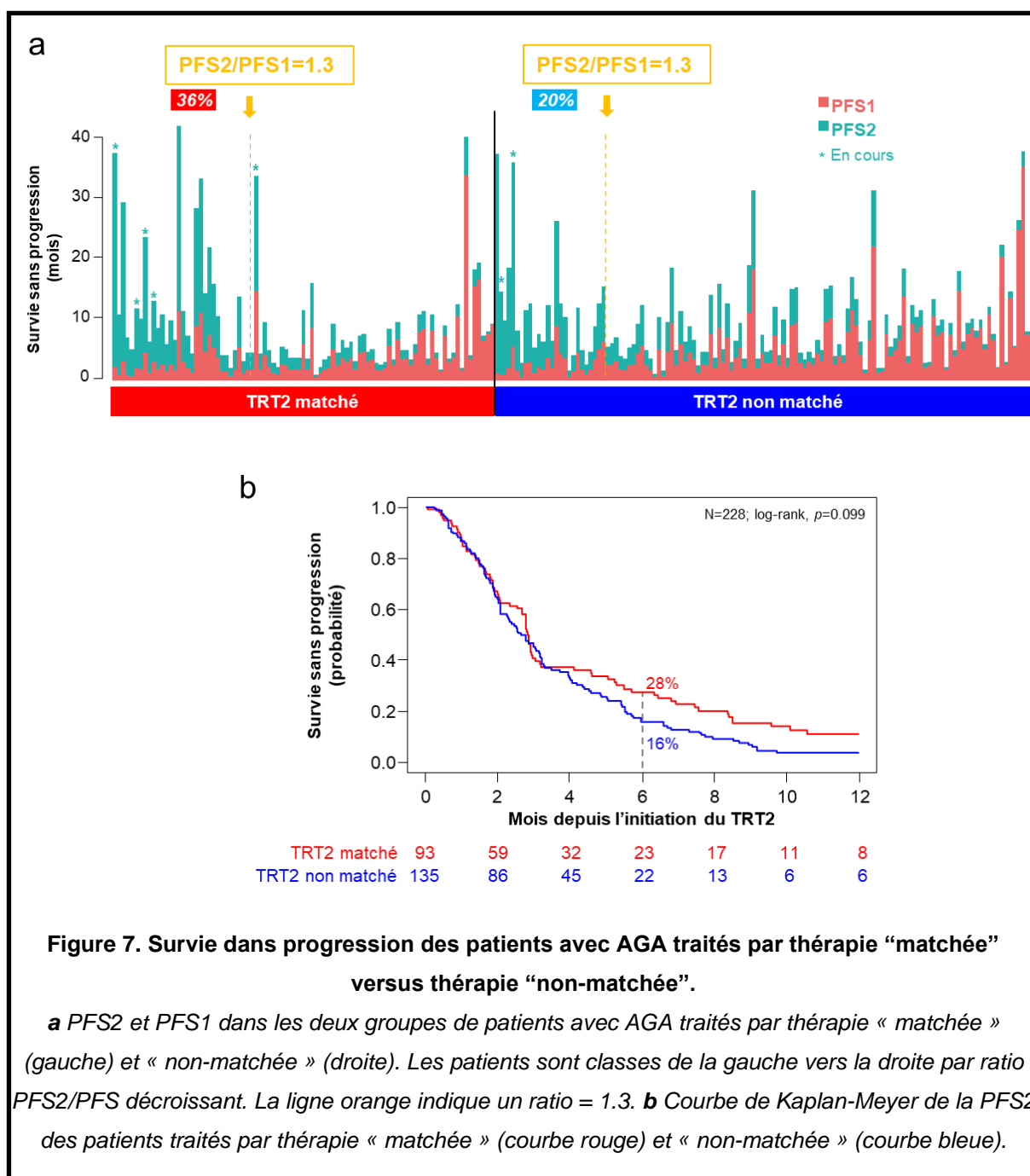
Les 139 patients avec AGA restant n'ont pas reçu de ligne thérapeutique après l'inclusion dans PERMED-01 (**Figure 1**), avec 47 patients perdus de vue, et 92 sans

nouvelle ligne proposée, notamment pour cause de dégradation clinique et mise en place de soins palliatifs exclusifs ou décès du patient.



5. Efficacité clinique des thérapies « matchées »

Dans le groupe des 94 patients traités par thérapie « matchée », le ratio PFS2/PFS1 médian était de 0.91 (0.0 – 14.9), et 32 patients sur 89 avec données informatives (36%, 95%CI 26–47) avaient un ratio ≥ 1.3 (**Tableau 3, Figure 7a**). Aucun des paramètres cliniques testés n'étaient significativement associé à un ratio ≥ 1.3 (**Tableau Annexe 2**). Le ratio PFS2/PFS1 était associé à la survie globale, avec un Hazard ratio (HR) pour le décès à 0.51 (95%CI, 0.30 – 0.87) en cas de ratio ≥ 1.3 ($p = 1.31E-02$, Wald test). La médiane de PFS2 était de 2.9 mois (95%CI 2.7–3.2) et la PFS à 6 mois était de 28% (95%CI 20–39) (**Figure 7b**).



Les taux de réponse sont présentés dans la **figure 6b** et le tableau en **Annexe 3**. 3% des patients présentaient une réponse complète (CR) comme meilleure réponse clinique (olaparib administré dans le cadre d'un cancer de prostate *BRCA2* muté avec score HRD élevé ; capivasertib pour un cancer du sein *PIK3CA* muté) ; 17% une réponse partielle (PR), 16% une maladie stable (SD), et 65% une progression (PD). Le taux de réponse objectif (CR + PR) était de 19% (95%CI 12–29) et le taux de

contrôle de la maladie (CR + PR + SD) de 35% (95%CI 25–46). La PFS2 à 6 mois était de 72% (95%CI 66–95) pour les patients qui présentaient une maladie contrôlée comme meilleure réponse versus 2% pour les autres ($p = 5.11E-15$), avec un HR pour la progression de 8.6 (95%CI 4.8–15.2) entre les deux groupes. La médiane de survie globale était de 8.1 mois (95%CI 6.2–12.2) et la survie à 6 mois de 62% (95%CI 52–73).

Ces résultats ont été comparés au groupe de patients avec AGA et traités par thérapie « non-matchée ». Les caractéristiques cliniques entre ces deux groupes étaient similaires hormis pour l'âge (les patients étaient plus jeunes dans le groupe thérapie « non-matchée », $p = 1.47E-04$) et pour le type de cancer (plus de cancers du sein et colorectal dans le groupe thérapie « non-matchée », et moins de cancer de la prostate, du pancréas, et de l'endomètre, $p = 4.74E-02$) (**Tableau 1**). Dans le groupe thérapie « non-matchée », le ratio PFS2/PFS1 médian (0.67; 0 – 25.3), et le pourcentage de patient avec un ratio ≥ 1.3 (20% [95%CI 14–29]) étaient significativement inférieurs à ceux observés dans le groupe thérapie « matchée » ($p = 1.30E-02$, Test exact de Fisher ; **Tableau 3**, **Figure 7a**). La médiane de PFS2 était de 2.8 mois (95%CI 2.2–3.2) et la PFS à 6 mois de 16% (95%CI 11–24) (**Figure 7b**), proche des valeurs du groupe thérapie « matchée », comme le taux de contrôle de la maladie rate (34% [95%CI 26–42], $p = 0.887$, Test exact de Fisher). Les patients avec une maladie contrôlée avaient une PFS à 6 mois de 41% (95%CI 29 – 58), significativement inférieure à celle observée chez les patients recevant une thérapie « matchée » ($p = 1.86E-03$, log-rank test ; **Tableau 3**). Le HR pour la progression dans le groupe thérapie « non-matchée » pour les patients avec ou sans contrôle de la maladie (6.2 [95%CI 4.0–9.5]) tendait à être inférieur à celui observé dans le groupe thérapie « matchée ». Ces différences restaient significatives en analyses en régression après ajustement sur le type de cancer (cancer du sein versus autres types) et après correction FDR (**Tableau Annexe 4**). La survie globale à 6 mois ne différait pas de façon significative du groupe thérapie « matchée ».

Tableau 3 : Paramètres d'efficacité dans les deux groupes de patients avec AGA traités par thérapie matchée et non matchée.

		Thérapie matchée		Thérapie non matchée		p-values**
		N=94		N=160		
		N	% *	N	% *	
PFS2/PFS1	Médiane (range)	0.91 (0-14.9)		0.67 (0-25.3)		0,013
	N avec ratio ≥1.3 (95%CI)	32	36% (26-47)	26	20% (14-29)	
	Manquant	5		33		
PFS2	Médiane, mois (95%CI)	2.9 (2.7-3.2)		2.8 (2.2-3.2)		0,099
	Manquant	1		25		
	PFS2 à 6 mois (95%CI)	28% (20-39)		16% (11-24)		
Réponse clinique	Réponse complète	2	2%	2	1%	0,249
	Réponse partielle	15	17%	33	24%	
	Maladie stable	14	16%	12	9%	
	Progression (PD)	58	65%	93	66%	0,887
	Contrôle de la maladie (DC) (95%CI)	31	35% (25-46)	47	34% (26-42)	
	NE	5		20		
PFS2 si DC	Médiane, mois (95%CI)	8.5 (6.9-19.8)		5.7 (5.4-7.3)		1,86E-03
	PFS2 à 6 mois (95%CI)	79% (66-95)		41% (29-58)		
	Manquant	0		3		
PFS2 si PD	Médiane, mois (95%CI)	1.9 (1.6-2.8)		1.9 (1.6-2.1)		0,824
	PFS2 à 6 mois (95%CI)	2% (0-12)		1% (0-8)		
	Manquant	0		7		
OS	Médiane mois (95%CI)	8.1 (6.2-12.2)		8.9 (6.5-11.1)		0,791
	OS à 6 mois (95%CI)	62% (52-73)		59% (51-68)		
	Manquant	3		11		

*, % de cas informatifs ; NE, non évaluable ; **, Test exact de Fisher pour variable catégorielle, log-rank test pour les survies à 6 mois

Pour terminer, nous avons recherché, par une analyse post-hoc, les variables prédictives d'un ratio PFS2/PFS ≥ 1.3 dans la population de patients avec AGA traités par thérapie « matchée » poolée à la population de patients avec AGA traités avec thérapie « non-matchée » (**Tableau 4**). Seule la variable « thérapie matchée » était significativement associée à une augmentation du ratio ($p = 1.30E-02$, Test exact de Fisher). En analyse en régression, la variable « thérapie matchée » restait significativement associée au ratio PFS2/PFS1 après ajustement sur le type de cancer (cancer du sein versus autres types) et sans et avec correction FDR ($p = 9.83E-03$ et $q = 8.85E-02$, glm) (**Tableau Annexe 5**).

Tableau 4 : Variables associées au ratio PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 chez les patients traités avec AGA (analyses univariées)

Caractéristiques		PFS2/PFS1			p-values*
		N	<1.3 (N=158)	≥1.3 (N=58)	
Age à l'inclusion (années)					
Sexe	Médiane (range)	216	57 (30-83)	61 (22-79)	0,426
	homme	47	36 (23%)	11 (19%)	0,583
	femme	169	122 (77%)	47 (81%)	
ECOG performance status à l'inclusion					0,179
	0	72	49 (36%)	23 (48%)	
	1	88	66 (49%)	22 (46%)	
	2	23	20 (15%)	3 (6%)	
	Manquant	33			
Type tumoral					0,869
	Sein	111	80 (51%)	31 (53%)	
	Poumon	16	12 (8%)	4 (7%)	
	Prostate	14	8 (5%)	6 (10%)	
	Ovaire	16	10 (6%)	6 (10%)	
	Pancreas	4	3 (2%)	1 (2%)	
	Colorectal	11	10 (6%)	1 (2%)	
	Sarcome	6	5 (3%)	1 (2%)	
	Endomètre	5	3 (2%)	2 (3%)	
	Col utérin	6	4 (3%)	2 (3%)	
	Foie-Voies biliaires	6	5 (3%)	1 (2%)	
	Vessie-Urètre	4	4 (3%)	0 (0%)	
	Rein	3	3 (2%)	0 (0%)	
	CUP	4	3 (2%)	1 (2%)	
	Autre	10	8 (5%)	2 (3%)	
Type histologique					1.000
	Carcinome	206	149 (94%)	57 (98%)	
	Sarcome	6	5 (3%)	1 (2%)	
	Mélanome	2	2 (1%)	0 (0%)	
	Tumeur germinale	2	2 (1%)	0 (0%)	
Extension à l'inclusion					0.450
	Métastatique	205	149 (95%)	56 (98%)	
	Localement avancé	9	8 (5%)	1 (2%)	
	Manquant	2			
Nombre de sites métastatiques					
	Médiane (range)	216	2 (0-6)	2 (0-7)	0,568
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures					
	Médiane (Range)	185	3 (1-12)	3 (1-12)	0,671
	Manquant	31			
Type de thérapie					1,30E-02
	Matchée	89	57 (36%)	32 (55%)	
	Non matchée	127	101 (64%)	26 (45%)	

*, Test de Mann-Whitney pour les variables continues, test exact de Fisher pour les variables catégorielles

6. Détection des AGA par WES versus t-NGS/aCGH

Pour 112 patients avec cancer du sein, nous avons comparé les AGA identifiées par WES et NGS/CGHa. Aucune AGA n'a été identifiée pour 10 patients quel que soit l'approche. Pour les 102 patients restant, 284 AGA ont été identifiées par NGS/CGHa, dont 226 altérations géniques (137 mutations, 89 altérations du nombre de copies ; concernant 62 gènes), et 58 anomalies de scores génomiques (50 HRD high, 7 TMB high et 1 MSI-H). En revanche, 225 altérations ont été identifiées par WES : 186

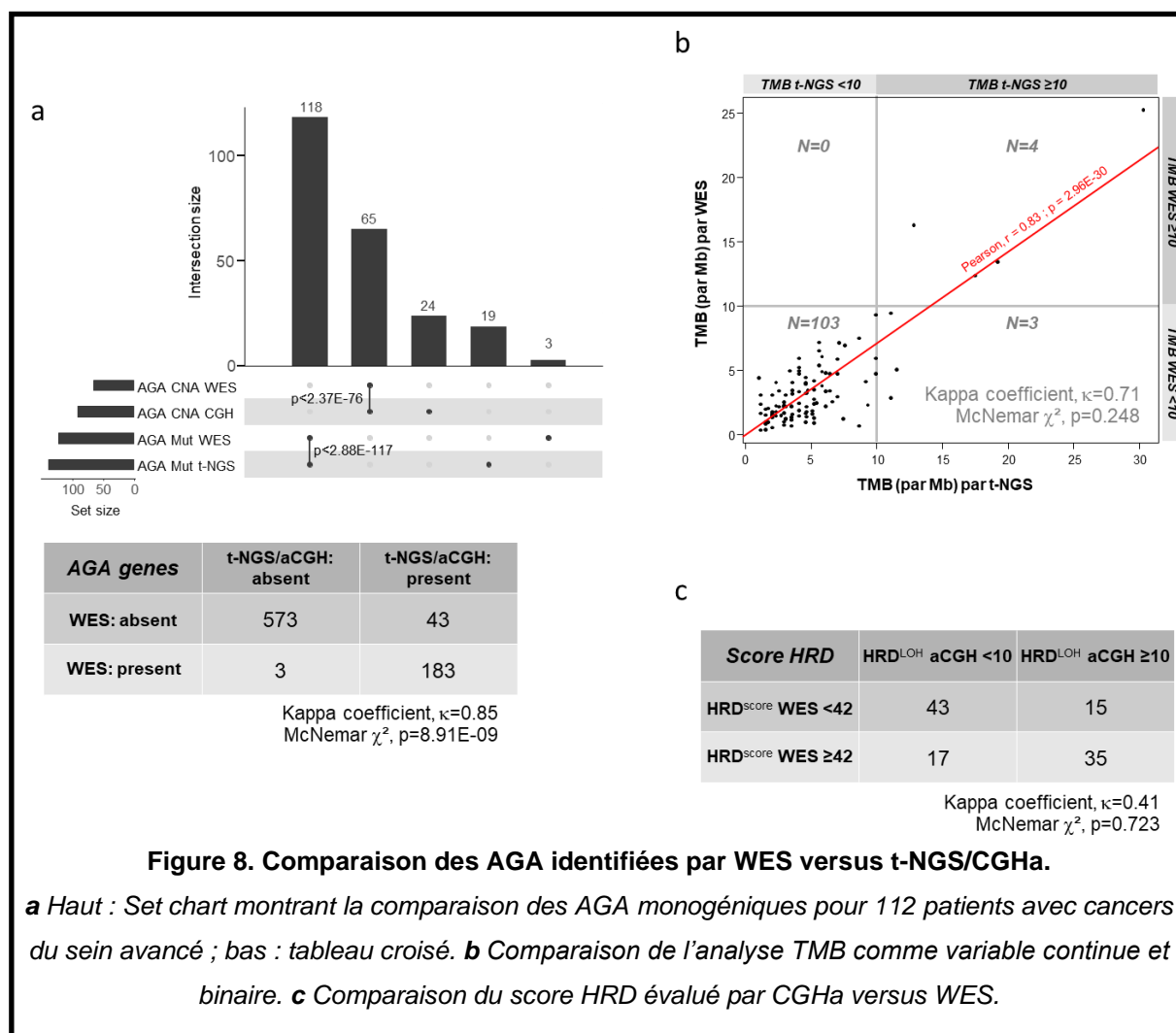
altérations géniques (121 mutations, 65 altérations du nombre de copies ; impliquant 52 gènes) et 39 anomalies de scores (35 HRD high, 4 TMB high).

Parmi les 802 gènes testés, 98% (183 sur 186) des anomalies identifiées par WES ont aussi été identifiées par NGS/CGHa (**Figure 8a**). En revanche, 43 altérations géniques (24 altérations du nombre de copies, 19 mutations) identifiées par NGS/CGHa n'ont pas été identifiées par WES.

Parmi les 802 gènes analysés, 98% (183 sur 186) des AGA identifiées par WES ont été également retrouvées par t-NGS/CGHa (**Figure 8a**), dont toutes les altérations du nombre de copies et toutes les mutations. En revanche, 43 altérations géniques (24 altérations du nombre de copies et 19 mutations) identifiées par t-NGS/CGHa n'ont pas été identifiées par WES. La concordance globale était élevée (94%) avec un coefficient Kappa à 0.85. Le χ^2 de McNemar est significatif ($p = 8.91E-09$), démontrant un impact significatif du type de séquençage utilisé pour la détection des AGA avec une meilleure sensibilité pour le t-NGS/CGHa (98%) que pour le WES (81%), mais une moins bonne spécificité (93% *versus* 99%).

Il y avait une forte corrélation entre le t-NGS et le WES pour l'évaluation de la charge mutationnelle (**Figure 8b**), comme variable continue ($R = 0.83$; $p = 2.95E-30$) ou comme variable binaire avec une forte concordance (coefficient Kappa $\kappa = 0.71$) ; le type de test utilisé n'impactant pas le statut TMB ($p = 0.248$, test χ^2 de McNemar). Des observations similaires ont été faites pour le score HDR défini par CGHa (LOH-based HRDaCGH) versus WES (HRDwes) (coefficient Kappa $\kappa = 0.41$; $p = 0.723$, test de χ^2 McNemar; **Figure 8c**).

Enfin, 95% des patients présentaient au moins une AGA concordante par les deux approches, incluant 16 patients sur 19 (84%) traités par thérapie « matchée ». Parmi les 3 patients discordant traités sans AGA identifiés par WES (amplification *EGFR*, HRD high, délétion *PTEN*), 2 avaient un bénéfice clinique de la thérapie « matchée » (cetuximab et everolimus) avec une amélioration du ratio PFS2/PFS1.



7. Altérations moléculaires germinales

Les données de séquençage de l'ADN constitutionnel étaient disponibles pour 295 patients. Les analyses ont été restreintes aux 63 gènes de prédispositions aux cancers du panel BROCA Cancer Risk. Nous avons identifié 2006 variants germinaux (GVs), parmi lesquels 42 étaient classés comme « pathologiques » ou « plutôt pathologiques » (PGVs) (45). Les PGVs ont été identifiés chez 39 patients (13%, 95%CI 9.6–17.6) et concernaient 15 gènes (**Figure 9**). Ils correspondaient à 15 mutations non-sens, 14 mutations faux sens délétères, 9 mutations « décalage du cadre de lecture » et 4 mutations sur site d'épissage. Les 15 gènes impliqués étaient soit en lien direct avec les pathologies tumorales des patients (gènes à haut risque de prédisposition (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*) ou risque moyen ou faible (*ATM*, *CHEK2*, *PALB2*)) ; soit prédisposaient pour des cancers différents de ceux observés (*CKDN2A*, *FH*, *MITH*, *MUTYH*). Plus de 85% des PGVs ont été observés sur des gènes impliqués

dans la réparation de l'ADN, dont *BRCA2* (22%), *MUTYH* (19.5%) et *BRCA1* (12.2%) pour les 3 plus fréquents. Douze patients sur les 39 avec PGV présentaient également une altération somatique de l'ADN tumoral.

Les résultats de ces analyses ont été expliqués aux patients par un onco-généticien afin de leur proposer un suivi adapté. Sur la base de leurs antécédents personnels ou familiaux, 24 patients (7% des 295 patients testés ; 62% des 39 patients avec PGVs) avaient été adressés vers un onco-généticien avant l'inclusion dans le protocole PERMED-01, avec mise en évidence de mutation perte de fonction des gènes *BRCA1* (N = 5) et *BRCA2* (N = 9) chez 14 patients. Les gènes altérés chez les 10 autres patients (*ATM*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *FH*, *MUTYH*, *RAD51D*, et *RECQL*) n'avaient pas été analysés antérieurement du fait de l'absence de recommandation de séquençage au moment de la consultation d'oncogénétique (*RAD51D*) et/ou dans le cadre de prédisposition aux cancers du sein ou de l'ovaire (autres gènes).

Une consultation d'oncogénétique a été recommandée pour 19 patients (première consultation pour 10 d'entre eux, et seconde pour les 9 autres) après séquençage dans le protocole PERMED-01 (6% des patients testés ; 49% des patients avec PGVs), dont 11 après l'identification de mutations dans des gènes de prédispositions pour d'autres pathologies et nécessitant une surveillance particulière (8 PGVs monoalléliques sur *MUTYH*, 2 sur *PMS2*, et 1 sur *FH*), et 5 pour la découverte de mutations sur des gènes impliqués dans leur pathologie (1 patient avec mutation *BRCA1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, et *TP53*). Seulement 5 consultations ont pu effectivement avoir eu lieu (26.3%), principalement à cause du décès du patient avant la consultation (50% des cas).

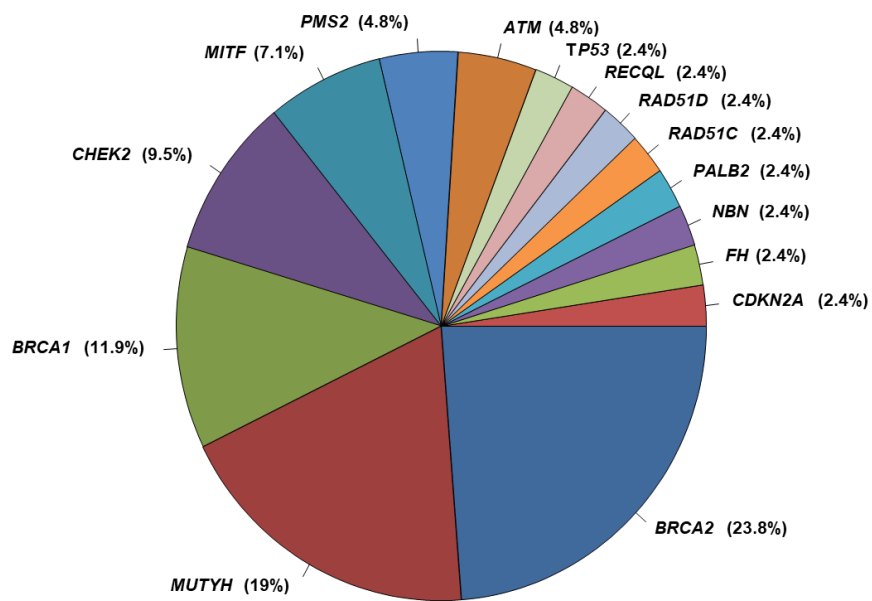


Figure 9. Gènes avec variants germinaux pathologiques.

Pour chaque gène, le pourcentage de PGV est calculé à partir du nombre total de 42 PGV.

IV. DISCUSSION

Nous avons inclus prospectivement 550 patients avec des cancers solides avancés dans l'essai PERMED-01. Sur la base de notre définition des AGA, 71% d'entre eux présentaient au moins une AGA au niveau tumoral, et 17% ont reçu une thérapie « matchée » à la progression, dont 36% avec un ratio $PFS2/PFS1 \geq 1.3$, représentant 6% de l'ensemble des patients inclus. En comparaison, 20% des patients avec AGA mais ayant reçu une thérapie « non matchée » présentaient un ratio $PFS2/PFS1 \geq 1.3$. Parmi tous les patients avec AGA traités à la progression, la seule variable associée à une amélioration du ratio $PFS2/PFS1$ était l'administration d'une thérapie « matchée ».

Par rapport aux autres essais de médecine de précision, nous avons réalisé 2 modifications du design de l'étude susceptibles d'améliorer les résultats obtenus. Premièrement, connaissant l'évolution du génome tumoral avec le temps, nous avons utilisé du matériel tumoral acquis de novo dans le cadre de l'essai plutôt que des échantillons banqués antérieurement. 80% des patients inclus avaient un profil moléculaire exploitable avec un délai médian de 2 mois après l'inclusion, confirmant la faisabilité du protocole. Les principaux échecs d'analyses étaient en lien avec une quantité ou une qualité de matériel tumoral insuffisante. La sécurité de la biopsie a été décrite. Parmi les 2 décès rapportés dans la semaine suivant la biopsie, un a été attribué à la biopsie (AVC ischémique en lien avec les modifications de prise du traitement anti-coagulant). Deuxièmement, nous avons augmenté le nombre de gènes analysés et inclus l'étude de scores génomiques d'intérêt.

Une AGA a été identifiée chez 71% (90CI 68-75%) des patients inclus. Basé sur les données de la littérature, ce pourcentage apparaît supérieur à celui décrit dans les études précédentes, qui rapportent une médiane de 42% (95%CI 40–63) (21,22,26–30). Avec une population de 300 patients initialement choisie, il y avait une puissance > 95% pour montrer que ce taux est supérieur au plus grand décrit dans la littérature, e.g 60%, avec une erreur de type I de 5%, et en supposant un bénéfice de 10% et en utilisant un test exact unilatéral. Ce test était hautement significatif ($p < 0.001$).

Toutefois, la comparaison inter-étude est difficile du fait de nombreuses divergences, dont des types de cancers inclus différents, différents panels de gènes et techniques utilisés mais aussi une définition des AGA différentes. Par exemple, le plus grand

nombre de gènes testés [494 pour 94% des profils exploitables dans PERMED-01 versus un nombre médian de 209 (8 à 426) dans les études publiées (18)] peut être une explication à la forte prévalence des AGA. Une explication majeure réside probablement dans notre définition des AGA, moins stricte que celles utilisées dans la littérature. Le caractère prédictif de réponse au traitement était estimé en utilisant la classification OncoKB (niveau de preuve de 1 à 4) et/ou les données d'essais cliniques ou pré-cliniques (suggérant un lien avec la réponse ou une résistance au traitement) et/ou l'existence d'essais clinique nécessitant ces altérations pour l'inclusion. De plus, nous n'avons pas analysé uniquement les altérations monogéniques mais également des scores génomiques (HRD high, TMB high et le statut MSI), qui n'avaient pas été inclus dans les études précédentes. La définition des AGA est un point crucial en médecine de précision, à prendre en compte dans la comparaison entre les différentes études. Différentes définitions sont retrouvées dans la littérature expliquant la variabilité de résultats dans la prévalence des AGA. Récemment le groupe de travail de l'ESMO Precision medicine a recommandé « que les rapports de médecine de précision devaient inclure le classement des altérations génomiques selon les échelles ESCAT ou OncoKB » (46). Une analyse rétrospective post hoc de nos données a été réalisée en utilisant une définition plus stricte des AGA basée sur la dernière version OncoKB (v2.10), et identifie 53% des patients avec AGA de niveau 1 à 4 et 38% avec des AGA de niveau 1 à 3. Ces chiffres sont proches de la médiane de 42% retrouvé dans la littérature et des 37% rapportés dans l'étude du MSKCC qui incluait les AGA de niveau 1 à 3 (47). Du fait des différentes définitions d'AGA, notre pourcentage de patients avec AGA passe de 71% à 67% après exclusion du score HDR, à 53% en retenant les AGA de niveau 1 à 4 et à 38% en se limitant aux AGA de niveau 1 à 3. Ainsi, notre définition des AGA compte probablement pour une grande partie du pourcentage élevé de 71 % de patients que nous avons trouvé, ce qui rend difficile toute comparaison entre les différentes études de la littérature. Cependant, une explication supplémentaire de ce pourcentage peut être l'analyse d'échantillons métastatiques (versus tumeurs primitives) et l'importance des cancers du sein (par rapport aux autres types de cancers), deux facteurs signalés comme étant associés avec un plus grand nombre d'altérations moléculaires, en corrélation avec un nombre plus élevé d'AGA (33).

Un score HRD élevé a été observé chez 41% des patients, un taux comparable avec ceux observés dans une série de 5203 tumeurs solides primitives (43) (35% sur l'ensemble de la série, et 43% des patients avec tumeur du sein, du poumon, de l'ovaire, de la prostate et du colon/rectum, les 5 types les plus représentés dans notre étude), et la plus grande fréquence d'anomalie de la recombinaison dans les métastases (38,48,49). Ainsi, un biais dans le recrutement (importance de certains types de cancer) et un critère de sélection (échantillons métastatiques) de notre étude pourraient expliquer un tel enrichissement pour les tumeurs HRD positives. Un score HRD élevé était associé à des altérations de gènes impliqués dans la recombinaison homologue, mais aucune altération de l'ADN n'a été trouvée dans plusieurs cas, suggérant des mécanismes alternatifs non détectables par séquençage seul et montre l'intérêt de l'analyse du score HRD.

Malgré ce taux de 71 % d'AGA, seulement 17 % des patients inclus (23 % des patients avec AGA) ont reçu un traitement « matché » à la progression de la maladie, en accord avec les 8–27 % (médiane 15,5 %) rapportés dans d'autres essais basés sur une analyse par CGHa et/ou t-NGS (21,22,26–30,33,50,51). Quatre-vingt-quinze pour cent des AGA menant à une thérapie « matchée » étaient des altérations monogéniques (65% étaient représentés par six gènes : *PIK3CA*, *KRAS*, *PTEN*, *ERBB2* et *BRCA1/2*), alors que 5% étaient des scores HRD élevés. Ce relativement faible taux de patients traités par thérapie « matchée » a plusieurs explications plus ou moins liées : difficulté de l'accès aux médicaments au sein et en dehors des essais cliniques, patients en phase terminale non enrôlés dans les essais cliniques, et manque de preuves cliniques suffisamment convaincantes pour les médecins. Néanmoins, les 160 patients atteints d'AGA qui ont reçu une thérapie « non matchée » ont pu servir de groupe « témoin », ce qui pourrait minimiser les biais.

A ce jour, le bénéfice clinique des thérapies matchées aux altérations génomiques reste non démontré (18). Le premier essai de médecine de précision a été publié en 2010 (20). L'expression de 61 gènes/protéines cibles a été mesurée pour 86 patients avec cancers métastatiques réfractaires : 66 patients ont reçu une thérapie « matchée », dont 27% montraient un ratio PFS2/PFS1 ≥ 1.3 . Les études ultérieures, prospectives ou rétrospectives, ont rapportées des résultats contradictoires (21,22,26–30,33,34,47,49,50). Le seul essai randomisé publié à l'heure actuelle (51) n'a pas permis de montrer une amélioration de la PFS entre le bras médecine de précision et

la bras traitement standard. Plusieurs raisons ont été évoquées dont le nombre limité et caractère ancienne génération de 11 thérapies ciblées disponibles ainsi que la nature fortement prétraitée des malades inclus. Contrairement à cette étude négative, plusieurs études non randomisées ont suggéré un bénéfice. Comme ces études, PERMED-01 était un essai non randomisé, pas conçu pour comparer l'efficacité clinique des thérapies « matchées » par rapport aux thérapies non matchées ». Ainsi, les résultats nécessitent une interprétation prudente, mais des observations intéressantes peuvent être faites.

Un élément clé était que 36 % des patients ayant reçu un « traitement matché » affichaient de meilleurs résultats par rapport leur traitement précédent (rapport PFS2/PFS1 ≥ 1.3), contre 20 % des patients atteints d'AGA traités par un « traitement non matché ». Ce pourcentage de patients traités par « thérapie matché » et présentant un ratio $\geq 1,3$ était de 33 % dans MOSCATO (27), et de 28 % dans l'étude de l'Institut Bergonié (26). Ces pourcentages chez les patients traités par thérapie « matchée » et thérapie « non matchée » étaient respectivement de 25 % et 26 % dans l'étude EXOMA (28), mais de 45,3 % et 19,3 % dans PREDICT (33). L'identification des facteurs prédictifs d'un rapport ≥ 1.3 pourrait aider à identifier les candidats à une thérapie « matchée ». Dans notre série, et comme rapporté dans la littérature (27,28), aucune variable testée, y compris la classe de médicament et le niveau de preuve de l'AGA, n'était associée à un bénéfice, mais le nombre d'échantillons était petit, et une telle analyse post hoc ne doit être envisagée que comme générateur d'hypothèses. Bien que ce rapport soit associé à la survie globale, cette dernière n'était pas différente entre nos deux groupes de patients atteints d'AGA. Des taux de réponse, une PFS et/ou une OS plus élevés dans les groupes thérapies « matchées » par rapport aux thérapies « non matchées » ont été rapportés dans des essais non randomisés incluant des patients atteints de plusieurs types de cancer (21,22,30,33,34) ou avec des cancers tels que les carcinomes du pancréas (31,52), du poumon (24,53,54), gastrique (55) et dans les méta-analyses des essais de phase I-II (56,57). Dans notre série, les taux de réponses cliniques et de contrôle de la maladie chez ces patients atteints de maladie réfractaire étaient intéressants (19 % et 35 % dans le groupe thérapies « matchée »), mais non différents de ceux observés dans le groupe thérapies « non matchée ». Cependant, la durée de contrôle de la maladie est supérieure dans le bras thérapie « matchée », confirmant les résultats de l'étude

IMPACT (22,30) dans laquelle la différence de PFS et OS entre répondeurs et non répondeurs était plus marquée dans le groupe thérapie « matchée ». Chez tous les patients avec AGA traités à la progression, l'utilisation d'une thérapie « matchée » était la seule variable associée à un ratio PFS2/PFS1 amélioré. Il est intéressant de noter que toutes ces différences d'efficacité significatives en faveur du groupe thérapie « matchée » ont persisté après ajustement sur le type de cancer (cancer du sein versus cancer non du sein) et après correction du FDR. Bien entendu, seuls les essais randomisés, tels que SAFIR02 (NCT02117167) ou IMPACT2 (NCT02152254) en cours, pourront démontrer le service médical rendu par la médecine de précision.

Nos résultats suggèrent quelques pistes d'amélioration face aux obstacles rencontrés en médecine de précision (18). Une des solutions proposées est d'augmenter le nombre d'AGA identifiées. Dans ce contexte, notre comparaison sur 112 cancers du sein métastatiques suggère que le WES n'apporte aucun bénéfice par rapport au t-NGS/CGHa appliqué à un panel de ~ 500 gènes. Une sensibilité moindre en termes d'AGA monogéniques a été observée avec le WES, probablement en raison d'une profondeur de séquençage plus faible, et 16 % des patients effectivement traités avec une thérapie « matchée » n'auraient pas été traités à l'aide des données du WES. Fait intéressant, nous avons montré que le type de test (WES versus t-NGS/CGHa) n'avait pas d'impact sur les statuts TMB et HRD, suggérant la fiabilité de t-NGS/CGHa pour évaluer ces marqueurs pertinents. A notre connaissance, une telle comparaison sur les mêmes échantillons n'a jamais été rapportée dans la littérature. A l'inverse, nous avons comparé rétrospectivement nos résultats en termes d'identification d'AGA et la délivrance d'une thérapie « matchée » avec ceux que nous aurions obtenus en utilisant des panels de gènes plus petits tels que les deux panels autorisés par la FDA : FoundationOne CDx (régions codantes de 309 gènes) et MSK- IMPACT (régions codantes de 467 gènes). Sur les 95 gènes concernés par les AGA que nous avons identifiés, seuls 12 (13 %) ne sont pas inclus dans le panel FoundationOne CDx et seuls 8 (8 %) ne sont pas inclus dans le panel MSK-IMPACT. Dans les deux cas, aucun de ces gènes n'avait conduit à la délivrance d'une thérapie « matchée » chez nos patients, et le nombre de patients avec AGA identifiés avec ces deux panels commerciaux aurait été de 392 versus 393 avec notre panel. Le score HRD ne peut pas être estimé à l'aide des deux panels de gènes commerciaux, mais il a été utilisé pour délivrer une thérapie « matchée » chez seulement cinq de nos 94 patients traités

et avec un bénéfice clinique chez un patient (stabilité de la maladie et rapport PFS2/PFS1 = 1,91). Ainsi, nos résultats cliniques auraient été très similaires en utilisant l'un des deux panels autorisés par la FDA. D'autres comparaisons sont nécessaires à l'avenir, intégrant non seulement les altérations d'un seul gène, mais également les scores génomiques tels que HRD, TMB et MSI. Cette question concernant la taille optimale du panel de gènes est abordée de manière prospective dans des essais cliniques randomisés, tels que ProfiLER-02 qui compare un panel Foundation One Medicine (324 gènes) et un panel CONTROL limité (87 gènes) (NCT03163732). L'analyse de gènes de fusion devrait également être envisagée. Ce n'était pas possible avec notre panel de gènes. Cependant, les gènes de fusion sont devenus plus importants ces dernières années dans les cancers épithéliaux (58) et leur potentiel en médecine de précision est bien montré par des études récentes. Par exemple, dans l'essai MSK-IMPACT (47), 35 % de toutes les fusions de gènes (268 fusions) impliquaient des gènes de kinase et englobaient tout ou partie du domaine kinase, et de nombreuses fusions récurrentes connues ont été trouvées dans des types de cancer non rapportés auparavant. D'autres pistes d'amélioration concernent la pertinence des AGA. De toute évidence, l'utilisation de scores génomiques tels que le statut HRD que nous rapportons, et l'utilisation d'algorithmes plus sophistiqués pour mieux définir la fonctionnalité et la pertinence des altérations sont nécessaires mais méritent d'autres améliorations. D'autres solutions suggérées incluent l'utilisation d'un score d'appariement (50), la combinaison de t-NGS avec RNA-seq (59), ou des recommandations opportunes pour un traitement individualisé avec des thérapies combinées (60), notamment chez les patients avec plusieurs AGA. Bien entendu, de telles améliorations augmenteront la confiance des patients et des médecins dans la médecine de précision et favoriseront ainsi l'inclusion dans les essais cliniques. D'autres pistes pour améliorer l'efficacité de la médecine de précision concernent les patients et l'accès aux médicaments et aux essais cliniques. Dans notre étude et d'autres études publiées, la principale raison de l'arrêt du traitement ou de l'absence d'inclusion dans les essais cliniques de patients avec d'AGA étaient liées à la détérioration des patients. Ces études incluaient des patients métastatiques en phase terminale lourdement prétraités—parfois avec des thérapies ciblées avant l'inclusion, montrant souvent des critères de non-inclusion pour les essais cliniques, et affichant une progression rapide de la maladie parfois non compatible avec le délai médian de 2 mois que nous avons observé pour discuter de l'analyse moléculaire. Un délai aussi

long est concordant avec celui rapporté dans plusieurs études françaises de médecine de précision : 40 jours dans MOSCATO (27), 60 dans l'étude EXOMA (28), 63 dans l'étude de l'Institut Bergonié (26) et 86 dans ProfilER (29). Il est clair que cela reste une limitation qui nécessite des améliorations à l'avenir. De plus, l'inclusion de patients avec différents types de tumeurs et types de pathologies introduit une source importante de variabilité dans l'analyse qui peut biaiser les résultats, notamment parce que l'impact prédictif d'une altération moléculaire dépend du type de cancer. Dans ce contexte, le déséquilibre de notre série concernant les types de tumeurs en faveur du cancer du sein pourrait rendre nos résultats moins facilement généralisables à tous les types de cancers solides. Cependant, nous avons observé des résultats d'efficacité similaires lorsque l'analyse a été ajustée sur le type de cancer (cancer du sein versus type de cancer du sein non). Ainsi, l'inclusion de patientes plus tôt dans l'évolution de la maladie (risque moindre de détérioration clinique et profil génomique moins complexe) et présentant un type de cancer unique est testée dans des essais tels que SAFIR02-sein et SAFIR02-poumon (NCT02117167, NCT02299999) ou MULTISARC (NCT03784014). Parallèlement, l'amélioration du nombre et de l'accessibilité des essais cliniques de thérapies matchées, seules et en association, avec des critères d'éligibilité des patients moins restrictifs (61) et une sélection plus large de centres participants sera cruciale car il semble que la plus grande efficacité de la médecine de précision est observée chez des patients traités dans de grands centres universitaires avec un large portefeuille d'essais de phase I/II (21,22,27,30,33,50).

Enfin, nous avons constaté que 13 % des patients testés par séquençage d'ADN germlinal présentaient des PGV et que plus de 85 % des gènes concernés étaient impliqués dans la réparation de l'ADN. Ceci est en accord avec le taux de 12,2 % rapporté dans une série de 500 patients métastatiques (32). L'identification de PGV dans PERMED-01 a conduit à recommander une consultation d'oncogénétique pour 19 patients, dont seulement cinq ont pu être réalisés en raison de décès des patients. Il reste à évaluer si ce taux élevé d'identification de PGV doit conduire à une consultation systématique d'oncogénétique et un séquençage germlinal chez les patients métastatiques. Cependant, un tel taux et la fréquence élevée des gènes de réparation de l'ADN altérés suggèrent que le séquençage de la lignée germinale devrait être associé au séquençage somatique dans les essais de médecine de précision pour deux raisons : l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de PARP ou des

inhibiteurs de points de checkpoint immunitaire dans les cas de tumeurs HRD ou MSI respectivement, et d'aider à l'interprétation des résultats.



V. CONCLUSION

Cette étude montre que le criblage moléculaire étendu réalisé à partir d'une biopsie tumorale obtenue de novo était réalisable et a permis d'identifier des altérations génomiques actionnables chez 71% des patients avec maladie tumorale avancée, lourdement pré-traités. L'administration d'une thérapie « matchée » a été possible chez 17% d'entre eux avec une amélioration de la survie sans progression dans 36% des cas. L'administration d'une thérapie « matchée » était la seule variable associée à l'amélioration du ratio PFS2/PFS1 chez les patients avec AGA. Cette étude montre également pour la première fois que le WES n'est pas plus performant dans la détection des AGA en comparaison à combo CGHa/t-NGS basé sur un large panel de gènes candidats.

Les points forts de notre étude sont le caractère prospectif de l'essai, qui nécessitait l'obtention de matériel de novo, les analyses par CGHa et t-NGS utilisant le plus grand panel de gènes décrit à ce jour, l'inclusion de scores génomiques dans la définition des AGA ainsi que la comparaison des données WES vs CGHa/t-NGS. Les principales limitations incluaient le caractère non randomisé de l'essai, l'inclusion d'une grande variabilité de tumeurs différentes, avec un déséquilibre en faveur du cancer du sein, l'absence de lésion osseuse analysée, une médiane de ligne thérapeutique antérieure pour la maladie avancée, des analyses limitées à la CGHa/t-NGS, l'utilisation de différents panels t-NGS au fil de l'étude, l'absence de recherche de gènes de fusion ou autres altérations transcriptionnelles pertinentes, l'utilisation d'une définition large des AGA, l'utilisation d'une seule méthode pour la définition du score HDR, l'utilisation de matériel de novo, congelé, qui limite la transposabilité des résultats à la pratique clinique hospitalière où la grande majorité des échantillons est stockée sous forme de bloc FFPE, et le choix de la thérapie « matchée vs non matché » par l'oncologue et le patient ainsi que l'inclusion des patients dans des essais de phase I, imparfait par définition.

De nouveaux essais randomisés sont nécessaires pour confirmer l'intérêt clinique de la médecine de précision en oncologie : ils devraient inclure des patients plus tôt dans l'histoire de leur pathologie, utiliser des outils de prédiction plus fiable pour définir la thérapie « matchée », et offrir un accès plus simple aux thérapies innovantes seules ou en combinaison.

L'évaluation cout-efficacité de la médecine de précision en oncologie est aussi nécessaire compte tenu du cout important en ressources humaines comme financières.

Aujourd'hui, compte tenu de l'absence de bénéfice clinique démontré et le nombre limité de cibles génétiques validées et de thérapies « matchée », la médecine de précision basée sur l'analyse haut débit du génome ne peut pas être utilisée dans la pratique courante et devrait être réservé aux essais cliniques prospectifs, non seulement pour démontrer son utilité clinique mais aussi alimenter à la fois la recherche fondamentale et la recherche translationnelle.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France Edition 2021. 2021.
2. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994–1004.
3. Institut National du Cancer. Définition thérapie ciblée [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/therapie-ciblee>
4. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109–19.
5. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610–21.
6. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520–9.
7. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929–40.
8. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41–50.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829–38.
10. Drilon A, Kummar S, Moreno V, Patel J, Lassen U, Rosen L, et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30:ii48–9.
11. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
12. Patel S. Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Aug;72(2):277–86.
13. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013 Jul 11;499(7457):214–8.

14. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with *BRAF* V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):726–36.
15. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, Al-Ahmadie H, Scott SN, Janakiraman M, et al. Genome Sequencing Identifies a Basis for Everolimus Sensitivity. *Science*. 2012 Oct 12;338(6104):221–221.
16. Chanez B, Chaffanet M, Adélaide J, Thomassin J, Garnier S, Carbuccion N, et al. Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors for De Novo BRCA2-Null Small-Cell Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2018 Nov 1;(2):1–8.
17. Sabatier R, Lopez M, Guille A, Billon E, Carbuccion N, Garnier S, et al. High Response to Cetuximab in a Patient With *EGFR* -Amplified Heavily Pretreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2019 Apr;(3):1–8.
18. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jun;86:102019.
19. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, Siu LL, Marais R, Michiels S, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Ann Oncol*. 2018 Jan;29(1):30–5.
20. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4877–83.
21. Tsimberidou A-M, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012 Nov 15;18(22):6373–83.
22. Tsimberidou A-M, Wen S, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized medicine for patients with advanced cancer in the phase I program at MD Anderson: validation and landmark analyses. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Sep 15;20(18):4827–36.
23. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR, Tsao A, et al. The BATTLE Trial: Personalizing Therapy for Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2011 Jun;1(1):44–53.
24. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998.
25. André F, Bachelot T, Commo F, Campone M, Arnedos M, Dieras V, 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 Mar;15(3):267–74.

26. Cousin S, Grellety T, Toulmonde M, Auzanneau C, Khalifa E, Laizet Y, et al. Clinical impact of extensive molecular profiling in advanced cancer patients. *J Hematol Oncol*. 2017 08;10(1):45.
27. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley M-C, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017;7(6):586–95.
28. Réda M, Richard C, Bertaut A, Niogret J, Collot T, Fumet JD, et al. Implementation and use of whole exome sequencing for metastatic solid cancer. *EBioMedicine*. 2020 Jan;51:102624.
29. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardière A, Fayette J, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProFiLER trial. *Ann Oncol*. 2019 May;30(5):757–65.
30. Tsimberidou A-M, Hong DS, Ye Y, Cartwright C, Wheler JJ, Falchook GS, et al. Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy (IMPACT): An MD Anderson Precision Medicine Study. *JCO Precis Oncol*. 2017 Nov;(1):1–18.
31. Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D, Rahib L, Hendifar AE, Mikhail S, et al. Molecular Profiling of Patients with Pancreatic Cancer: Initial Results from the Know Your Tumor Initiative. *Clin Cancer Res*. 2018 Oct 15;24(20):5018–27.
32. Robinson DR, Wu Y-M, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, et al. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature*. 2017 Aug;548(7667):297–303.
33. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, Daniels GA, Piccioni DE, Kesari S, et al. Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(4):743–52.
34. Stockley TL, Oza AM, Berman HK, Leighl NB, Knox JJ, Shepherd FA, et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT trial. *Genome Med*. 2016 Dec;8(1):109.
35. Remon J, Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. *ESMO Open*. 2018;3(6):e000446.
36. McGranahan N, Favero F, de Bruin EC, Birkbak NJ, Szallasi Z, Swanton C. Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 15;7(283):283ra54.
37. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuccion N, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019 May;569(7757):560–4.
38. Tyran M, Carbuccion N, Garnier S, Guille A, Adelaïde J, Finetti P, et al. A Comparison of DNA Mutation and Copy Number Profiles of Primary Breast

Cancers and Paired Brain Metastases for Identifying Clinically Relevant Genetic Alterations in Brain Metastases. *Cancers*. 2019 May 13;11(5):665.

39. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, Potter J, Carey MS, Meyer LA, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2012 Nov 6;107(10):1776–82.
40. Bertucci F, Finetti P, Guille A, Adélaïde J, Garnier S, Carbuccia N, et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and metastases in breast cancer. *Oncotarget*. 2016 May 10;7(19):27208–19.
41. Helleman J, Jansen MP, Span PN, van Staveren IL, Massuger LFAG, Meijer-van Gelder ME, et al. Molecular profiling of platinum resistant ovarian cancer: Nine-Gene Set for Platinum Resistance. *Int J Cancer*. 2006 Apr 15;118(8):1963–71.
42. Niu B, Ye K, Zhang Q, Lu C, Xie M, McLellan MD, et al. MSIsensor: microsatellite instability detection using paired tumor-normal sequence data. *Bioinformatics*. 2014 Apr 1;30(7):1015–6.
43. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, Krzystanek M, Favero F, Wang ZC, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res*. 2015 Dec;3(1):9.
44. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*. 2017 Nov;(1):1–16.
45. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat*. 2008 Nov;29(11):1282–91.
46. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491–505.
47. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017 Jun;23(6):703–13.
48. Diossy M, Reiniger L, Sztupinszki Z, Krzystanek M, Timms KM, Neff C, et al. Breast cancer brain metastases show increased levels of genomic aberration-based homologous recombination deficiency scores relative to their corresponding primary tumors. *Ann Oncol*. 2018 Sep;29(9):1948–54.
49. Sun J, Wang C, Zhang Y, Xu L, Fang W, Zhu Y, et al. Genomic signatures reveal DNA damage response deficiency in colorectal cancer brain metastases. *Nat Commun*. 2019 Dec;10(1):3190.

50. Wheler JJ, Janku F, Naing A, Li Y, Stephen B, Zinner R, et al. Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer Res.* 2016 01;76(13):3690–701.
51. Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, 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 Oct;16(13):1324–34.
52. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):508–18.
53. Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, Rossi MR, Chen H, Fujimoto J, et al. The Impact of Smoking and TP53 Mutations in Lung Adenocarcinoma Patients with Targetable Mutations—The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2). *Clin Cancer Res.* 2018 Mar 1;24(5):1038–47.
54. Papadimitrakopoulou V, Lee JJ, Wistuba II, Tsao AS, Fossella FV, Kalhor N, et al. The BATTLE-2 Study: A Biomarker-Integrated Targeted Therapy Study in Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Oct 20;34(30):3638–47.
55. Lee J, Kim ST, Kim K, Lee H, Kozarewa I, Mortimer PG, et al. Tumor genomic profiling guides metastatic gastric cancer patients to targeted treatment: The VIKTORY Umbrella Trial. *Cancer Discov.* 2019 Jul 17;CD-19-0442.
56. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3817–25.
57. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Lazar V, Leyland-Jones B, Schilsky RL, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Nov 1;2(11):1452.
58. Kumar-Sinha C, Kalyana-Sundaram S, Chinnaiyan AM. Landscape of gene fusions in epithelial cancers: seq and ye shall find. *Genome Med.* 2015 Dec;7(1):129.
59. Rodon J, Soria J-C, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med.* 2019 May;25(5):751–8.
60. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med.* 2019 May;25(5):744–50.
61. Kim ES, Bruinooge SS, Roberts S, Ison G, Lin NU, Gore L, et al. Broadening Eligibility Criteria to Make Clinical Trials More Representative: American Society of

Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. J Clin Oncol. 2017 Nov 20;35(33):3737–44.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Panels de gènes utilisés pour l'analyse t-NGS

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
<i>ABL1</i>	<i>ABL1</i>	<i>ABL1</i>	<i>ABL1</i>
<i>ABL2</i>	<i>ABL2</i>	<i>ABL2</i>	<i>ABL2</i>
			<i>ACVR1</i>
<i>ACVR1B</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>ACVR1B</i>
			<i>ACVR2A</i>
<i>ADAMTS16</i>	<i>ADAMTS16</i>	<i>ADAMTS16</i>	<i>ADAMTS16</i>
<i>ADNP</i>	<i>ADNP</i>	<i>ADNP</i>	<i>ADNP</i>
<i>AFF2</i>	<i>AFF2</i>	<i>AFF2</i>	<i>AFF2</i>
<i>AIP</i>	<i>AIP</i>	<i>AIP</i>	<i>AIP</i>
<i>AJUBA</i>	<i>AJUBA</i>	<i>AJUBA</i>	<i>AJUBA</i>
<i>AKAP9</i>	<i>AKAP9</i>	<i>AKAP9</i>	<i>AKAP9</i>
<i>AKT1</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT1</i>
<i>AKT2</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT2</i>
<i>AKT3</i>	<i>AKT3</i>	<i>AKT3</i>	<i>AKT3</i>
			<i>ALDOA</i>
<i>ALK</i>	<i>ALK</i>	<i>ALK</i>	<i>ALK</i>
<i>ALKBH6</i>	<i>ALKBH6</i>	<i>ALKBH6</i>	<i>ALKBH6</i>
			<i>ALOX12B</i>
			<i>AMER1</i>
<i>ANGPT2</i>	<i>ANGPT2</i>	<i>ANGPT2</i>	<i>ANGPT2</i>
<i>ANK3</i>	<i>ANK3</i>	<i>ANK3</i>	<i>ANK3</i>
			<i>ANKRD11</i>
<i>APC</i>	<i>APC</i>	<i>APC</i>	<i>APC</i>
<i>APOB</i>	<i>APOB</i>	<i>APOB</i>	<i>APOB</i>
<i>AR</i>	<i>AR</i>	<i>AR</i>	<i>AR</i>
			<i>ARAF</i>
			<i>ARG1</i>
<i>ARHGAP35</i>	<i>ARHGAP35</i>	<i>ARHGAP35</i>	<i>ARHGAP35</i>
<i>ARID1A</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ARID1A</i>
<i>ARID1B</i>	<i>ARID1B</i>	<i>ARID1B</i>	<i>ARID1B</i>
<i>ARID2</i>	<i>ARID2</i>	<i>ARID2</i>	<i>ARID2</i>
<i>ARID5B</i>	<i>ARID5B</i>	<i>ARID5B</i>	<i>ARID5B</i>
	<i>ASXL1</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ASXL1</i>
<i>ASXL2</i>	<i>ASXL2</i>	<i>ASXL2</i>	<i>ASXL2</i>
	<i>ASXL3</i>	<i>ASXL3</i>	<i>ASXL3</i>
<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>
	<i>ATR</i>	<i>ATR</i>	<i>ATR</i>
	<i>ATRIP</i>	<i>ATRIP</i>	<i>ATRIP</i>
<i>ATRNL1</i>	<i>ATRNL1</i>	<i>ATRNL1</i>	<i>ATRNL1</i>
<i>ATRX</i>	<i>ATRX</i>	<i>ATRX</i>	<i>ATRX</i>

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
			AURKA
			AURKB
		AXIN1	AXIN1
AXIN2	AXIN2	AXIN2	AXIN2
AXL	AXL	AXL	AXL
			B2M
		BABAM1	BABAM1
BAP1	BAP1	BAP1	BAP1
BARD1	BARD1	BARD1	BARD1
			BBC3
			BCL10
			BCL2
			BCL2L1
			BCL2L11
			BCL6
BCLAF1	BCLAF1	BCLAF1	BCLAF1
BCOR	BCOR	BCOR	BCOR
			BIRC3
			BIVM-ERCC5
BLK	BLK	BLK	BLK
BLM	BLM	BLM	BLM
BMPR1A	BMPR1A	BMPR1A	BMPR1A
			BOLA2
			BOLA2B
BRAF	BRAF	BRAF	BRAF
BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1
BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2
			BRD4
BRIP1	BRIP1	BRIP1	BRIP1
			BTK
BUB1B	BUB1B	BUB1B	BUB1B
C3ORF70	C3ORF70	C3ORF70	C3orf70
CACNA1S	CACNA1S	CACNA1S	CACNA1S
			CALR
CAP2	CAP2	CAP2	CAP2
			CARD11
CASP8	CASP8	CASP8	CASP8
CBFB	CBFB	CBFB	CBFB
		CBLB	CBL
			CBLB
			CCDC107
CCDC6	CCDC6	CCDC6	CCDC6
CCL2	CCL2	CCL2	CCL2
CCND1	CCND1	CCND1	CCND1
		CCND2	CCND2
CCND3	CCND3	CCND3	CCND3
		CCNE1	CCNE1

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
CCR4	CCR4	CCR4	CCR4
CD22	CD22	CD22	CD22
CD248	CD248	CD248	CD248
			CD274
			CD276
CD33	CD33	CD33	CD33
CD38	CD38	CD38	CD38
CD3E	CD3E	CD3E	CD3E
			CD3EAP
CD3G	CD3G	CD3G	CD3G
CD4	CD4	CD4	CD4
CD40	CD40	CD40	CD40
CD52	CD52	CD52	CD52
CD70	CD70	CD70	CD70
CD74	CD74	CD74	CD74
			CD79A
			CD79B
CDC27	CDC27	CDC27	CDC27
CDC73	CDC73	CDC73	CDC73
CDH1	CDH1	CDH1	CDH1
		CDK12	CDK12
CDK4	CDK4	CDK4	CDK4
		CDK6	CDK6
			CDK8
			CDKN1A
CDKN1B	CDKN1B	CDKN1B	CDKN1B
CDKN1C	CDKN1C	CDKN1C	CDKN1C
CDKN2A	CDKN2A	CDKN2A	CDKN2A
CDKN2B	CDKN2B	CDKN2B	CDKN2B
		CDKN2C	CDKN2C
CEBPA	CEBPA	CEBPA	CEBPA
			CENPA
CENPF	CENPF	CENPF	CENPF
CEP57	CEP57	CEP57	CEP57
CHD4	CHD4	CHD4	CHD4
	CHEK1	CHEK1	CHEK1
CHEK2	CHEK2	CHEK2	CHEK2
		CIC	CHURC1-FNTB
			CIC
CMYA5	CMYA5	CMYA5	CMYA5
		CNOT3	CNOT3
COL6A3	COL6A3	COL6A3	COL6A3
CRB1	CRB1	CRB1	CRB1
CREBBP	CREBBP	CREBBP	CREBBP
			CRKL
			CRLF2
CSF1R	CSF1R	CSF1R	CSF1R

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
			CSF3R
CSMD3	CSMD3	CSMD3	CSMD3
CTCF	CTCF	CTCF	CTCF
CTGF	CTGF	CTGF	CTGF
CTLA4	CTLA4	CTLA4	CTLA4
	CTNNA1	CTNNA1	CTNNA1
CTNNB1	CTNNB1	CTNNB1	CTNNB1
CUL3	CUL3	CUL3	CUL3
CUX1	CUX1	CUX1	CUX1
			CXCR4
CYLD	CYLD	CYLD	CYLD
DDB2	DAXX	DAXX	DAXX
			DCUN1D1
DDR1	DDB2	DDB2	DDB2
DDR2	DDR1	DDR1	DDR1
DIAPH1	DDR2	DDR2	DDR2
			DHFR
	DIAPH1	DIAPH1	DIAPH1
			DIAPH2
DICER1	DICER1	DICER1	DICER1
DIS3L2	DIS3L2	DIS3L2	DIS3
			DIS3L2
DLL4	DLL4	DLL4	DLL4
DMD	DMD	DMD	DMD
	DNA2	DNA2	DNA2
			DNAJB1
DNER	DNER	DNER	DNER
DNMT3A	DNMT3A	DNMT1	DNMT1
DSCAM	DSCAM	DNMT3A	DNMT3A
		DNMT3B	DNMT3B
			DOT1L
		DSCAM	DSCAM
DYNC1H1	DYNC1H1	DYNC1H1	DYNC1H1
			E2F3
		ECT2L	ECT2L
			EED
EGFL7	EGFL7	EGFL7	EGFL7
EGFR	EGFR	EGFR	EGFR
		EIF1AX	EIF1AX
EIF2S2	EIF2S2	EIF2S2	EIF2S2
			EIF4A2
			EIF4E
ELF3	ELF3	ELF3	ELF3
	EME1	EME1	EME1
	EME2	EME2	EME2
EP300	EP300	EP300	EP300
EPCAM	EPCAM	EPCAM	EPCAM

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
EPHA2	EPHA2	EPHA2	EPHA2
		EPHA3	EPHA3
		EPHA5	EPHA5
			EPHA6
			EPHA7
			EPHB1
EPHB2	EPHB2	EPHB2	EPHB2
ERBB2	ERBB2	ERBB2	ERBB2
	ERBB2IP	ERBB2IP	ERBB2IP
ERBB3	ERBB3	ERBB3	ERBB3
ERBB4	ERBB4	ERBB4	ERBB4
	ERCC1	ERCC1	ERCC1
ERCC2	ERCC2	ERCC2	ERCC2
ERCC3	ERCC3	ERCC3	ERCC3
ERCC4	ERCC4	ERCC4	ERCC4
ERCC5	ERCC5	ERCC5	ERCC5
			ERG
			ERRFI1
ESR1	ESR1	ESR1	ESR1
			ETV1
			ETV6
			EWSR1
	EXO1	EXO1	EXO1
EXT1	EXT1	EXT1	EXT1
EXT2	EXT2	EXT2	EXT2
EZH2	EZH2	EZH2	EZH2
EZR	EZR	EZR	EZR
FAM123B	FAM123B	FAM123B	
FAM135B	FAM135B	FAM135B	FAM135B
	FAM175A	FAM175A	FAM175A
			FAM20A
			FAM46C
FANCA	FANCA	FANCA	FANCA
FANCB	FANCB	FANCB	FANCB
FANCC	FANCC	FANCC	FANCC
FANCD2	FANCD2	FANCD2	FANCD2
			FANCD2OS
FANCE	FANCE	FANCE	FANCE
FANCF	FANCF	FANCF	FANCF
FANCG	FANCG	FANCG	FANCG
FANCI	FANCI	FANCI	FANCI
FANCL	FANCL	FANCL	FANCL
FANCM	FANCM	FANCM	FANCM
FAT1	FAT1	FAT1	FAT1
			FBXO11
FBXW7	FBXW7	FBXW7	FBXW7
	FEN1	FEN1	FEN1

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
<i>FES</i>	<i>FES</i>	<i>FES</i>	<i>FES</i>
			<i>FGF19</i>
			<i>FGF3</i>
			<i>FGF4</i>
<i>FGFR1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR1</i>
<i>FGFR2</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR2</i>
<i>FGFR3</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR3</i>
<i>FGFR4</i>	<i>FGFR4</i>	<i>FGFR4</i>	<i>FGFR4</i>
<i>FGR</i>	<i>FGR</i>	<i>FGR</i>	<i>FGR</i>
<i>FH</i>	<i>FH</i>	<i>FH</i>	<i>FH</i>
<i>FLCN</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLCN</i>
<i>FLT1</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT1</i>
<i>FLT3</i>	<i>FLT3</i>	<i>FLT3</i>	<i>FLT3</i>
<i>FLT4</i>	<i>FLT4</i>	<i>FLT4</i>	<i>FLT4</i>
<i>FNTA</i>	<i>FNTA</i>	<i>FNTA</i>	<i>FNTA</i>
			<i>FNTB</i>
<i>FOXA1</i>	<i>FOXA1</i>	<i>FOXA1</i>	<i>FOXA1</i>
			<i>FOXL2</i>
			<i>FOXO1</i>
		<i>FOXP1</i>	<i>FOXP1</i>
<i>FOXQ1</i>	<i>FOXQ1</i>	<i>FOXQ1</i>	<i>FOXQ1</i>
<i>FRK</i>	<i>FRK</i>	<i>FRK</i>	<i>FRK</i>
			<i>FSBP</i>
<i>FUBP1</i>	<i>FUBP1</i>	<i>FUBP1</i>	<i>FUBP1</i>
<i>FYN</i>	<i>FYN</i>	<i>FYN</i>	<i>FYN</i>
<i>FZD7</i>	<i>FZD7</i>	<i>FZD7</i>	<i>FZD7</i>
	<i>GALNT12</i>	<i>GALNT12</i>	<i>GALNT12</i>
<i>GATA1</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA1</i>
<i>GATA2</i>	<i>GATA2</i>	<i>GATA2</i>	<i>GATA2</i>
<i>GATA3</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA3</i>
		<i>GATA6</i>	<i>GATA6</i>
	<i>GEN1</i>	<i>GEN1</i>	<i>GEN1</i>
			<i>GLI1</i>
			<i>GNA11</i>
			<i>GNAQ</i>
<i>GNAS</i>	<i>GNAS</i>	<i>GNAS</i>	<i>GNAS</i>
<i>GNPTAB</i>	<i>GNPTAB</i>	<i>GNPTAB</i>	<i>GNPTAB</i>
<i>GOT1</i>	<i>GOT1</i>	<i>GOT1</i>	<i>GOT1</i>
<i>GPC3</i>	<i>GPC3</i>	<i>GPC3</i>	<i>GPC3</i>
<i>GPNMB</i>	<i>GPNMB</i>	<i>GPNMB</i>	<i>GPNMB</i>
<i>GPR149</i>	<i>GPR149</i>	<i>GPR149</i>	<i>GPR149</i>
			<i>GPS2</i>
			<i>GPSM3</i>
	<i>GREM1</i>	<i>GREM1</i>	<i>GREM1</i>
			<i>GRIN2A</i>
<i>GRM1</i>	<i>GRM1</i>	<i>GRM1</i>	<i>GRM1</i>
			<i>GSK3B</i>

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
	<i>H2AFX</i>	<i>H2AFX</i>	<i>H2AFX</i>
	<i>H3F3A</i>	<i>H3F3A</i>	<i>H3F3A</i>
			<i>H3F3B</i>
			<i>H3F3C</i>
<i>HCK</i>	<i>HCK</i>	<i>HCK</i>	<i>HCK</i>
<i>HEATR5B</i>	<i>HEATR5B</i>	<i>HEATR5B</i>	<i>HEATR5B</i>
			<i>HFE</i>
<i>HGF</i>	<i>HGF</i>	<i>HGF</i>	<i>HGF</i>
<i>HLA-A</i>			<i>HLA-A</i>
<i>HLA-B</i>			
<i>HLA-DRB5</i>			
			<i>HIST1H1C</i>
			<i>HIST1H2BD</i>
			<i>HIST1H3A</i>
			<i>HIST1H3B</i>
			<i>HIST1H3C</i>
			<i>HIST1H3D</i>
			<i>HIST1H3E</i>
			<i>HIST1H3F</i>
			<i>HIST1H3G</i>
			<i>HIST1H3H</i>
			<i>HIST1H3I</i>
			<i>HIST1H3J</i>
			<i>HIST2H3A</i>
			<i>HIST2H3C</i>
			<i>HIST2H3D</i>
			<i>HIST3H3</i>
<i>HNFB1A</i>	<i>HNFB1A</i>	<i>HNFB1A</i>	<i>HNFB1A</i>
	<i>HOXB13</i>	<i>HOXB13</i>	<i>HOXB13</i>
<i>HRAS</i>	<i>HRAS</i>	<i>HRAS</i>	<i>HRAS</i>
<i>HSPG2</i>	<i>HSPG2</i>	<i>HSPG2</i>	<i>HSPG2</i>
	<i>HUS1</i>	<i>HUS1</i>	<i>HUS1</i>
<i>ICAM1</i>	<i>ICAM1</i>	<i>ICAM1</i>	<i>ICAM1</i>
			<i>ICOSLG</i>
			<i>ID3</i>
<i>IDH1</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH1</i>
<i>IDH2</i>	<i>IDH2</i>	<i>IDH2</i>	<i>IDH2</i>
			<i>IFNGR1</i>
			<i>IGF1</i>
<i>IGF1R</i>	<i>IGF1R</i>	<i>IGF1R</i>	<i>IGF1R</i>
			<i>IGF2</i>
<i>IGSF10</i>	<i>IGSF10</i>	<i>IGSF10</i>	<i>IGSF10</i>
			<i>IKBKE</i>
			<i>IKZF1</i>
			<i>IL10</i>
<i>IL12A</i>	<i>IL12A</i>	<i>IL12A</i>	<i>IL12A</i>
<i>IL12B</i>	<i>IL12B</i>	<i>IL12B</i>	<i>IL12B</i>

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
IL1B	IL1B	IL1B	IL1B
IL23A	IL23A	IL23A	IL23A
IL2RA	IL2RA	IL2RA	IL2RA
IL2RB	IL2RB	IL2RB	IL2RB
IL6R	IL6R	IL6R	IL6R
			IL7R
ING1	ING1	ING1	ING1
			INHHA
			INHBA
	INO80	INO80	INO80
			INPP4A
			INPP4B
INPPL1	INPPL1	INPPL1	INPPL1
			INS-IGF2
			INSR
			INSRR
			IP6K1
IPO7	IPO7	IPO7	IPO7
			IRF4
IRF6	IRF6	IRF6	IRF6
			IRS1
			IRS2
ITGA4	ITGA4	ITGA4	ITGA4
ITGAL	ITGAL	ITGAL	ITGAL
ITGAV	ITGAV	ITGAV	ITGAV
ITK	ITK	ITK	ITK
JAK1	JAK1	JAK1	JAK1
JAK2	JAK2	JAK2	JAK2
JAK3	JAK3	JAK3	JAK3
			JUN
			KDM5A
		KDM5C	KDM5C
KDM6A	KDM6A	KDM6A	KDM6A
KDR	KDR	KDR	KDR
KEAP1	KEAP1	KEAP1	KEAP1
KIT	KIT	KIT	KIT
			KLC1
KLHL8	KLHL8	KLF4	KLF4
		KLHL8	KLHL8
		KMT2A	KMT2A
		KMT2B	KMT2B
			KMT2C
			KMT2D
KRAS	KRAS	KRAS	KRAS
	L3MBTL3	L3MBTL3	L3MBTL3
L3MBTL4	L3MBTL4	L3MBTL4	L3MBTL4
			LATS1

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
			LATS2
LCK	LCK	LCK	LCK
LCP1	LCP1	LCP1	LCP1
			LDLRAD2
			LEPROTL1
	LIG1	LIG1	LIG1
	LIG3	LIG3	LIG3
	LIG4	LIG4	LIG4
			LMO1
			NA
	LRP1B	LRP1B	LRP1B
LRP1B	LRRC1	LRRC1	LRRC1
LRRC7	LRRC7	LRRC7	LRRC7
LTK	LTK	LTK	LTK
LYN	LYN	LYN	LYN
MADD		MAD2L2	MAD2L2
MAP2	MADD	MADD	MADD
			MALT1
	MAP2	MAP2	MAP2
MAP2K1	MAP2K1	MAP2K1	MAP2K1
		MAP2K2	MAP2K2
MAP2K4	MAP2K4	MAP2K4	MAP2K4
MAP3K1	MAP3K1	MAP3K1	MAP3K1
MAP3K10	MAP3K10	MAP3K10	MAP3K10
MAP3K13	MAP3K13	MAP3K13	MAP3K13
			MAP3K14
MAP3K4	MAP3K4	MAP3K4	MAP3K4
		MAP3K9	MAP3K9
MAP4K3	MAP4K3	MAP4K3	MAP4K3
MAPK1	MAPK1	MAPK1	MAPK1
			MAPK3
			MAPK4
MAX	MAX	MAX	MAX
MBD1	MBD1	MBD1	MBD1
MBTPS1	MBTPS1	MBTPS1	MBTPS1
			MCL1
			MCPH1
	MDC1	MDC1	MDC1
		MDM2	MDM2
			MDM4
MDN1	MDN1	MDN1	MDN1
		MECOM	MECOM
		MED12	MED12
			MED12L
		MED23	MED23
			MEF2B
			MEF2BNB-MEF2B

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
<i>MEN1</i>	<i>MEN1</i>	<i>MEN1</i>	<i>MEN1</i>
<i>MET</i>	<i>MET</i>	<i>MET</i>	<i>MET</i>
			<i>MFSD11</i>
<i>MGA</i>	<i>MGA</i>	<i>MGA</i>	<i>MGA</i>
<i>MICALCL</i>	<i>MICALCL</i>	<i>MICALCL</i>	<i>MICALCL</i>
	<i>MINK1</i>	<i>MINK1</i>	<i>MINK1</i>
	<i>MITF</i>	<i>MITF</i>	<i>MITF</i>
<i>MLH1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MLH1</i>
	<i>MLH3</i>	<i>MLH3</i>	<i>MLH3</i>
<i>MLIP</i>	<i>MLIP</i>	<i>MLIP</i>	<i>MLIP</i>
<i>MLL</i>	<i>MLL</i>		
<i>MLL2</i>	<i>MLL2</i>		
<i>MLL3</i>	<i>MLL3</i>	<i>MLL3</i>	
<i>MLLT4</i>	<i>MLLT4</i>	<i>MLLT4</i>	<i>MLLT4</i>
	<i>MMS22L</i>	<i>MMS22L</i>	
			<i>MLX</i>
<i>MORC4</i>	<i>MORC4</i>	<i>MORC4</i>	<i>MORC4</i>
			<i>MPL</i>
	<i>MRE11A</i>	<i>MRE11A</i>	<i>MRE11A</i>
<i>MS4A1</i>	<i>MS4A1</i>	<i>MS4A1</i>	<i>MS4A1</i>
<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>
	<i>MSH3</i>	<i>MSH3</i>	<i>MSH3</i>
<i>MSH6</i>	<i>MSH6</i>	<i>MSH6</i>	<i>MSH6</i>
<i>MSLN</i>	<i>MSLN</i>	<i>MSLN</i>	<i>MSLN</i>
			<i>MST1</i>
<i>MST1R</i>	<i>MST1R</i>	<i>MST1R</i>	<i>MST1R</i>
<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>
		<i>MTUS1</i>	<i>MTUS1</i>
<i>MUC1</i>	<i>MUC1</i>	<i>MUC1</i>	<i>MUC1</i>
<i>MUC16</i>			
	<i>MUS81</i>	<i>MUS81</i>	<i>MUS81</i>
<i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>
<i>MXRA5</i>	<i>MXRA5</i>	<i>MXRA5</i>	<i>MXRA5</i>
<i>MYB</i>	<i>MYB</i>	<i>MYB</i>	<i>MYB</i>
<i>MYCN</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYC</i>	<i>MYC</i>
		<i>MYCL1</i>	<i>MYCL</i>
		<i>MYCN</i>	<i>MYCN</i>
			<i>MYD88</i>
<i>MYH2</i>	<i>MYH2</i>	<i>MYH2</i>	<i>MYH2</i>
<i>MYH9</i>	<i>MYH9</i>	<i>MYH9</i>	<i>MYH9</i>
			<i>MYOD1</i>
			<i>NAB2</i>
		<i>NAV3</i>	<i>NAV3</i>
<i>NBN</i>	<i>NBN</i>	<i>NBN</i>	<i>NBN</i>
<i>NBPF1</i>	<i>NBPF1</i>	<i>NBPF1</i>	<i>NBPF1</i>
<i>NCAM1</i>	<i>NCAM1</i>	<i>NCAM1</i>	<i>NCAM1</i>
			<i>NCOA3</i>

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
NCOR1	NCOR1	NCOR1	NCOR1
NCOR2	NCOR2	NCOR2	NCOR2
NEB	NEB	NEB	NEB
			NEGR1
NF1	NF1	NF1	NF1
NF2	NF2	NF2	NF2
NFE2L2	NFE2L2	NFE2L2	NFE2L2
			NFKBIA
NGF	NGF	NGF	NGF
	NHEJ1	NHEJ1	NHEJ1
		NKX2-1	NKX2-1
			NKX3-1
NOTCH1	NOTCH1	NOTCH1	NOTCH1
NOTCH2	NOTCH2	NOTCH2	NOTCH2
NOTCH3	NOTCH3	NOTCH3	NOTCH3
NOTCH4	NOTCH4	NOTCH4	NOTCH4
		NOV	NOV
			NPM1
NR1I2	NR1I2	NR1I2	NR1I2
NRAS	NRAS	NRAS	NRAS
NSD1	NSD1	NSD1	NSD1
	NSMCE1	NSMCE1	NSMCE1
	NSMCE2	NSMCE2	NSMCE2
	NSMCE4A	NSMCE4A	NSMCE4A
NTN4	NTN4	NTN4	NTN4
NTRK1	NTRK1	NTRK1	NTRK1
NTRK2	NTRK2	NTRK2	NTRK2
NTRK3	NTRK3	NTRK3	NTRK3
			NUP93
			NUTM1
OTUD7A	OTUD7A	OTUD7A	OTUD7A
			OXSRI
			PACRG
			PAK1
			PAK6
			PAK7
PALB2	PALB2	PALB2	PALB2
		PARD3	PARD3
			PARK2
PARP1	PARP1	PARP1	PARP1
	PARP2	PARP2	PARP2
	PARP3	PARP3	PARP3
	PARP4	PARP4	PARP4
	PARP9	PARP9	PARP9
			PAX5
			PAX8
		PBRM1	PBRM1

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
<i>PCBP1</i>	<i>PCBP1</i>	<i>PCBP1</i>	<i>PCBP1</i>
	<i>PCNA</i>	<i>PCNA</i>	<i>PCNA</i>
<i>PDCD1</i>	<i>PDCD1</i>	<i>PDCD1</i>	<i>PDCD1</i>
<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRA</i>
<i>PDGFRB</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PDGFRB</i>
			<i>PDPK1</i>
			<i>PGR</i>
		<i>PHF6</i>	<i>PHF6</i>
<i>PHOX2B</i>	<i>PHOX2B</i>	<i>PHOX2B</i>	<i>PHOX2B</i>
	<i>PIF1</i>	<i>PIF1</i>	<i>PIF1</i>
<i>PIGF</i>	<i>PIGF</i>	<i>PIGF</i>	<i>PIGF</i>
			<i>PIK3C2G</i>
			<i>PIK3C3</i>
<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3CB</i>
<i>PIK3CD</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>PIK3CD</i>
<i>PIK3CG</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>PIK3CG</i>
<i>PIK3R1</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIK3R1</i>
			<i>PIK3R2</i>
			<i>PIK3R3</i>
			<i>PIM1</i>
		<i>PINK1</i>	<i>PINK1</i>
			<i>PLCG2</i>
<i>PLK1</i>	<i>PLK1</i>	<i>PLK1</i>	<i>PLK1</i>
			<i>PLK2</i>
			<i>PMAIP1</i>
<i>PMS1</i>	<i>PMS1</i>	<i>PMS1</i>	<i>PMS1</i>
<i>PMS2</i>	<i>PMS2</i>	<i>PMS2</i>	<i>PMS2</i>
			<i>PNRC1</i>
	<i>POLA1</i>	<i>POLA1</i>	<i>POLA1</i>
	<i>POLD1</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLD1</i>
	<i>POLD2</i>	<i>POLD2</i>	<i>POLD2</i>
	<i>POLD3</i>	<i>POLD3</i>	<i>POLD3</i>
	<i>POLD4</i>	<i>POLD4</i>	<i>POLD4</i>
<i>POLE</i>	<i>POLE</i>	<i>POLE</i>	<i>POLE</i>
			<i>POLG</i>
		<i>POLQ</i>	<i>POLQ</i>
<i>PPM1D</i>	<i>PPM1D</i>	<i>PPM1D</i>	<i>PPM1D</i>
<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R1A</i>
<i>PPP2R5C</i>	<i>PPP2R5C</i>	<i>PPP2R5C</i>	<i>PPP2R5C</i>
			<i>PPP6C</i>
		<i>PRDM1</i>	<i>PRDM1</i>
		<i>PREX2</i>	<i>PREX2</i>
<i>PRF1</i>	<i>PRF1</i>	<i>PRF1</i>	<i>PRF1</i>
	<i>PRICKLE1</i>	<i>PRICKLE1</i>	<i>PRICKLE1</i>
	<i>PRICKLE2</i>	<i>PRICKLE2</i>	<i>PRICKLE2</i>
			<i>PRKACA</i>

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKAR1A</i>
<i>PRKCB</i>	<i>PRKCB</i>	<i>PRKCB</i>	<i>PRKCB</i>
<i>PRKCE</i>	<i>PRKCE</i>	<i>PRKCE</i>	<i>PRKCE</i>
<i>PRKCG</i>	<i>PRKCG</i>	<i>PRKCG</i>	<i>PRKCG</i>
<i>PRKCH</i>	<i>PRKCH</i>	<i>PRKCH</i>	<i>PRKCH</i>
<i>PRKCQ</i>	<i>PRKCQ</i>	<i>PRKCQ</i>	<i>PRKCQ</i>
	<i>PRKDC</i>	<i>PRKDC</i>	<i>PRKDC</i>
	<i>PRSS1</i>	<i>PRSS1</i>	<i>PRSS1</i>
<i>PSMB5</i>	<i>PSMB5</i>	<i>PSMB5</i>	<i>PSMB5</i>
<i>PSMC3IP</i>	<i>PSMC3IP</i>	<i>PSMC3IP</i>	<i>PSMC3IP</i>
<i>PTCH1</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTCH1</i>
		<i>PTCH2</i>	<i>PTCH2</i>
<i>PTEN</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTEN</i>
<i>PTK2</i>	<i>PTK2</i>	<i>PTK2</i>	<i>PTK2</i>
	<i>PTK7</i>	<i>PTK7</i>	<i>PTK7</i>
<i>PTPN11</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPN11</i>
<i>PTPRD</i>	<i>PTPRD</i>	<i>PTPRD</i>	<i>PTPRD</i>
			<i>PTPRS</i>
			<i>PTPRT</i>
			<i>PYROXD1</i>
			<i>RAB35</i>
<i>RAC1</i>	<i>RAC1</i>	<i>RAC1</i>	<i>RAC1</i>
			<i>RAC2</i>
	<i>RAD1</i>	<i>RAD1</i>	<i>RAD1</i>
	<i>RAD17</i>	<i>RAD17</i>	<i>RAD17</i>
	<i>RAD18</i>	<i>RAD18</i>	<i>RAD18</i>
			<i>RAD21</i>
	<i>RAD50</i>	<i>RAD50</i>	<i>RAD50</i>
	<i>RAD51</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51</i>
	<i>RAD51AP1</i>	<i>RAD51AP1</i>	<i>RAD51AP1</i>
	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51B</i>
<i>RAD51C</i>	<i>RAD51C</i>	<i>RAD51C</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD51D</i>	<i>RAD51D</i>	<i>RAD51D</i>	<i>RAD51D</i>
	<i>RAD52</i>	<i>RAD52</i>	<i>RAD52</i>
	<i>RAD54B</i>	<i>RAD54B</i>	<i>RAD54B</i>
	<i>RAD54L</i>	<i>RAD54L</i>	<i>RAD54L</i>
	<i>RAD9A</i>	<i>RAD9A</i>	<i>RAD9A</i>
	<i>RAD9B</i>	<i>RAD9B</i>	<i>RAD9B</i>
<i>RAF1</i>	<i>RAF1</i>	<i>RAF1</i>	<i>RAF1</i>
			<i>RARA</i>
<i>RASA1</i>	<i>RASA1</i>	<i>RASA1</i>	<i>RASA1</i>
<i>RB1</i>	<i>RB1</i>	<i>RB1</i>	<i>RB1</i>
<i>RBM10</i>	<i>RBBP8</i>	<i>RBBP8</i>	<i>RBBP8</i>
	<i>RBM10</i>	<i>RBM10</i>	<i>RBM10</i>
	<i>RECQL</i>	<i>RECQL</i>	<i>RECQL</i>
<i>RECQL4</i>	<i>RECQL4</i>	<i>RECQL4</i>	<i>RECQL4</i>
	<i>RECQL5</i>	<i>RECQL5</i>	<i>RECQL5</i>

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
			REL
<i>RET</i>	<i>RET</i>	<i>RET</i>	RET
	<i>REV1</i>	<i>REV1</i>	REV1
	<i>REV3L</i>	<i>REV3L</i>	REV3L
	<i>RFC1</i>	<i>RFC1</i>	RFC1
	<i>RFC2</i>	<i>RFC2</i>	RFC2
	<i>RFC3</i>	<i>RFC3</i>	RFC3
	<i>RFC4</i>	<i>RFC4</i>	RFC4
	<i>RFC5</i>	<i>RFC5</i>	RFC5
			RFWD2
<i>RHBDF2</i>	<i>RHBDF2</i>	<i>RHBDF2</i>	RHBDF2
			RHEB
<i>RHOA</i>	<i>RHOA</i>	<i>RHOA</i>	RHOA
			RHOQ
			RICTOR
		<i>RIF1</i>	RIF1
			RIPK4
<i>RIT1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RIT1</i>	RIT1
		<i>RNF43</i>	RNF43
		<i>RNF8</i>	RNF8
		<i>ROBO1</i>	ROBO1
		<i>ROBO2</i>	ROBO2
	<i>ROR1</i>	<i>ROR1</i>	ROR1
	<i>ROR2</i>	<i>ROR2</i>	ROR2
<i>ROS1</i>	<i>ROS1</i>	<i>ROS1</i>	ROS1
	<i>RPA1</i>	<i>RPA1</i>	RPA1
	<i>RPA2</i>	<i>RPA2</i>	RPA2
	<i>RPA3</i>	<i>RPA3</i>	RPA3
	<i>RPA4</i>	<i>RPA4</i>	RPA4
<i>RPS6KC1</i>	<i>RPS6KC1</i>	<i>RPL22</i>	RPL22
			RPS6KA4
			RPS6KB2
		<i>RPS6KC1</i>	RPS6KC1
			RPTOR
<i>RSBN1L</i>	<i>RSBN1L</i>	<i>RSBN1L</i>	RSBN1L
	<i>RTEL1</i>	<i>RTEL1</i>	RTEL1
<i>RUNX1</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RUNX1</i>	RUNX1
	<i>RUNX2</i>	<i>RUNX2</i>	RUNX2
<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i>	RUNX3
<i>RXRA</i>	<i>RXRA</i>	<i>RXRA</i>	RXRA
			RYBP
<i>SACS</i>	<i>SACS</i>	<i>SACS</i>	SACS
<i>SBDS</i>	<i>SBDS</i>	<i>SBDS</i>	SBDS
	<i>SCRIB</i>	<i>SCRIB</i>	SCRIB
			SDCCAG8
	<i>SDHA</i>	<i>SDHA</i>	SDHA
<i>SDHAF2</i>	<i>SDHAF2</i>	<i>SDHAF2</i>	SDHAF2

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
<i>SDHB</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHB</i>
<i>SDHC</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHC</i>
<i>SDHD</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHD</i>
<i>SELP</i>	<i>SELP</i>	<i>SELP</i>	<i>SELP</i>
		<i>SETD2</i>	<i>SETD2</i>
<i>SF3B1</i>	<i>SF3B1</i>	<i>SF3B1</i>	<i>SF3B1</i>
<i>SGK1</i>	<i>SGK1</i>	<i>SGK1</i>	<i>SGK1</i>
			<i>SH2B3</i>
			<i>SH2D1A</i>
			<i>SH2D2A</i>
			<i>SHQ1</i>
			<i>SIK1</i>
<i>SIRT1</i>	<i>SIRT1</i>	<i>SIRT1</i>	<i>SIRT1</i>
<i>SIRT4</i>	<i>SIRT4</i>	<i>SIRT4</i>	<i>SIRT4</i>
<i>SLAMF7</i>	<i>SLAMF7</i>	<i>SLAMF7</i>	<i>SLAMF7</i>
<i>SLC1A3</i>	<i>SLC1A3</i>	<i>SLC1A3</i>	<i>SLC1A3</i>
<i>SLC44A3</i>	<i>SLC44A3</i>	<i>SLC44A3</i>	<i>SLC44A3</i>
<i>SLC4A5</i>	<i>SLC4A5</i>	<i>SLC4A5</i>	<i>SLC4A5</i>
		<i>SLIT2</i>	<i>SLIT2</i>
	<i>SLX1A</i>	<i>SLX1A</i>	<i>SLX1A</i>
			<i>SLX1B</i>
<i>SLX4</i>	<i>SLX4</i>	<i>SLX4</i>	<i>SLX4</i>
<i>SMAD2</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD2</i>
<i>SMAD4</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMAD3</i>
			<i>SMAD4</i>
			<i>SMARCA2</i>
<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCA4</i>
	<i>SMARCA5</i>	<i>SMARCA5</i>	<i>SMARCA5</i>
	<i>SMARCAD1</i>	<i>SMARCAD1</i>	<i>SMARCAD1</i>
		<i>SMARCAL1</i>	<i>SMARCAL1</i>
<i>SMARCB1</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMARCB1</i>
			<i>SMARCD1</i>
<i>SMO</i>	<i>SMO</i>	<i>SMO</i>	<i>SMO</i>
			<i>SNAPC5</i>
<i>SNX25</i>	<i>SNX25</i>	<i>SNX25</i>	<i>SNX25</i>
			<i>SOCS1</i>
<i>SOS1</i>	<i>SOS1</i>	<i>SOS1</i>	<i>SOS1</i>
<i>SOX17</i>	<i>SOX17</i>	<i>SOX17</i>	<i>SOX17</i>
			<i>SOX2</i>
		<i>SOX9</i>	<i>SOX9</i>
		<i>SPEN</i>	<i>SPEN</i>
<i>SPOP</i>	<i>SPOP</i>	<i>SPOP</i>	<i>SPOP</i>
<i>SRC</i>	<i>SRC</i>	<i>SRC</i>	<i>SRC</i>
			<i>SRSF2</i>
<i>STAG2</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAG2</i>
	<i>STAT3</i>	<i>STAT3</i>	<i>STAT3</i>
			<i>STAT5A</i>

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
STAT5B	STAT5B	STAT5B	STAT5B
			STAT6
STK11	STK11	STK11	STK11
			STK40
STX2	STX2	STX2	STX2
SUFU	SUFU	SUFU	SUFU
			SUPT3H
			SUZ12
			SYK
			SYNE1
		TAF1	TAF1
			TAOK1
TAP1	TAP1	TAP1	TAP1
TBC1D1	TBC1D1	TBC1D1	TBC1D1
			TBC1D12
			TBCD
TBL1XR1	TBL1XR1	TBL1XR1	TBL1XR1
TBX3	TBX3	TBX3	TBX3
			TCEB1
			TCF3
TCF7L2	TCF7L2	TCF7L2	TCF7L2
TCP11L2	TCP11L2	TCP11L2	TCP11L2
	TDP1	TDP1	TDP1
TEK	TEK	TEK	TEK
	TERT	TERT	TERT
		TET1	TET1
		TET2	TET2
		TET3	TET3
			TFE3
TGFB2	TGFB2	TGFB2	TGFB2
TGFB3	TGFB3	TGFB3	TGFB3
			TGFBR1
TGFBR2	TGFBR2	TGFBR2	TGFBR2
TMEM127	TMEM127	TMEM127	TMEM127
			TMPRSS2
			TNFAIP3
TNFRSF10A	TNFRSF10A	TNFRSF10A	TNFRSF10A
TNFRSF10B	TNFRSF10B	TNFRSF10B	TNFRSF10B
TNFRSF11A	TNFRSF11A	TNFRSF11A	TNFRSF11A
TNFRSF12A	TNFRSF12A	TNFRSF12A	TNFRSF12A
			TNFRSF14
TNFRSF8	TNFRSF8	TNFRSF8	TNFRSF8
TNFRSF9	TNFRSF9	TNFRSF9	TNFRSF9
TNFSF13B	TNFSF13B	TNFSF13B	TNFSF13B
			TOE1
			TOP1
TP53	TP53	TP53	TP53

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
		<i>TP53BP1</i>	TP53BP1
			TP63
<i>TPX2</i>	<i>TPX2</i>	<i>TPX2</i>	TPX2
			TRAF2
			TRAF7
			TREX1
<i>TRIM23</i>	<i>TRIM23</i>	<i>TRIM23</i>	TRIM23
<i>TRPC1</i>	<i>TRPC1</i>	<i>TRPC1</i>	TRPC1
<i>TSC1</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC1</i>	TSC1
<i>TSC2</i>	<i>TSC2</i>	<i>TSC2</i>	TSC2
			TSHR
			TSPAN1
<i>TTLL9</i>	<i>TTLL9</i>	<i>TTLL9</i>	TTLL9
<i>TXNDC8</i>	<i>TXNDC8</i>	<i>TXNDC8</i>	TXNDC8
<i>U2AF1</i>	<i>U2AF1</i>	<i>U2AF1</i>	U2AF1
		<i>UBE2N</i>	UBE2N
			UBXN11
		<i>UIMC1</i>	UIMC1
<i>USH2A</i>	<i>USH2A</i>	<i>USH2A</i>	USH2A
		<i>USP9X</i>	USP9X
	<i>VANGL1</i>	<i>VANGL1</i>	VANGL1
	<i>VANGL2</i>	<i>VANGL2</i>	VANGL2
<i>VEGFA</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VEGFA</i>	VEGFA
<i>VEGFB</i>	<i>VEGFB</i>	<i>VEGFB</i>	VEGFB
<i>VHL</i>	<i>VHL</i>	<i>VHL</i>	VHL
			VRK2
			VTCN1
		<i>WEE1</i>	WEE1
<i>WRN</i>	<i>WRN</i>	<i>WRN</i>	WRN
<i>WT1</i>	<i>WT1</i>	<i>WT1</i>	WT1
		<i>XBP1</i>	XBP1
			XIAP
<i>XPA</i>	<i>XPA</i>	<i>XPA</i>	XPA
<i>XPC</i>	<i>XPC</i>	<i>XPC</i>	XPC
			XPO1
	<i>XRCC1</i>	<i>XRCC1</i>	XRCC1
	<i>XRCC2</i>	<i>XRCC2</i>	XRCC2
	<i>XRCC3</i>	<i>XRCC3</i>	XRCC3
	<i>XRCC4</i>	<i>XRCC4</i>	XRCC4
	<i>XRCC5</i>	<i>XRCC5</i>	XRCC5
	<i>XRCC6</i>	<i>XRCC6</i>	XRCC6
			YAP1
<i>YES1</i>	<i>YES1</i>	<i>YES1</i>	YES1
<i>ZFHX3</i>	<i>ZFHX3</i>	<i>ZFHX3</i>	ZFHX3
		<i>ZFP36L1</i>	ZFP36L1
<i>ZHX2</i>	<i>ZHX2</i>	<i>ZHX2</i>	ZHX2
		<i>ZMYND10</i>	ZMYND10

V7 panel	V8 panel	V10 panel	V11 panel (IPC_TS_SureSelect)
			ZNF143
		ZNF217	ZNF217
			ZNF276
ZNF471	ZNF471	ZNF471	ZNF471
ZNF620	ZNF620	ZNF620	ZNF620
	ZNF703	ZNF703	ZNF703
ZNF750	ZNF750	ZNF750	ZNF750
	ZNRF3	ZNRF3	ZNRF3
ZRANB3	ZRANB3	ZRANB3	ZRANB3
			ZRSR2

Annexe 2 : Analyses univariées du ratio PFS2/PFS1 ≥ 1.3 chez les 94 patients traités avec une thérapie "matchée"

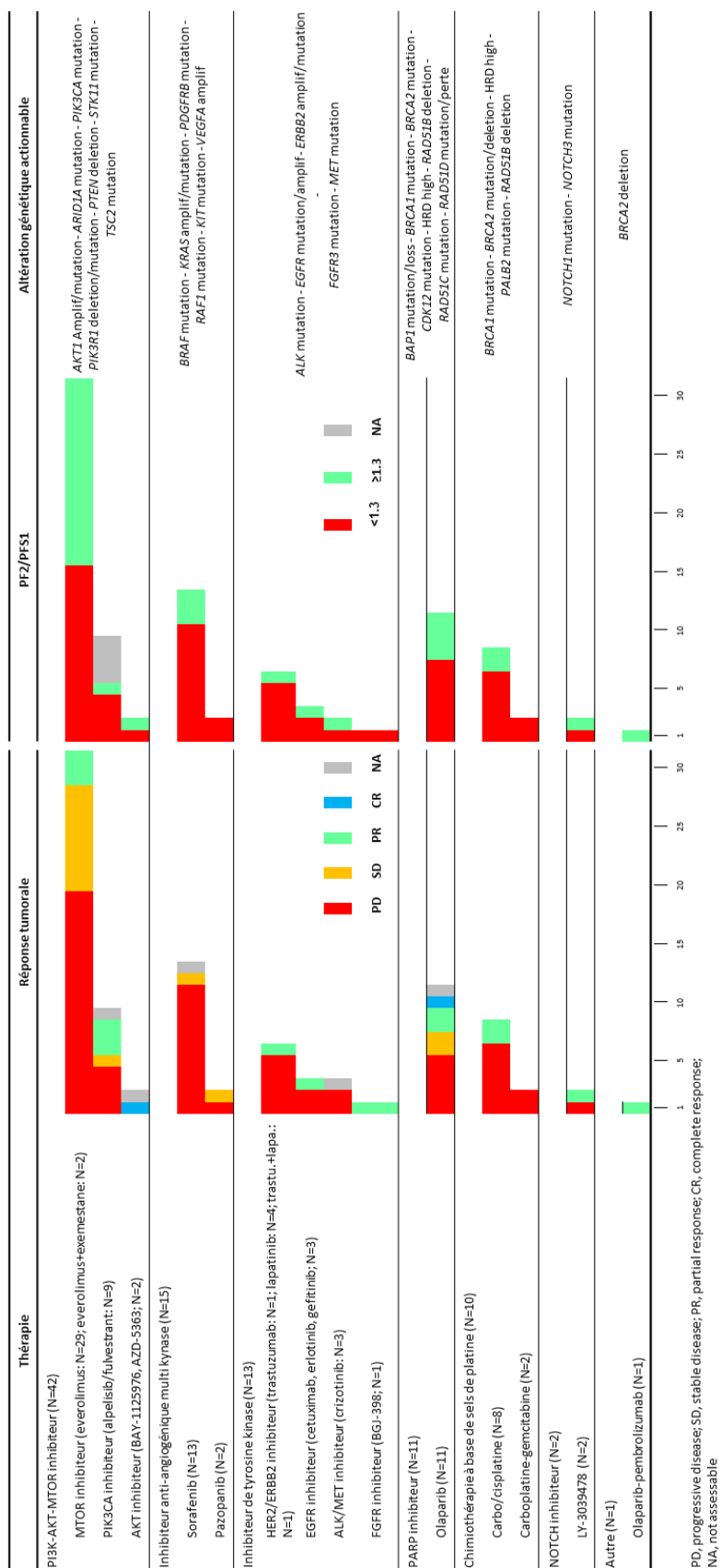
Caractéristiques	N	PFS2/PFS1		p-values*
		<1.3 (N=57)	≥ 1.3 (N=32)	
Age à l'inclusion (années)				0,486
Médiane (range)	89	59 (36-83)	65 (26-79)	
Sexe				1
Homme	21	14 (25%)	7 (22%)	
Femme	68	43 (75%)	25 (78%)	
ECOG performance status à l'inclusion				0,266
0	31	19 (36%)	12 (46%)	
1	38	25 (47%)	13 (50%)	
2	10	9 (17%)	1 (4%)	
Manquant	10			
Type tumoral				0,919
Sein	38	24 (42%)	14 (44%)	
Poumon	6	4 (7%)	2 (6%)	
Prostate	10	5 (9%)	5 (16%)	
Ovaire	8	4 (7%)	4 (12%)	
Pancréas	4	3 (5%)	1 (3%)	
Colorectal	3	2 (4%)	1 (3%)	
Sarcome	3	3 (5%)	0 (0%)	
Endomètre	5	3 (5%)	2 (6%)	
Col utérin	2	1 (2%)	1 (3%)	
Foie-Voies biliaires	3	3 (5%)	0 (0%)	
Vessie-Urètre	2	2 (4%)	0 (0%)	
CUP	1	1 (2%)	0 (0%)	
Autres	4	2 (4%)	2 (6%)	
Type histologique				0,550
Carcinome	86	54 (95%)	32 (100%)	
Sarcome	3	3 (5%)	0 (0%)	
Extension de la maladie				0,154
Métastatique	83	51 (91%)	32 (100%)	
Localement avancé	5	5 (9%)	0 (0%)	
Manquant	1			
Nombre de sites métastatiques				0,876
Médiane (range)	89	2 (0-5)	2 (1-7)	
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures pour la maladie avancée				0,449
Médiane (range)	84	3 (1-9)	3 (1-12)	
Manquant	5			

Annexe 2 (Suite)

Caractéristiques	N	PFS2/PFS1		p-values*
		<1.3 (N=57)	≥1.3 (N=32)	
Niveau d'évidence ESCAT				0,505
1	1	1 (2%)	0 (0%)	
2	22	11 (19%)	11 (35%)	
3	50	33 (58%)	17 (53%)	
4	13	10 (17%)	3 (9%)	
5	1	1 (2%)	0 (0%)	
X	2	1 (2%)	1 (3%)	
Type de traitement				0,428
MTOR inhibiteur	31	15 (26%)	16 (50%)	
PIK3CA inhibiteur	5	4 (7%)	1 (3%)	
AKT inhibiteur	2	1 (2%)	1 (3%)	
ITK anti angiogénique	15	12 (21%)	3 (9%)	
HER2/ERBB2 inhibiteur	6	5 (9%)	1 (3%)	
EGFR inhibiteur	3	2 (4%)	1 (3%)	
ALK/MET inhibiteur	2	1 (2%)	1 (3%)	
FGFR inhibiteur	1	1 (2%)	0 (0%)	
PARP inhibiteur	11	7 (12%)	4 (12%)	
Chimiothérapie à base de sels de platine	10	8 (15%)	2 (6%)	
NOTCH inhibiteur	2	1 (2%)	1 (3%)	
Autre (pembrolizumab-olaparib)	1	0 (0%)	1 (3%)	

*, test de Mann-Whitney pour les variables continues, Test exact de Fisher pour les variables catégorielles

Annexe 3 : Thérapies « matchées », résultats cliniques et altérations moléculaires associées



Annexe 4 : Paramètres d'efficacité dans les deux groupes de patients avec AGA traités par thérapie matchée et non matchée après ajustement sur le type de tumeur (cancer du sein versus autres) et correction FDR

Thérapie "matchée" vs. "Non-matchée"	Non ajusté					Ajusté				
	N	Odds ratio [95%CI]	p-value *	q-value ***	N	Odds ratio [95%CI]	p-value *	q-value ***		
PFS2/PFS1, ≥1.3 vs. <1.3	216	2.18 [1.31-3.64]	1,24E-02	5,58E-02	216	2.26 [1.35-3.81]	9,83E-03	4,42E-02		
Réponse clinique, CR vs. PD	229	1.60 [0.30-8.50]	0,641	0,845	229	1.84 [0.34-9.90]	0,551	0,812		
PR vs. PD	229	0.73 [0.41-1.30]	0,371	0,668	229	0.81 [0.45-1.46]	0,548	0,812		
SD vs. PD	229	1.87 [0.93-3.78]	0,143	0,322	229	1.84 [0.91-3.74]	0,155	0,349		
Réponse clinique, DC vs. PD	229	1.06 [0.66-1.69]	0,845	0,845	229	1.14 [0.70-1.83]	0,662	0,812		
	N	Hazard ratio [95%CI]	p-value **	q-value ***	N	Hazard ratio [95%CI]	p-value **	q-value ***		
PFS2	228	1.26 [0.96-1.67]	0,100	0,300	228	1.35 [1.01-1.79]	0,041	0,124		
PFS2 si DC	75	2.25 [1.33-3.81]	2,39E-03	2,15E-02	75	2.39 [1.38-4.15]	1,87E-03	1,68E-02		
PFS2 si PD	144	0.96 [0.68-1.35]	0,806	0,845	144	0.96 [0.68-1.35]	0,812	0,812		
OS	240	0.96 [0.70-1.32]	0,791	0,845	240	1.06 [0.76-1.47]	0,745	0,812		

CR, Complete Response; PR, Partial Response; SD, Stable Disease; PD, Progressive Disease; DC, Disease Control
 *, glm regression; **, Cox proportional hazards regression model; ***, Benjamini and Hochberg correction

Annexe 5 : Variables associées au ratio PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 chez les patients traités avec AGA après ajustement sur le type de tumeur (cancer du sein versus autres) et correction FDR

Paramètres, PFS2/PFS1 ≥1.3 vs. <1.3	Non ajusté				Ajusté			
	N	Odds ratio [95%CI]	p-value **	q-value ***	N	Odds ratio [95%CI]	p-value **	q-value ***
Age à l'inclusion, années	216	1.00 [0.98-1.03]	0.752	0.846	216	1.01 [0.98-1.03]	0.688	0.774
Sexe, homme vs femme	216	0.79 [0.42-1.49]	0.547	0.703	216	0.80 [0.38-1.69]	0.626	0.774
ECOG performance status à l'inclusion, 1 vs. 0	183	0.71 [0.40-1.27]	0.332	0.598	183	0.71 [0.40-1.27]	0.33	0.594
2 vs. 0	183	0.32 [0.11-0.96]	0.088	0.396	183	0.32 [0.11-0.98]	0.094	0.423
Type histologique, autres* vs. Carcinome	216	0.29 [0.05-1.68]	0.246	0.598	216	0.29 [0.05-1.74]	0.258	0.594
Extension de la maladie à l'inclusion, localement avancé vs. Métastatique	214	0.33 [0.057-1.94]	0.305	0.598	214	0.34 [0.058-1.99]	0.315	0.594
Nombre de sites métastatiques	216	1.00 [0.81-1.23]	0.971	0.971	216	0.99 [0.80-1.22]	0.943	0.943
Nombre de lignes antérieures pour la maladie avancée	185	1.06 [0.94-1.20]	0.438	0.657	185	1.06 [0.94-1.20]	0.437	0.655
Type de traitement, "matché" vs. "non matché"	216	2.18 [1.31-3.64]	1.24E-02	1.12E-01	216	2.26 [1.35-3.81]	9.83E-03	8.85E-02

*, autres = sarcome, melanome et tumeur germinale; **, glm regression; ***, Benjamini and Hochberg correction

VIII. ABBREVIATIONS

AGA : altération génomique actionnable
AVC : accident vasculaire cérébral
CI : confidence interval
CUP : cancer of unknown primary
DC : disease control
CGHa : comparative genomic hybridization array
CR : complete response
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EMA : European medicines agency
ESMO : European society for medical oncology
FDA : Food and Drug Administration
FDR : false discovery rate
GIST : gastro-intestinal stromal tumor
GVs : germinal variant
HR : hazard ratio
HRD : Homologous recombination deficiency
IPC : Institut Paoli-Calmettes
MSI : microsatellite instability
NGS : next generation sequencing
OS : overall survival
PD : progressive disease
PFS : progression-free survival
PGVs : pathologic germinal variant
PR : partial response
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
SD : stable disease
t-NGS : targeted next generation sequencing
TMB : Tumor mutational burden
WES : whole exome sequencing

Résumé

Introduction. Les avantages de la médecine de précision basée sur des ensembles de gènes relativement limités et des échantillons souvent archivés restent à prouver. PERMED-01 (NCT02342158) était un essai clinique prospectif monocentrique évaluant, chez des adultes atteints d'un cancer solide avancé, la faisabilité et l'intérêt d'un profilage moléculaire étendu appliqué à un échantillon de tumeur récemment biopsié et basé sur une analyse NGS ciblée (t-NGS) et CGH array avec évaluation des altérations monogéniques et des scores génomiques cliniquement pertinents.

Méthodes. Les patients éligibles atteints de cancer réfractaire présentaient une lésion tumorale accessible à la biopsie. L'ADN tumoral extrait a été profilé par t-NGS et CGHa. Nous avons évalué les altérations de 802 gènes "candidats" et les scores génomiques globaux, tels que le score de déficience de recombinaison homologue (HRD) et la charge mutationnelle de la tumeur (TMB). Le critère d'évaluation principal était le nombre de patients présentant des altérations génomiques actionnables (AGA). Les critères d'évaluation secondaires rapportés ici comprenaient une description des patients avec AGA qui ont reçu une thérapie « matchée » et leur résultat clinique, et une comparaison de l'identification des AGA par t-NGS et CGHa par rapport au séquençage de l'exome entier (WES).

Résultats. Entre novembre 2014 et septembre 2019, 550 patients ont été inclus. Un profil moléculaire complet exploitable a été obtenu chez 441/550 patients (80%). Au moins une AGA a été trouvée chez 393/550 patients (71%, 90%CI 68-75%). Seuls 94/550 patients (17%, 95%CI 14-21) ont reçu une thérapie « matchée » lors de la progression. Les AGA les plus fréquentes conduisant à une thérapie « matchée » comprenaient les mutations de *PIK3CA*, les mutations/amplifications de *KRAS*, les délétions/mutations de *PTEN*, les amplifications/mutations de *ERBB2* et les mutations de *BRCA1/2*. Cette thérapie « matchée » a amélioré d'au moins 1,3 fois la survie sans progression sous thérapie appariée (PFS2) par rapport à la PFS sous thérapie antérieure (PFS1) dans 36% des cas, soit 6% des patients. Des réponses objectives ont été observées chez 19 % des patients traités par thérapie « machée », et la survie globale (OS) à 6 mois était de 62 % (95 %CI 52-73). Dans un sous-ensemble de 112 cancers du sein métastatiques, le WES n'a pas apporté de bénéfice en termes d'identification des AGA par rapport au t-NGS/ CGHa.

Conclusion. Le profilage moléculaire d'un échantillon de tumeur nouvellement biopsié a permis d'identifier des AGA dans la plupart des cas, ce qui a conduit à l'administration d'une thérapie « adaptée » chez 17% des patients, dont 36% ont retiré un bénéfice clinique.

Mots-clés : CGHa, cancers avancés, mutation, médecine de précision, séquençage, t-NGS

“ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”



Résumé

Introduction. Les avantages de la médecine de précision basée sur des ensembles de gènes relativement limités et des échantillons souvent archivés restent à prouver. PERMED-01 (NCT02342158) était un essai clinique prospectif monocentrique évaluant, chez des adultes atteints d'un cancer solide avancé, la faisabilité et l'intérêt d'un profilage moléculaire étendu appliqué à un échantillon de tumeur récemment biopsié et basé sur une analyse NGS ciblée (t-NGS) et CGH array avec évaluation des altérations monogéniques et des scores génomiques cliniquement pertinents.

Méthodes. Les patients éligibles atteints de cancer réfractaire présentaient une lésion tumorale accessible à la biopsie. L'ADN tumoral extrait a été profilé par t-NGS et CGHa. Nous avons évalué les altérations de 802 gènes "candidats" et les scores génomiques globaux, tels que le score de déficience de recombinaison homologue (HRD) et la charge mutationnelle de la tumeur (TMB). Le critère d'évaluation principal était le nombre de patients présentant des altérations génomiques actionnables (AGA). Les critères d'évaluation secondaires rapportés ici comprenaient une description des patients avec AGA qui ont reçu une thérapie « matchée » et leur résultat clinique, et une comparaison de l'identification des AGA par t-NGS et CGHa par rapport au séquençage de l'exome entier (WES).

Résultats. Entre novembre 2014 et septembre 2019, 550 patients ont été inclus. Un profil moléculaire complet exploitable a été obtenu chez 441/550 patients (80%). Au moins une AGA a été trouvée chez 393/550 patients (71%, 90%CI 68-75%). Seuls 94/550 patients (17%, 95%CI 14-21) ont reçu une thérapie « matchée » lors de la progression. Les AGA les plus fréquentes conduisant à une thérapie « matchée » comprenaient les mutations de *PIK3CA*, les mutations/amplifications de *KRAS*, les délétions/mutations de *PTEN*, les amplifications/mutations de *ERBB2* et les mutations de *BRCA1/2*. Cette thérapie « matchée » a amélioré d'au moins 1,3 fois la survie sans progression sous thérapie appariée (PFS2) par rapport à la PFS sous thérapie antérieure (PFS1) dans 36% des cas, soit 6% des patients. Des réponses objectives ont été observées chez 19 % des patients traités par thérapie « machée », et la survie globale (OS) à 6 mois était de 62 % (95 %CI 52-73). Dans un sous-ensemble de 112 cancers du sein métastatiques, le WES n'a pas apporté de bénéfice en termes d'identification des AGA par rapport au t-NGS/ CGHa.

Conclusion. Le profilage moléculaire d'un échantillon de tumeur nouvellement biopsié a permis d'identifier des AGA dans la plupart des cas, ce qui a conduit à l'administration d'une thérapie « adaptée » chez 17% des patients, dont 36% ont retiré un bénéfice clinique.

Mots-clés : CGHa, cancers avancés, mutation, médecine de précision, séquençage, t-NGS.