



Quelle vision des biomarqueurs en 2017 ? Promesses et défis de la médecine personnalisée en oncologie

Ronan Flippot¹, Christophe Massard², Edouard Auclin³, David Azria⁴, Héroïse Bourien⁵,
Philippe Rochigneau⁶, Antoine Schernberg⁷, Loïc Verlingue², Lara Zafrani⁸, Stéphane Vignot⁹

Reçu le 16 juin 2017

Accepté le 18 juillet 2017

Disponible sur internet le :
12 août 2017

1. Gustave-Roussy, département de médecine oncologique, 94800 Villejuif, France
2. Gustave-Roussy, département d'innovation thérapeutique et essais précoces, 94800 Villejuif, France
3. Hôpital européen Georges-Pompidou, département d'oncologie médicale, 75015 Paris, France
4. Institut régional du cancer de Montpellier, 34298 Montpellier, France
5. Centre Eugène-Marquis, 35000 Rennes, France
6. Institut Paoli-Calmettes, département d'oncologie médicale, 13009 Marseille, France
7. Gustave-Roussy, département de radiothérapie, 94800 Villejuif, France
8. Hôpital Saint-Louis, département de réanimation médicale, 75010 Paris, France
9. Institut Jean-Godinot, département d'oncologie médicale, 51100 Reims, France

Correspondance :

Stéphane Vignot, Institut Jean-Godinot, 1, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France.

stephane.vignot@reims.unicancer.fr

Mots clés

Médecine personnalisée
Biomarqueur
Thérapies moléculaires
ciblées

■ Résumé

L'utilisation de biomarqueurs en oncologie permet de sélectionner des populations pouvant bénéficier de traitements anticancéreux plus efficaces et moins toxiques, et suscitent ainsi l'espoir d'une médecine de précision. L'essor de la biologie moléculaire a provoqué un bouleversement du développement des thérapies moléculaires ciblées, permettant d'observer des signaux d'efficacité dès les essais de phase 1 et d'accélérer ainsi l'obtention d'autorisations de mise sur le marché. À ce jour, plusieurs essais académiques, dont SHIVA, SAFIR-01 et MOSCATO-01, ont évalué l'intérêt de fonder le traitement oncologique sur les seules anomalies moléculaires de la tumeur, avec l'ambition à terme de supplanter les classifications anatomopathologiques et cliniques historiques. L'administration de traitements ciblés a également permis une amélioration du pronostic de nombreux cancers, et leur recours est de plus en plus envisagé en situation palliative avancée. Franchir ces frontières permettra de tendre vers une médecine de précision en oncologie, dont l'intégration en pratique clinique est désormais une attente forte des praticiens et des patients.

Keywords

Personalized medicine
Biomarker
Molecular targeted
therapies

Summary**The breakthrough of personalized medicine, new hopes and new challenges**

The development of personalized medicine in oncology is based on biomarkers that help select populations for more efficient and less toxic therapies. The onset of molecular biology led to new paradigms in drug development, with efficacy data reported in early clinical trials and accelerated approvals. Multiple clinical trials, including SHIVA, SAFIR-01 and MOSCATO-01, have been developed to evaluate the interest of treatment decision-making based on tumor molecular profiling, with the ambition to replace historical clinical and pathological classifications. Targeted molecular therapies have also drastically enhanced the prognosis of patients in several cancer subtypes, with increased use in the context of advanced palliative care. Breaking through those boundaries might lead to a true precision medicine in oncology, which implementation in clinical routine is now expected by patients and physicians.

Introduction

L'avancée des techniques de biologie moléculaire a révolutionné l'oncologie moderne. Il est désormais possible d'obtenir un profil moléculaire complet des tumeurs en quelques semaines, comprenant le séquençage de l'exome, du transcriptome ou du génome entier, la variation du nombre de copies de chromosomes, l'expression protéique. L'avènement de ces techniques, a permis de mieux caractériser la biologie des tumeurs, leur sensibilité aux traitements anticancéreux et de chercher à comprendre les mécanismes de résistance à ces traitements. La diffusion de ces techniques, développées dans le cadre de programmes de recherche, s'annonce croissante dans la pratique clinique quotidienne. Ces avancées ont accompagné l'essor des thérapies moléculaires ciblées agissant sur les altérations clés de l'oncogenèse et l'identification en parallèle de biomarqueurs prédictifs d'efficacité de ces traitements. Le développement des biomarqueurs est sous-tendu par l'espoir d'une médecine réellement personnalisée. Leur objectif est ainsi d'optimiser simultanément plusieurs paramètres : l'efficacité thérapeutique, permettant d'optimiser la survie de malades porteurs d'altérations ciblables ; la prévention de toxicités évitables ; l'efficacité économique en réservant les prescriptions onéreuses aux situations pertinentes.

La session « médecine personnalisée : actualité et défis » organisée par les associations d'internes en oncologie et en radiothérapie durant le congrès 2016 de la Société française du cancer a été l'occasion d'initier des réflexions sur la place des biomarqueurs dans nos stratégies actuelles. Cet article propose une synthèse des discussions en retenant plusieurs axes complémentaires. Un rappel sur les enjeux des biomarqueurs en allant au-delà de la question des facteurs prédictifs de réponse est proposé à l'aide d'exemples issus de la radiothérapie. Les modalités d'identification de biomarqueurs pertinents au cours du développement de nouveaux agents seront ensuite discutées avant de se focaliser sur les enjeux des essais évaluant

la décision basée sur le seul profil moléculaire de la tumeur. Enfin, l'impact de l'identification des biomarqueurs sur le pronostic, réel ou perçu, des patients sera illustré par des éléments relatifs aux situations d'urgences ou aux situations avancées. Dans ces discussions, il convient de garder à l'esprit qu'un biomarqueur doit être considéré comme un élément potentiellement variable du fait de l'hétérogénéité tumorale, tant spatiale (différence entre tumeur primitive et métastases, différences au sein même des lésions) que temporelle (variabilité dans le temps, pression de sélection des traitements). Cette question, qui a pu être détaillée précédemment [1], ne sera pas spécifiquement analysée dans le présent article mais reste une notion en filigrane pour l'ensemble des données présentées ici.

L'enjeu des biomarqueurs en pratique clinique : l'exemple de la radiothérapie

La radiothérapie est un domaine dans lequel de nombreux marqueurs ont été développés en vue d'une mise en pratique clinique, afin de prédire l'efficacité de la radiothérapie et des traitements associés, mais aussi d'évaluer le risque de toxicité des traitements.

Prédire l'efficacité de la radiothérapie

La réponse à la radiothérapie dépend de la dose totale délivrée, du fractionnement, ainsi que de la tumeur ciblée, en prenant en compte son temps de doublement, l'hypoxie, sa radiosensibilité intrinsèque. Les objectifs de ces biomarqueurs sont donc d'aider dans le choix du traitement, de la dose et du fractionnement en fonction de la tumeur et de ses différentes composantes, et de choisir un traitement concomitant adapté.

De nombreux tests non invasifs prédictifs de réponse à la radiothérapie sont en cours d'évaluation, qu'ils soient biologiques ou radiologiques. Les tests biologiques non invasifs incluent des tests d'apoptose, des signatures basées sur les marqueurs de dommages à l'ADN ou encore sur les marqueurs d'apoptose. Les

biomarqueurs utilisant l'imagerie ont pour avantage de tenir compte de l'hétérogénéité tumorale dans l'espace et dans le temps, en adaptant le traitement en fonction d'images acquises en cours de traitement. Ces biomarqueurs permettant une « cartographie géographique » de la tumeur nécessitent des logiciels de fusion d'image dynamiques et des techniques de radiothérapie délivrant un traitement hétérogène.

À ce jour, une dizaine de biomarqueurs prédictifs ont été publiés dans des études incluant plus de 100 patients [2], utilisant soit des signatures multigéniques, soit le niveau d'expression tumoral de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Les signatures multigéniques sont établies afin de discriminer les tumeurs radiosensibles des tumeurs radiorésistantes, et sont basées sur des paramètres précliniques évaluant la proportion de cellules survivantes après une irradiation à une énergie prédéfinie. Parmi ces signature, l'index de radiosensibilité, une signature basée sur l'expression de dix gènes, est ainsi prometteur pour prédire la survie sans maladie dans les cancers de l'œsophage, les cancers du rectum, les cancers ORL et les cancers du sein [3,4]. Parmi les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, la surexpression de MRE11, une protéine impliquée dans la réparation des cassures double brins, semble associée à une meilleure efficacité de la radiothérapie dans les cancers de vessie infiltrant le muscle vésical et les cancers du sein [5,6]. Ces biomarqueurs doivent encore être validés dans des essais prospectifs, en surmontant l'écueil d'une faible reproductibilité limitant leur diffusion.

Prédiction de l'efficacité de traitements systémiques associés à la radiothérapie

L'intérêt de traitements systémiques permettant de potentialiser l'effet de la radiothérapie peut également être évalué grâce à l'apport de biomarqueurs. Le principal développement clinique actuel concerne l'hypoxie tumorale, qui représente une voie de résistance majeure des cellules tumorales à la radiothérapie. De nombreux marqueurs d'hypoxie ont été étudiés, radiologiques (BOLD-IRM, TEP 18F-FMISO) ou biologiques, ces derniers étant basés sur l'expression de marqueurs d'hypoxie au sein du tissu tumoral (HIF-1 α , CAIX, ostéopontine). Une trentaine de signatures génomiques d'hypoxie ont été publiées, basées sur l'expression de 4 à 750 gènes, dont l'intérêt clinique reste à évaluer de manière prospective.

Ces marqueurs peuvent avoir un intérêt majeur dans des essais évaluant des molécules radiosensibilisatrices permettant de modifier les conditions d'hypoxie tumorale, comme le nimorazole, dont l'association à la radiothérapie permet une amélioration du contrôle locorégional chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes ORL [7].

Prédire la toxicité de la radiothérapie

La prédiction de la toxicité est un aspect peu développé à ce jour dans le cadre de l'étude des biomarqueurs et des thérapies moléculaires ciblées, où les notions de prédiction de la

réponse et de sélection des patients priment. Les travaux conduits en radiothérapie représentent ainsi un modèle intéressant. Les protocoles actuels d'irradiation, grâce à la validation des plans dosimétriques, font actuellement appel à des abaques standardisés visant à réduire les effets indésirables tardifs de la radiothérapie à l'échelle d'une population. Cependant, la tolérance à la radiothérapie peut se révéler très différente selon les individus, variant selon la radiosensibilité intrinsèque des tissus sains, que ce soit à la phase aiguë ou tardive du traitement [8]. L'objectif des biomarqueurs prédictifs de la toxicité de la radiothérapie est de délivrer au patient une dose « isotoxique » selon la radiosensibilité individuelle des tissus sains. Cela peut impliquer une escalade de dose en cas de faible risque de toxicité, et à l'opposé prioriser un traitement chirurgical ou systémique en cas de risque élevé de toxicité, notamment dans le cas de déficits en protéines de réparation de l'ADN.

Le principal biomarqueur actuellement utilisable en pratique courante est le test d'apoptose lymphocytaire radio-induite [9]. Le taux d'apoptose radio-induite (TALRI) à 48 h des lymphocytes CD8 irradiés est comparé à leur taux d'apoptose basal. Trois études prospectives respectivement sur 502, 399 et 150 patients ont ainsi montré qu'un TALRI bas est significativement corrélé avec un pourcentage d'effets tardifs de grade supérieur à 2, tandis qu'un TALRI élevé permet de prédire avec 99 % d'exactitude l'absence de risque majoré de séquelles après radiothérapie curative [10-12].

Les biomarqueurs en radiothérapie permettent donc d'adapter les protocoles de traitement en tenant compte des toxicités attendues, notamment tardives. L'utilisation de tels biomarqueurs reste cependant difficile à ce jour, car l'évaluation de la sensibilité à la radiothérapie recouvre de nombreux paramètres, incluant des facteurs de confusion individuels (âge, traitements concomitants, anémie, tabagisme, diabète, pathologies vasculaires) ou liés au traitement de radiothérapie (site, dose, volume, fractionnement, étalement, techniques). L'apport de classifications intégrant l'ensemble de ces paramètres sera un défi majeur pour une meilleure stratification des patients.

L'intégration des biomarqueurs dans le développement des traitements systémiques du cancer

Un manque de biomarqueurs

Malgré le développement de nombreuses thérapies moléculaires ciblées depuis le début des années 2000, seules une vingtaine de molécules parmi plus de 200 sont accompagnées d'un réel biomarqueur, qu'il soit la cible directe de l'agent thérapeutique, tels que les amplifications de HER2, les mutations activatrices de BRAF ou EGFR, ou bien un marqueur de résistance, telles que les mutations activatrices de RAS vis-à-vis thérapies ciblées anti-EGFR. De nombreuses molécules restent à l'inverse

prescrites à ce jour sur des questions de localisations tumorales et de lignes de traitement, indépendamment de tout biomarqueur, à l'image des agents antiangiogéniques, inhibiteurs de mTOR, ou inhibiteurs de CDK. S'agit-il de situations où l'identification d'un biomarqueur fiable, accessible et reproductible est illusoire, ou s'agit-il de la conséquence d'un développement clinique n'ayant pas su poser la question des facteurs prédictifs de réponse au bon moment ? C'est pour éviter ce second écueil que des efforts sont actuellement entrepris pour développer des biomarqueurs de façon conjointe aux anticancéreux dès les phases précoces du développement, mais aussi pour identifier de nouveaux facteurs prédictifs pour des molécules déjà intégrées à la pratique clinique. Les étapes du développement des biomarqueurs sont nombreuses et complexes [13]. Plusieurs tentatives ont tenté de dégager des standards, définies par un cahier des charges général (REMARK) ou spécifique aux différents domaines de la recherche, comme la radiogénomique (STROGAR) ou l'imagerie médicale [14]. La méthode « Fit for purpose » proposée par Lee et al. [15] consiste à définir le but du biomarqueur, à tester ses performances précliniques, puis à le valider dans les essais cliniques en se basant sur leur performance et leur pertinence clinique. Une autre approche consiste à analyser les paramètres biologiques des patients ayant eu des réponses exceptionnelles et inhabituelles sous une thérapie anticancéreuse. Il s'agit notamment des approches développées par le National Cancer Institute aux États-Unis (Exceptional Responders Program) [16] et dans l'étude EXPRESS (EXceptional RESponse)

d'Unicancer (figure 1). L'objectif est de déterminer s'il existe des contextes moléculaires particuliers associés à l'efficacité des traitements antitumoraux.

Le développement des biomarqueurs dans les essais de phase précoce

De nombreux essais précoces ont été développés autour de biomarqueurs prédictifs potentiels de réponse à des traitements ciblés, en recherchant des signaux d'efficacité en plus des données pharmacologiques et de toxicité. Cette approche représente un tournant majeur par rapport à la vision antérieure l'étude de phase 1 « classique » où la priorité était donnée à l'évaluation de la toxicité et la détermination de la dose, indépendamment en théorie du contexte clinique.

Un des exemples les plus marquants est celui du crizotinib, inhibiteur du récepteur ALK, dont la translocation est un driver oncogénique retrouvé dans 5 % des cancers bronchiques non à petites cellules. En étude de phase 1, le crizotinib a été évalué dans une population porteuse de cette translocation, en progression après chimiothérapie [17]. Le taux de réponse s'est élevé à 61 %, avec une durée médiane de réponse de près d'un an, une efficacité bien supérieure aux données historiques de chimiothérapie de seconde ligne, où le taux de réponse est de l'ordre de 10 % à 20 % et la durée de réponse médiane de 3 à 4 mois [18]. Le crizotinib a ainsi été approuvé aux États-Unis par la Food and Drug Administration chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules avec translocation ALK en 2^e ligne thérapeutique. Il s'agit de la première autorisation de mise sur le marché faisant suite aux résultats d'une étude de phase 1.

L'impact du développement conjoint d'un biomarqueur et d'un traitement anticancéreux est donc majeur sur le plan individuel avec des taux de réponse potentiellement élevés. Une méta-analyse regroupant 346 études de phase 1 confirme ces observations, où une stratégie personnalisée était associée à un meilleur taux de réponse et une meilleure survie sans progression [19]. Sur le plan collectif, ces approches peuvent permettre d'obtenir des autorisations de mise sur le marché accélérées, comme dans le cas du crizotinib aux États-Unis. Ce nouveau paradigme ne saurait toutefois totalement remettre en cause l'importance des essais comparatifs randomisés. Même si la mise à disposition accélérée d'une molécule semble particulièrement pertinente dans des situations où il existe peu d'alternatives thérapeutiques, les études randomisées ne corroborent pas toujours l'impression donnée par les essais précoces. Ainsi, l'agence européenne du médicament, plus prudente, n'a autorisé le crizotinib qu'à la suite de l'étude de phase 3, positive, le comparant à la chimiothérapie en 2^e ligne métastatique. La position des instances réglementaires est donc également cruciale pour la diffusion d'une nouvelle molécule. Cette position doit être idéalement discutée au décours d'essais précoces pour chaque molécule

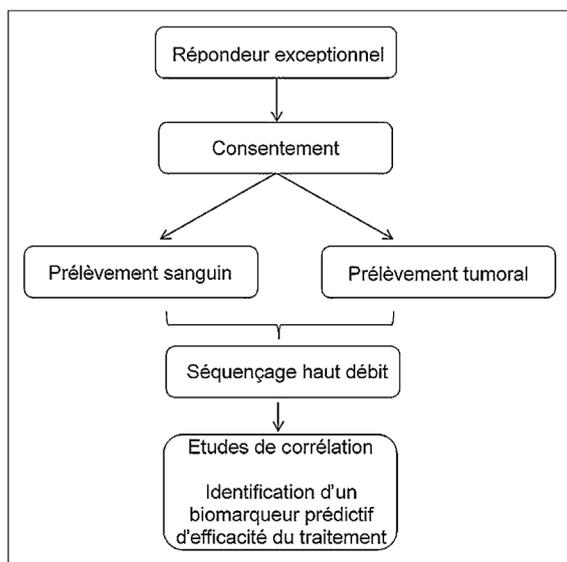


FIGURE 1
Principe des études de recherche de biomarqueurs basées sur les « répondeurs exceptionnels »

pouvant changer les pratiques dans une population sélectionnée, afin de concilier au mieux l'exigence scientifique et la possibilité pour le plus grand nombre d'accéder à un traitement efficace.

L'intégration des biomarqueurs dans les études pivot

En phases 2 et 3, les essais accompagnés d'un biomarqueur doivent permettre la validation clinique du couple traitement-biomarqueur. Plusieurs développements sont possibles selon la validation préalable ou non du biomarqueur considéré. Dans le cas d'un biomarqueur validé dès la phase précoce, la population de l'étude d'enregistrement sera sélectionnée sur ce biomarqueur : il s'agit alors d'un critère d'inclusion, à l'image de la présence d'une mutation EGFR T790M dans l'étude de phase 3 comparant l'osimertinib à un doublet platine-pemetrexed en 2^e ligne du cancer bronchique non à petites cellules. Dans d'autres situations, où il existe un biomarqueur potentiel mais non validé, il sera étudié grâce à une analyse programmée en sous-groupes, stratifiés selon la présence ou non du biomarqueur. C'est le cas de l'étude de phase 3 comparant l'inhibiteur de PARP niraparib en maintenance au placebo chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade en situation de récurrence sensible aux sels de platine, dont le critère de stratification était la présence d'une mutation de BRCA, germinale ou somatique [20,21]. Enfin, certaines molécules ne disposent pas d'un marqueur prédictif d'efficacité clairement identifié. L'identification d'un biomarqueur repose alors sur des analyses ancillaires qui nécessiteront une confirmation dans des études complémentaires. Plusieurs essais d'immunothérapie sont concernés, évaluant de manière exploratoire l'intérêt de signatures pro-inflammatoires [22] ou l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales en immunohistochimie [23].

Le couplage d'un traitement à un biomarqueur fiable est donc un réel défi. Le marqueur doit être spécifique, tandis que sa validité dépend du niveau de preuve apporté par les études d'enregistrement. Il doit également pouvoir être standardisé pour être reproductible et utilisable en routine. Ces problèmes se posent actuellement pour le développement industriel des anticorps utilisés pour l'immunohistochimie anti-PD-L1, dont les techniques donnent des résultats disparates [24]. En parallèle des essais industriels et tests compagnons uniques, il est donc nécessaire de mener des initiatives académiques pour le développement des biomarqueurs, afin de favoriser leur harmonisation grâce à des plateformes anatomopathologiques et de biologie moléculaire standardisées.

La conception d'essais basés sur les biomarqueurs

Les progrès de la compréhension des mécanismes d'oncogénèse et l'émergence de nouvelles thérapies ciblées ont permis

l'émergence de modèles où le profil moléculaire prime sur les classifications historiques anatomo-cliniques.

Les fondements d'un traitement guidé par les altérations moléculaires

Dès les stades précoces, la carcinogenèse correspond à une accumulation d'altérations stéréotypées. La synthèse de référence de Hanahan et Weinberg publiée en 2011 a ainsi proposé 10 groupes mécanistiques majeurs pour la transformation somatique des cellules cancéreuses [25]. Les similitudes entre les différentes tumeurs vont encore plus loin que le partage de grands mécanismes biologiques, de nombreuses anomalies génétiques somatiques communes pouvant être identifiées au sein des types histologiques différents. Par exemple, 60 % des mélanomes, 10 % des cancers colorectaux, 6 % des cancers bronchiques, 2 % des glioblastomes, 5 % des lymphomes B diffus à grandes cellules et 6 % des myélomes multiples ont une mutation oncogénique V600 du gène *BRAF* qui, indépendamment de l'histologie, est un facteur pronostique fort (figure 2) [26,27]. Parmi les processus biologiques majeurs et redondants entre des histologies pourtant particulièrement lointaines, on trouve également les mutations somatiques dans les gènes de la réparation de l'ADN [28]. Des données récentes suggèrent l'imputabilité de ces altérations sur le plan germinale dans 11,8 % des cancers de la prostate métastatiques, dont 44 % concernant le gène *BRCA2* [29]. Une prévalence identique est connue depuis maintenant deux décennies pour les patientes atteintes d'un cancer de sein et des ovaires [30]. L'instabilité microsatellite, témoignant d'une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) et décrite initialement dans certains sous-types de cancers colorectaux, est désormais retrouvée de manière diffuse dans des histologies peu homogènes [31,32].

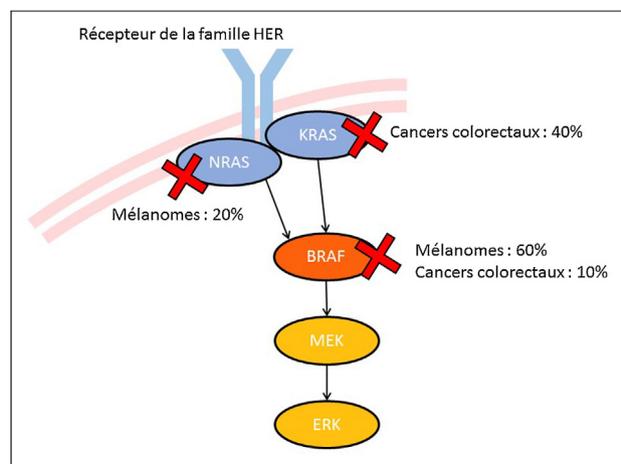


FIGURE 2
Altérations de la voie des MAPK dans les mélanomes et les cancers colorectaux

HER : famille des récepteurs épidermiques.

Les modèles d'essais centrés sur les biomarqueurs

Plusieurs approches ont été envisagées.

Un biomarqueur/un type histologique

Il s'agit d'évaluer la place d'une thérapie moléculaire ciblée déjà validée dans une indication dans une autre localisation présentant la même altération moléculaire. C'est ainsi qu'ont été notamment rapportées des études évaluant le trastuzumab au-delà du cancer du sein, conduisant à une autorisation dans les cancers œsogastriques avec amplification de ERBB2. Il existe également des données pour d'autres cancers présentant des altérations de ERBB2 (amplifications ou mutations de ERBB2), en particulier les cancers bronchiques [33], les carcinomes urothéliaux [34], et les cancers de l'ovaire [35]. Plus récemment, le vemurafenib et le dabrafenib, inhibiteurs de BRAF muté V600E initialement développés dans le mélanome, ont été évalués en phase 2 dans des organes divers, comme le poumon ou la thyroïde mutés porteurs d'une mutation V600E de BRAF, où leur efficacité semble prometteuse [36,37]. Ce type de développement peut toutefois s'avérer complexe lorsqu'il s'agit d'une altération peu fréquente dans la localisation considérée. Il faut également tenir compte de la stratégie de développement de l'industrie pharmaceutique dans le financement de ces études et dans les possibilités de demandes ultérieures d'autorisation de mise sur le marché.

Un biomarqueur/plusieurs types histologiques

La présence du biomarqueur est le seul critère pour proposer la thérapie moléculaire associée : l'idée est alors que l'altération considérée sera essentielle et causale dans l'oncogénèse, quelle que soit la tumeur primitive. Il s'agit d'essais dits « panier », qui incluent des patients présentant un biomarqueur prédictif sans tenir compte de l'histologie. Cette approche permet d'élargir le champ d'étude d'une thérapie moléculaire ciblées à des types histologiques où l'altération d'intérêt est peu fréquente. Ce modèle est utilisé pour le programme français académique AcSé (crizotinib et vemurafenib), mais aussi dans certains essais industriels. Le vemurafenib a été évalué chez 122 patients atteints d'une mutation BRAF V600E parmi plusieurs types histologiques : glioblastome, cholangiocarcinome, cancer bronchique non à petites cellules, cancer colorectal, cancer papillaire de la thyroïde, myélome multiple [38]. Les résultats sont décevants, avec notamment une médiane de survie sans progression de seulement 4,5 mois pour les patients atteints de cancers colorectaux, dans lesquels des mécanismes de résistance spécifiques ont désormais été rapportés [39]. Ces données ont d'ailleurs justifié de ne pas inclure de cohorte « cancer colorectal » dans l'étude AcSé vemurafenib et soulignent que la présence d'une altération oncogénique ne peut sans doute pas justifier à elle seule s'affranchir de l'histologie, de l'environnement tumoral et de l'ensemble du profil moléculaire tumoral. Dans ces études, ce sont finalement les analyses par sous-groupes selon le type histologique qui semblent les plus

informatives pour les développements ultérieurs, se rapprochant alors d'une logique de plusieurs études « un biomarqueur/un type histologique » conduites en parallèle. L'intérêt reste de pouvoir inclure dans ce type d'essais des tumeurs rares pour lesquelles la conduite d'une étude isolée aurait été délicate.

Prendre en compte l'ensemble du profil moléculaire

Il s'agit alors de l'étape « ultime » du développement d'une médecine dite de précision où il ne s'agit plus de considérer un couple biomarqueur/thérapie moléculaire ciblée mais d'évaluer le profil moléculaire complet des tumeurs grâce au séquençage de nouvelle génération, permettant de proposer aux patients la molécule la plus adaptée aux voies de signalisation dérégulées. L'essai SAFIR-01 [40], réalisée par Unicancer chez des patientes atteintes de cancers du sein, a validé la faisabilité de cette approche dans un essai de phase 2 monobras. Toutefois, il reste des obstacles à surmonter, puisque seulement 28 % des patientes présentant une altération cible ont été traitées, et 30 % d'entre elles seulement ont pu obtenir un contrôle carcinologique. L'essai SHIVA [41] a pour sa part été conçu avec une approche pan-tumeur, où l'objectif est d'évaluer l'efficacité d'un traitement guidé par le profil moléculaire tumoral, randomisé contre traitement standard. Cet essai randomisé intégrait notamment un algorithme permettant de prioriser le traitement de mutations suspectées d'être driver lorsque plusieurs mutations étaient identifiées. Plus de 740 patients atteints d'une tumeur solide métastatique ou réfractaire ont été inclus. Jusqu'à 40 % des patients avaient au minimum une anomalie moléculaire mise en évidence par séquençage à haut débit ou hybridation génomique comparative. L'objectif principal de montrer une augmentation de la survie sans progression de 40 % à 6 mois dans le groupe expérimental n'est malheureusement pas atteint. Sur un modèle similaire, le plus grand essai de médecine personnalisée pan-tumeur, MOSCATO-01, a permis d'obtenir un portrait moléculaire tumoral pour 843 patients [42,43]. L'objectif principal était une évaluation du bénéfice clinique défini par une augmentation de la survie sans progression sous thérapie moléculaire ciblée par rapport à la survie sans progression sous traitement antérieur d'un facteur 1,3. Cet objectif a été atteint pour 33 % des patients traités. Malgré ces éléments encourageants, ces patients ne représentent au total que 7 % des patients inclus dans l'étude.

Les difficultés observées dans ces études, notamment le faible nombre de patients traités après inclusion et le bénéfice clinique limité, peuvent être expliquées par plusieurs éléments communs. La pertinence de ce type d'essai est dépendant, d'une part, de la qualité des analyses moléculaires réalisables (type d'analyse, sensibilité, délai d'obtention des résultats) et, d'autre part, du panel de molécules disponibles. L'accessibilité aux traitements est en effet un facteur limitant dans les essais où la majorité des patients sont orientés vers des essais de

phase précoce, à l'image de SAFIR-01 et MOSCATO-01. Une compréhension plus fine des mécanismes d'oncogenèse est également indispensable. En pratique, une large proportion des altérations génétiques retrouvées dans les tumeurs sont dites *passenger*, n'étant pas responsables à elles seules de la progression tumorale. Parmi les pistes explorées, les modélisations de voies de signalisation *in silico* pourraient avoir une place importante pour prédire le bénéfice clinique des patients traités par thérapie ciblée [44].

L'impact de la connaissance des biomarqueurs pour la prise en charge globale du patient atteint de cancer

Un traitement ciblé associé à un biomarqueur fiable permet d'optimiser la balance bénéfique/risque pour chaque patient. Ces traitements peuvent notamment améliorer considérablement le pronostic de patients atteints de complications menaçantes et ainsi influencer leur prise en charge réanimatoire. En pratique clinique, les thérapies moléculaires ciblées sont également plus facilement administrées à des patients altérés ou âgés [45] que les chimiothérapies, ce qui soulève la question de leur intérêt à l'approche de la fin de vie.

Le devenir des patients atteints de complications liées au cancer

Les patients atteints de cancer représentent environ 10 à 15 % des patients admis en réanimation [46,47]. Ces patients sont métastatiques dans 30 % à 58,9 % des cas selon les séries. Il existe une nette augmentation des taux de survie en réanimation au cours des dernières années [47,48], pouvant s'expliquer par l'amélioration des techniques de diagnostic et de support d'organes, une meilleure sélection des patients, mais aussi par l'amélioration de la survie liée au cancer. Les critères pronostiques qui vont déterminer l'admission des patients atteints de cancer en réanimation reposent surtout sur des paramètres clinico-biologiques, notamment le score OMS et le nombre de défaillances d'organe à l'admission [47,49]. L'évolution des défaillances d'organe et leur réversibilité sont primordiales pour la survie de ces patients [50]. En ayant modifié profondément le pronostic des patients porteurs d'un biomarqueur prédictif fiable, les thérapies moléculaires ciblées permettent la résolution de défaillances considérées auparavant comme irréversibles. Notamment, plusieurs cas ont été décrits dans la littérature de réversibilité de défaillances respiratoires compliquant une lymphangite carcinomateuse chez des patients atteints de cancer du poumon avec translocation ALK [51]. Malgré l'absence de grands essais randomisés, ces données indiquent qu'une prise en charge en réanimation peut être proposée plus largement chez les patients pouvant bénéficier de traitements efficaces.

Impact de la présence d'un biomarqueur ciblable en situation palliative

La présence d'une mutation cible n'est toutefois pas forcément le gage d'une amélioration systématique sous traitement en situation palliative avancée. Une récente étude de cohorte a montré que, parmi 58 patients décédés d'un cancer bronchique EGFR muté, 67 % ont reçu dans les 30 jours précédant le décès un traitement ciblé contre EGFR. La pertinence d'un tel traitement se pose au regard des effets indésirables auxquels les patients sont exposés, sans bénéfice sur leur survie. Ces résultats peuvent cependant être pondérés car les traitements n'ont pas été adaptés selon le type de mutation et la présence éventuelle de mutations de résistance. Afin de mieux cerner l'intérêt d'un couple traitement-biomarqueur dans ces situations palliatives avancées, il faudra nécessairement prendre en compte la variabilité du biomarqueur dans le temps, et sur les différents sites tumoraux.

Conclusion

Le développement des biomarqueurs pour une réelle personnalisation des traitements n'en est qu'à son début, mais les bénéfices sont déjà majeurs pour une partie de la population. L'accélération du développement des médicaments, l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients, et la meilleure compréhension de la biologie tumorale sont des bouleversements qui vont influencer profondément l'oncologie moderne.

Il existe cependant des obstacles à surmonter. Le profil moléculaire d'une tumeur ne remplace pas l'histologie, comme le démontre l'absence de bénéfice clinique constaté dans les essais SAFIR-01 et SHIVA. L'impact fonctionnel de nombreuses mutations reste inconnu. La complexité d'interprétation de profils génomiques, influencés par la pureté tumorale de l'échantillon, les seuils de détection, ou encore les librairies disponibles, est un obstacle majeur à franchir pour identifier les vrais drivers oncogéniques et surmonter les résistances aux traitements. L'épigénétique est un nouveau monde à explorer, une dimension supplémentaire mais incontournable pour la compréhension de la biologie tumorale [52].

Il faudra surmonter ces limites, grâce à la généralisation de nouveaux outils diagnostiques, une meilleure compréhension de la biologie tumorale et le *l'élargissement de l'arsenal thérapeutique*. Notamment, l'avènement des biopsies liquides permettra d'étudier plus facilement les altérations moléculaires, tout en prenant en compte l'hétérogénéité spatiale et temporelle des tumeurs [53]. Les progrès de la bio-informatique vont nous permettre également de mieux interpréter la somme considérable de données générées par les techniques de biologie moléculaire de nouvelle génération.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Vignot S, Soria J-C. [Discrepancies between primary tumor and metastasis: impact on personalized medicine]. *Bull Cancer* 2013;100:561-8. <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2013.1767>.
- [2] Forker LJ, Choudhury A, Kiltie AE. Biomarkers of tumour radiosensitivity and predicting benefit from radiotherapy. *Clin Oncol* 2015;27:561-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.002>.
- [3] Eschrich SA, Pramana J, Zhang H, Zhao H, Boulware D, Lee J-H, et al. A gene expression model of intrinsic tumor radiosensitivity: prediction of response and prognosis after chemoradiation. *Int J Radiat Oncol* 2009;75:489-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.014>.
- [4] Eschrich SA, Fulp WJ, Pawitan Y, Foekens JA, Smid M, Martens JWM, et al. Validation of a radiosensitivity molecular signature in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:5134-43. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0891>.
- [5] Söderlund K, Stål O, Skoog L, Rutqvist LE, Nordenskjöld B, Askmalm MS. Intact Mre11/Rad50/Nbs1 complex predicts good response to radiotherapy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol* 2007;68:50-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.005>.
- [6] Choudhury A, Nelson LD, Teo MTW, Chilkha S, Bhattarai S, Johnston CF, et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res* 2010;70:7017-26. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1202>.
- [7] Hassan Metwally MA, Ali R, Kuddu M, Shouman T, Strojanc P, Iqbal K, et al. IAEA-HypoX. A randomized multicenter study of the hypoxic radiosensitizer nimorazole concomitant with accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;116:15-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.005>.
- [8] Lacombe J, Riou O, Solassol J, Mangé A, Bourgier C, Fenoglioletto P, et al. Radiosensibilité individuelle : les tests vont changer nos pratiques. *Cancer Radiother* 2013;17:337-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.137>.
- [9] Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:258-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0456\(10\)70013-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0456(10)70013-9).
- [10] Bourgier C, Kerns S, Gourgou S, Lemanski C, Gutowski M, Fenoglioletto P, et al. Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2016;27:474-80. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv602>.
- [11] Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective multicenter French trial. *E Biomed* 2015;2:1965-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.10.024>.
- [12] Ozsahin M, Crompton NEA, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi Y, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:7426-33. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2634>.
- [13] de Gramont A, Watson S, Ellis LM, Rodón J, Tabernero J, de Gramont A, et al. Pragmatic issues in biomarker evaluation for targeted therapies in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:197-212. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.202>.
- [14] Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *BMC Med* 2012;10. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-51>.
- [15] Lee JW, Devanarayan V, Barrett YC, Weiner R, Allinson J, Fountain S, et al. Fit-for-purpose method development and validation for successful biomarker measurement. *Pharm Res* 2006;23:312-28. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-005-9045-3>.
- [16] Takebe N, McShane L, Conley B. Biomarkers: exceptional responders-discovering predictive biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:132-4. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.19>.
- [17] Camidge DR, Bang Y-J, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0456\(12\)70344-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0456(12)70344-3).
- [18] Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
- [19] 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2129>.
- [20] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1579-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0456\(16\)30376-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0456(16)30376-X).
- [21] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611310>.
- [22] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0).
- [23] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.
- [24] Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0013>.
- [25] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [26] Cremonini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol* 2015;26:2092-7. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv290>.
- [27] Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118:4014-23. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26724>.
- [28] Chabanon RM, Pedrero M, Lefebvre C, Marabelle A, Soria J-C, Postel-Vinay S. Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers. *Clin Cancer Res* 2016;22:4309-21. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0903>.
- [29] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.
- [30] Berman DB, Costalas J, Schultz DC, Grana G, Daly M, Godwin AK. A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res* 1996;56:3409-14.

[31] Dudley JC, Lin M-T, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016;22:813-20. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1678>.

[32] Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. *Bull Cancer* 2017;104:42-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.006>.

[33] Mazières J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, Beau-Faller M, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol* 2016;27:281-6. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv573>.

[34] Powles T, Huddart RA, Elliott T, Sarker S-J, Ackerman C, Jones R, et al. Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;35:48-55. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.66.3468>.

[35] Garcia AA, Sill MW, Lankes HA, Godwin AK, Mannel RS, Armstrong DK, et al. A phase II evaluation of lapatinib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:569-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.10.022>.

[36] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1272-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30166-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30166-8).

[37] Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:642-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00077-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00077-2).

[38] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in multiple non-melanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502309>.

[39] Nagaraja AK, Bass AJ. Hitting the target in BRAF-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7793>.

[40] 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 (SAFIRO1/UNICANCER). *Lancet Oncol* 2014;15:267-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70611-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70611-9).

[41] 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;16:1324-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00188-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00188-6).

[42] Postel-Vinay S, Boursin Y, Massard C, Hollebecque A, Ileana E, Chiron M, et al. Seeking the driver in tumours with apparent normal molecular profile on comparative genomic hybridization and targeted gene panel sequencing: what is the added value of whole exome sequencing? *Ann Oncol* 2016;27:344-52. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv570>.

[43] Massard C, Michiels S, Férté C, Deley M-CL, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOS-CATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1396>.

[44] Verlingue L, Calzone L, Kamal M, Servant N, Belin L, Barillot E, et al. Abstract 1509: in silico prediction of the clinical response to the mTOR inhibitor everolimus using a Boolean model: validation from a cohort of the SHIVA trial. *Cancer Res* 2016;76:1509. <http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-1509>.

[45] Gonsalves W, Ganti AK. Targeted anti-cancer therapy in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;78:227-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.06.001>.

[46] Soares M, Toffart A-C, Timsit J-F, Burghi G, Irrazábal C, Pattison N, et al. Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. *Ann Oncol* 2014;25:1829-35. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu234>.

[47] Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 2011;1:5. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-5>.

[48] Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL, O'Neil ME, Duckart JP, Wiener RS, et al. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol* 2012;30:1686-91. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.40.0846>.

[49] Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest* 2014;146:257-266. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-1870>.

[50] Toffart A-C, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 2011;139:101-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2863>.

[51] Toffart A-C, Dhalluin X, Girard N, Chouaid C, Audigier-Valette C, Duruisseaux M, et al. Patients with advanced lung cancer harboring oncogenic mutations should be admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 2015;41:164-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3535-x>.

[52] Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148-59. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra072067>.

[53] Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, Rowan AJ, Salm MP, Varela L, et al. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinoma defined by multiregion sequencing. *Nat Genet* 2014;46:225-33. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2891>.