GENOMIQUE DES CARCINOMES

Esma SAADA

M1: CYTOGENETIQUE ONCOLOGIQUE
31/01/2013

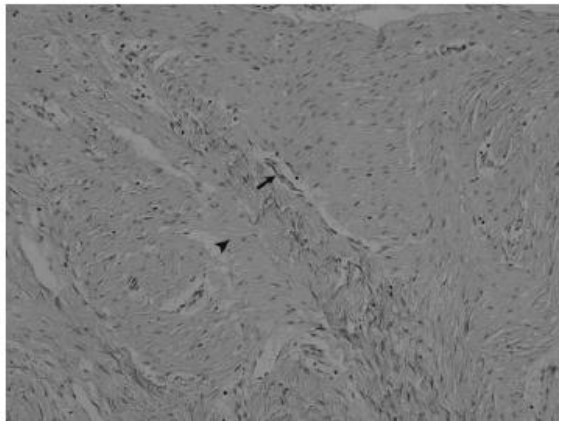
Définitions

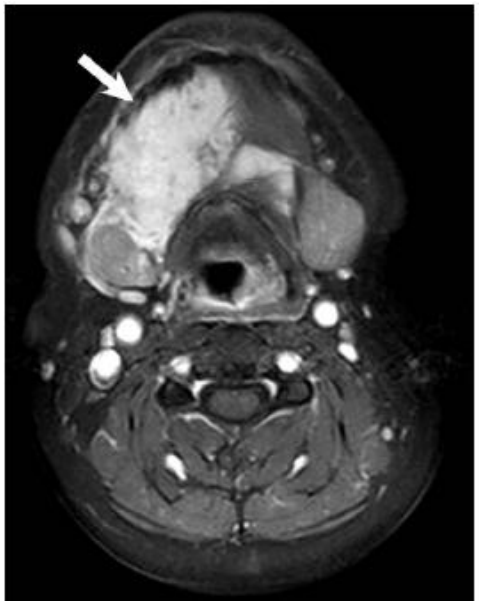
- **Tumeur**
  - **Nouvelle formation tissulaire**
  - **Ressemblant +/- au tissu normal au dépends duquel elle s'est développée**
  - **Echappe aux règles biologiques de la croissance et de la différentiation cellulaire – tendance à persister et à s'accroître**
- **Anomalies quantitatives et qualitatives des éléments cellulaires**
- **Accroissement excessif et incoordonné / tissus voisins**
- **Prolifération biologique autonome, se poursuivant après arrêt du stimulus qui lui a donné naissance**

NUANCES

• Certaines tumeurs bénignes ont certaines caractéristiques des tumeurs malignes.

•Exemple: **fibromatoses agressives ou tumeurs desmoïdes**:
prolifération fibreuses
infiltrantes,
récidivantes (1/3 des cas à 5 ans)
mais non métastasiantes

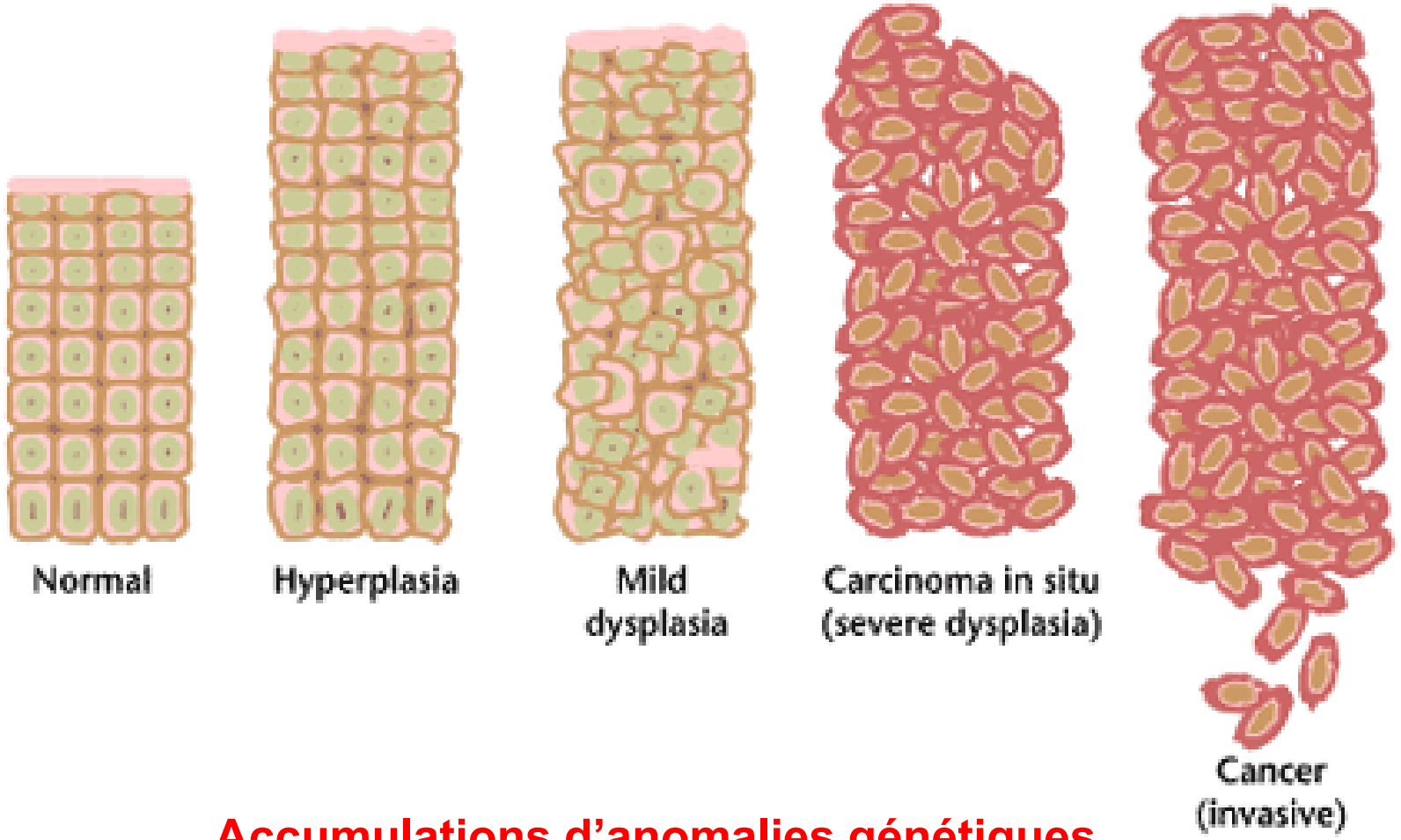




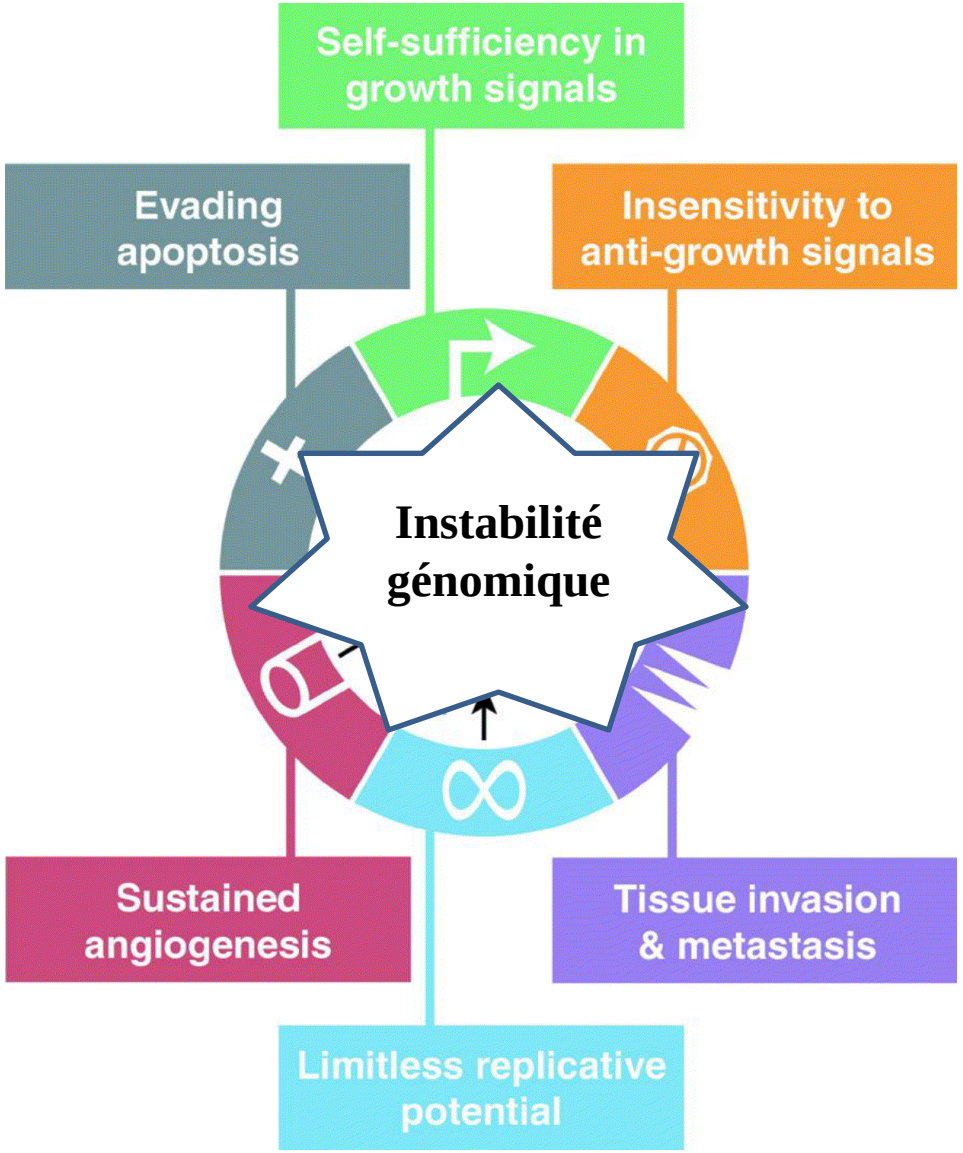




NUANCES: continuum lésions bénignes => malignes



La cellule cancéreuse: six propriétés



Buts de la recherche en génomique oncologique

- Identifier des remaniements chromosomiques spécifiques
- Intérêt :
  - Compréhension de la tumorigenèse
  - Diagnostic
  - Classification
  - Pronostic
  - Cibles thérapeutiques

Deux grands types d'aberrations chromosomiques structurales

- Dérégulation de l'expression d'un oncogène sous l'effet d'un promoteur d'un autre gène

- Juxtaposition de deux séquences codantes entraînant la formation d'un transcrit et d'une protéine chimérique

Implications thérapeutiques

- **Biomarqueur: marqueur surexprimé dans tous les échantillons tumoraux /tissu sain**
  - **Intérêt diagnostic**

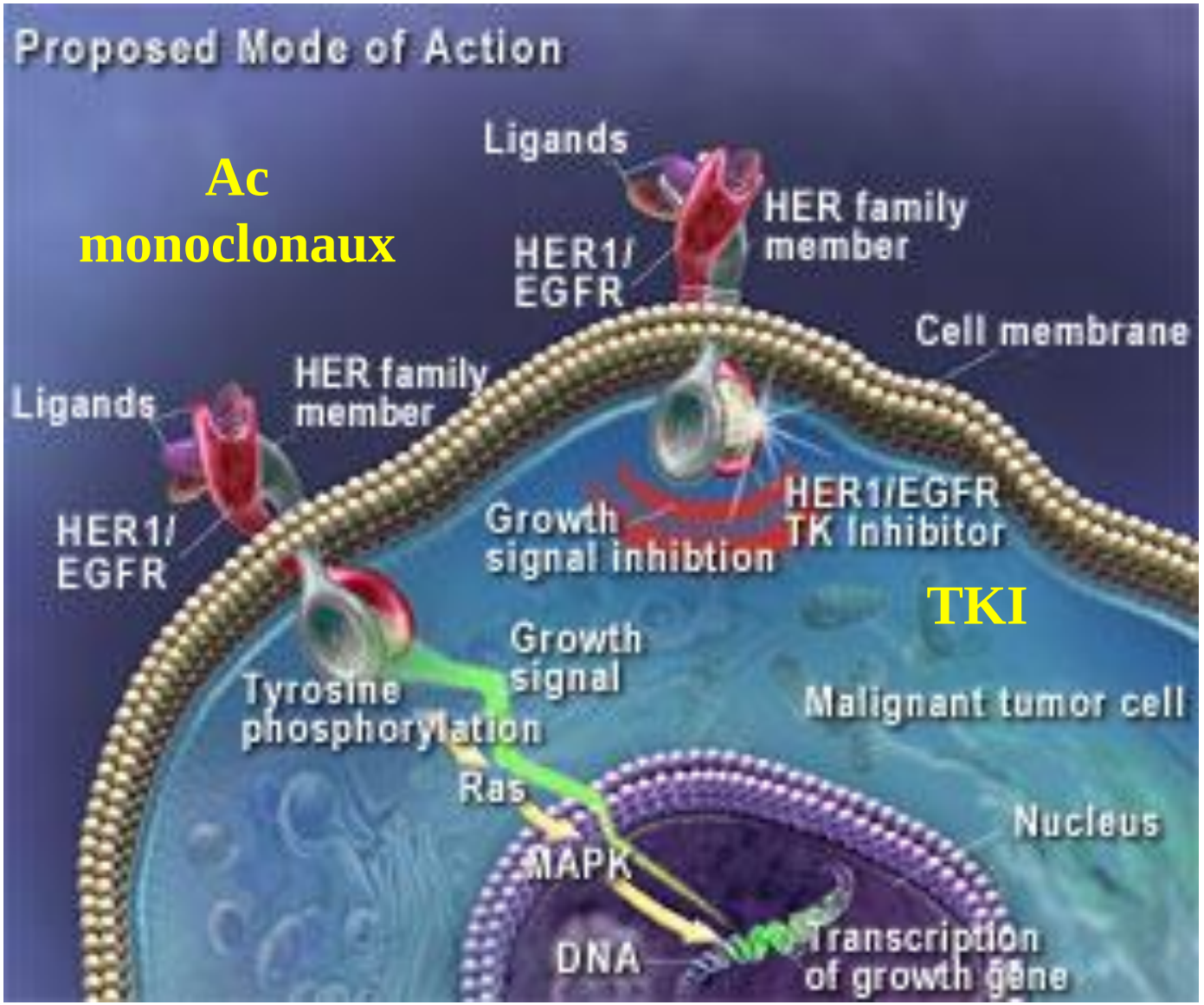
- **Facteur pronostic: marqueur qui prédit l'évolution en dehors de tout traitement**
  - **Permet d'affiner le diagnostic**

- **Facteur prédictif de réponse au traitement: marqueur qui prédit la réponse/ la résistance à un traitement donné**
  - **Permet d'éviter des toxicités inutiles**

Implications thérapeutiques

- Le ciblage thérapeutique
- Traitement plus efficace, moins toxique
- Critères d'une bonne cible thérapeutique
  - Expression,
  - Différentiel tissu sain / tissu tumoral
  - Évènement précoce dans l'oncogenèse cellulaire
  - Activation
  - Mécanisme donnant un avantage sélectif
  - Drogue disponible

Implications thérapeutiques



Translocations, gènes de fusion et cancer

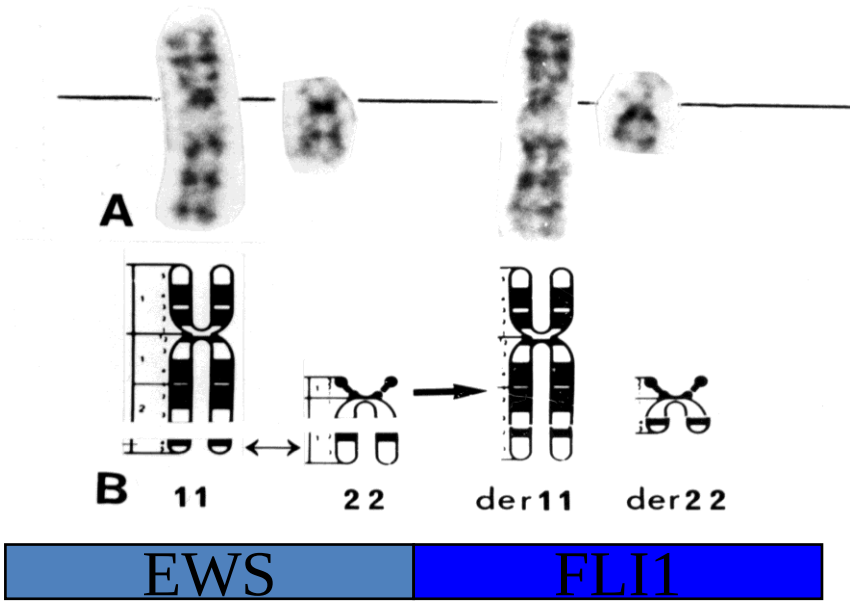
90% des transcrits de fusion décrits concernent des **hémopathies ou des sarcomes** qui ne représentent que 10% des cancers chez l'homme

Très peu d'aberrations chromosomiques récurrentes ont été **décrites** dans les **carcinomes** qui représentent pourtant **80%** des cancers chez l'homme

Hypothèse de Mitelman et al., 2004 : *Peu de gènes de fusion identifiés dans les carcinomes car peu de caryotypes étudiés*

GENES DE FUSION ET TUMEURS SOLIDES: L'APANAGE DES SARCOMES ?

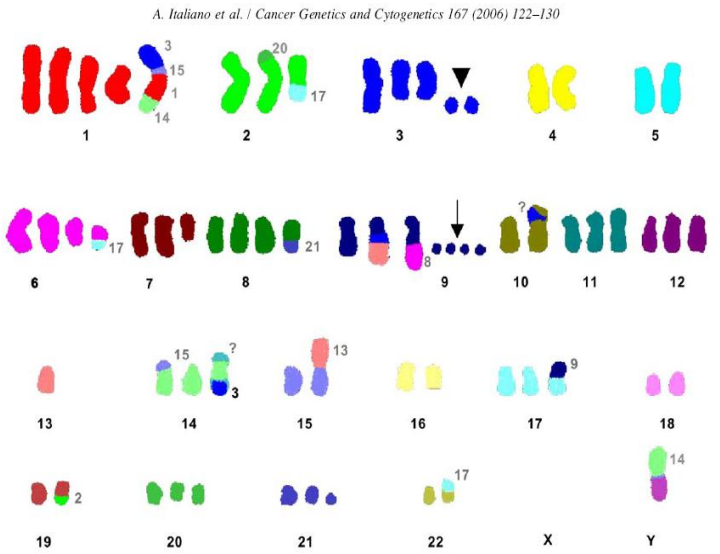
SARCOMES



SARCOME D'EWING

Caryotype simple
t(11,22)

CARCINOMES



CARCINOME PULMONAIRE

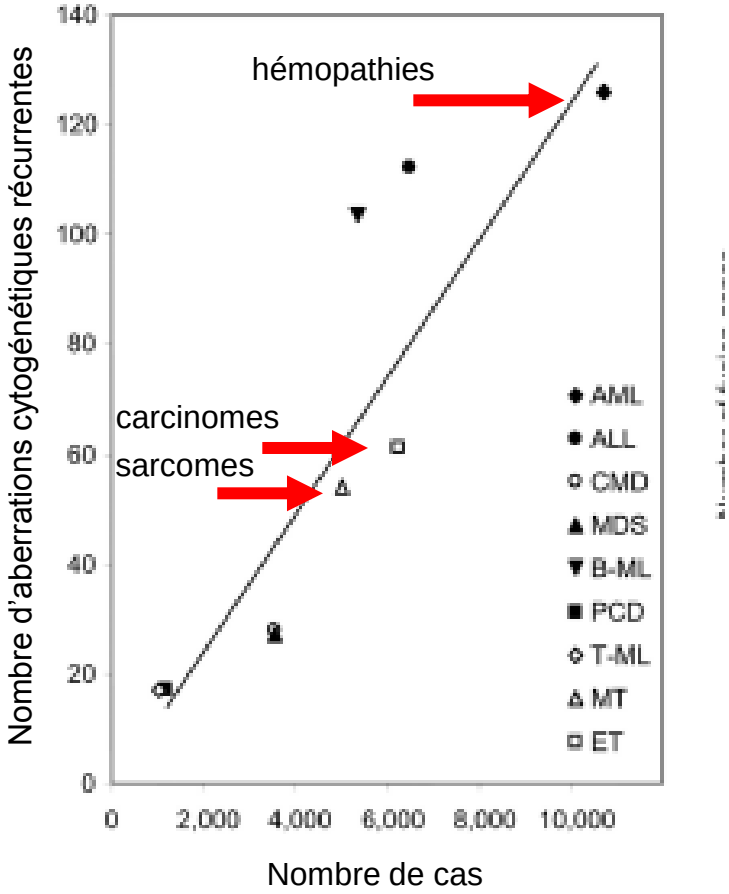
- Caryotypes très complexes aneuploïdes
- Mauvaise morphologie chromosomique fréquente
- Multiples anomalies de nombre et de structure complexes dans une même cellule
- Polyclonalité

GENES DE FUSION ET TUMEURS SOLIDES: L'APANAGE DES SARCOMES ?



Nature Genetics **36**, 331 - 334 (2004)

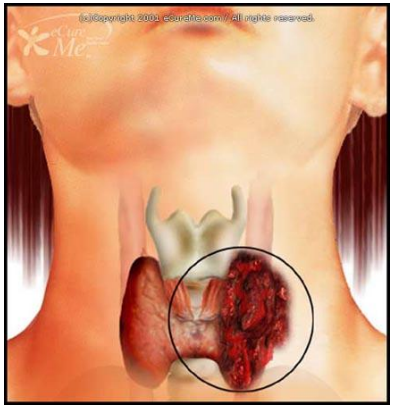
Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer



Le nombre d'aberrations chromosomiques récurrentes décrites est fonction du nombre de caryotypes étudiés.

CARCINOMES A CARYOTYPE SIMPLE

CARCINOMES THYROÏDIENS



Le plus fréquent des cancers du système endocrinien

1% des cancers

Incidence en augmentation

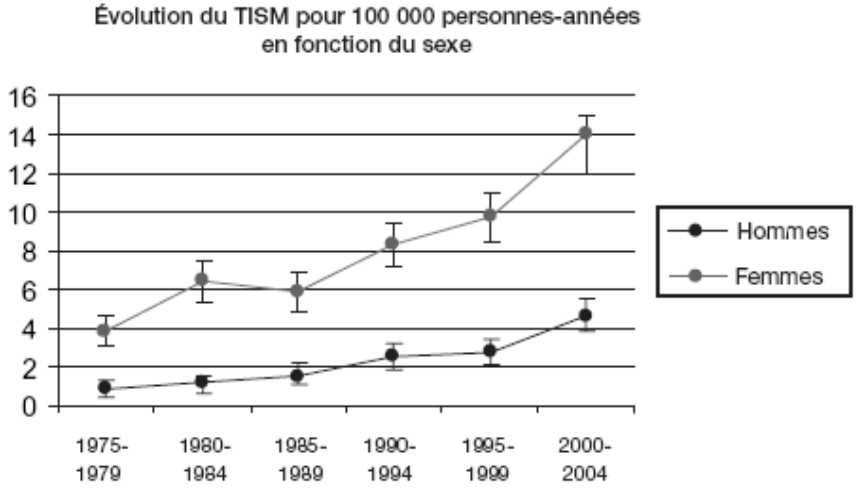
4 principaux types:

-Papillaires (80%)

-Folliculaires (10-15%)

-Anaplasiques (1-5%)

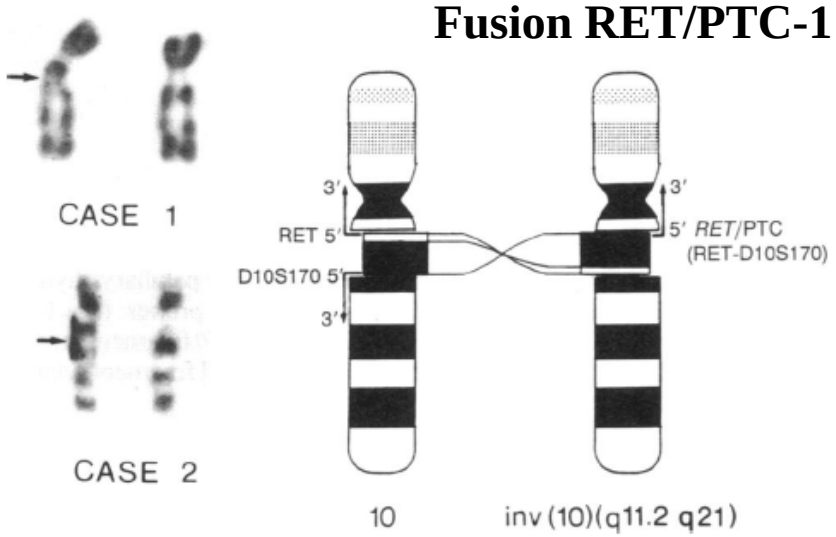
-Médullaires (10-15%)



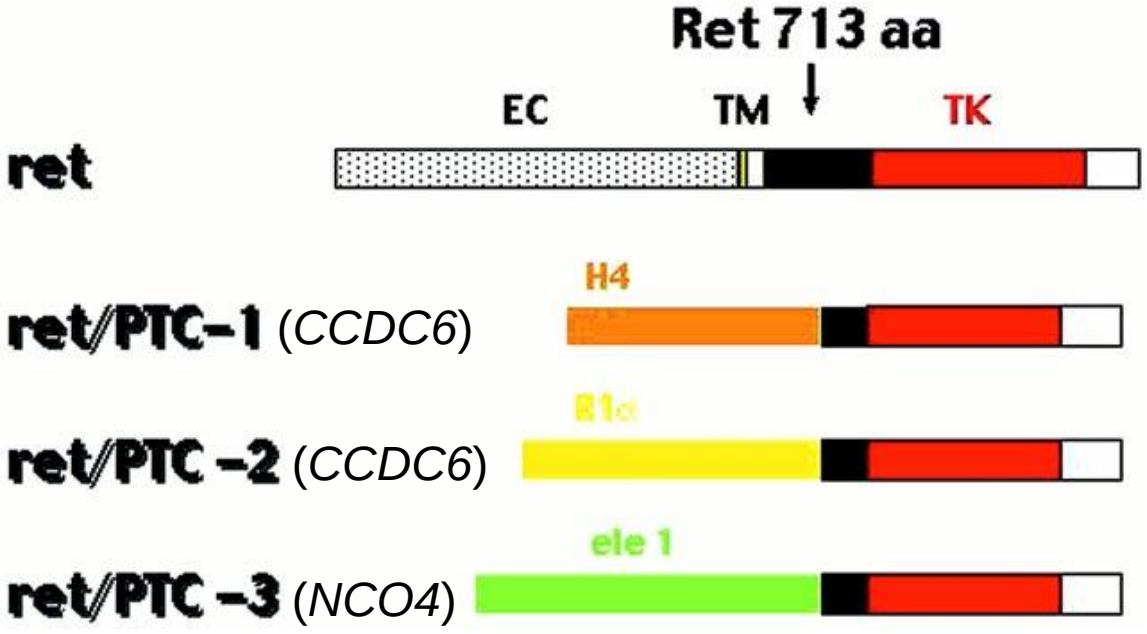
TISM: taux d'incidence (standard monde)

CARCINOME PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE

20-40% des cancers papillaires de la thyroide caractérisés par une fusion de la partie 5' du gène *RET* (conservation du domaine tyrosine kinase) avec partie 3' de divers partenaires d'expression ubiquitaire (*PTC1* ou *CCDC6*)



Une dizaine de variants décrits (cancers radio-induits +++)

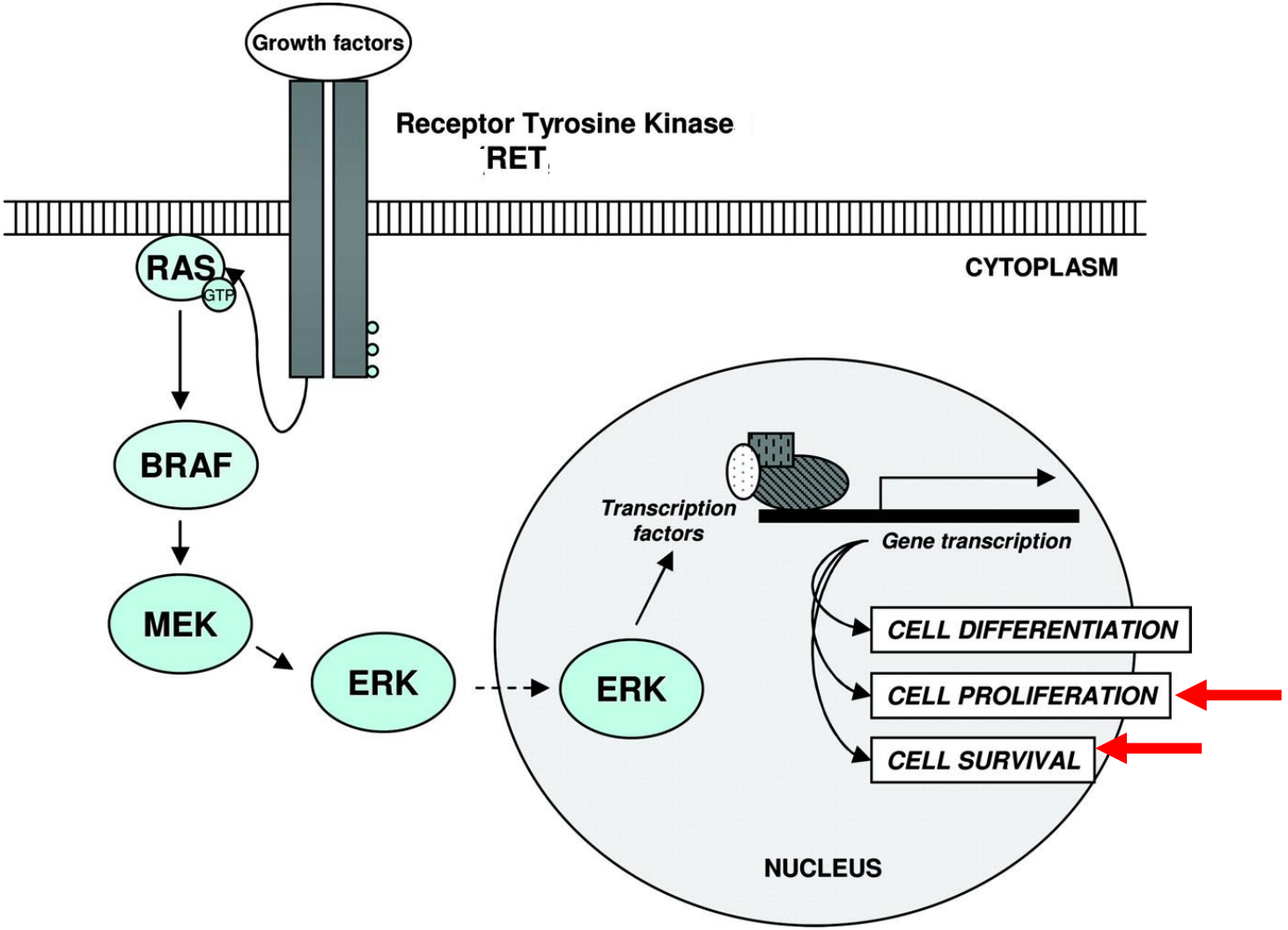


Inversion paracentrique 10q	← ret/PTC-1 (*CCDC6*)
t(10;17)(q11.2;q23)	← ret/PTC -2 (*CCDC6*)
Inversion paracentrique 10q	← ret/PTC -3 (*NCO4*)

CARCINOME PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE

CONSEQUENCE FONCTIONNELLE FUSION RET/PCT

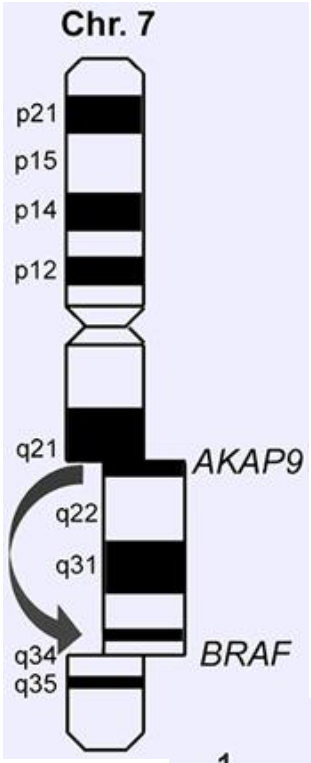
ACTIVATION CONSTITUTIVE DE RET: RÔLE CRUCIAL DANS L'ONCOGENESE

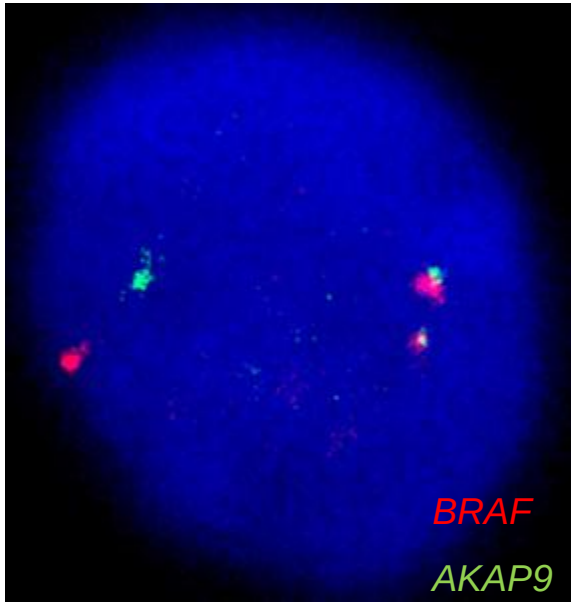


Traitement des carcinomes différenciés de la thyroïde métastatique réfractaires à l'iode

- Vandetanib
- Inhibiteur de tyrosine kinase
- Cible RET, VEGFR, EGFR
- Phase 2 randomisée contre placebo (Le Boulleux et al, Lancet Oncol 2012)
- Survie sans progression médiane 11 m (95% CI 7·7-14·0) pour le vandetanib vs 6 m (4·0-8·9) placebo

CARCINOME PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE RADIO-INDUITS





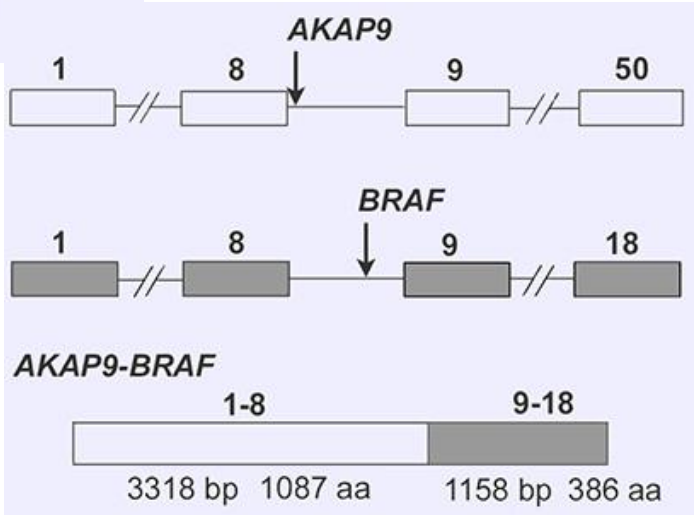
Fusion BRAF-AKAP9:

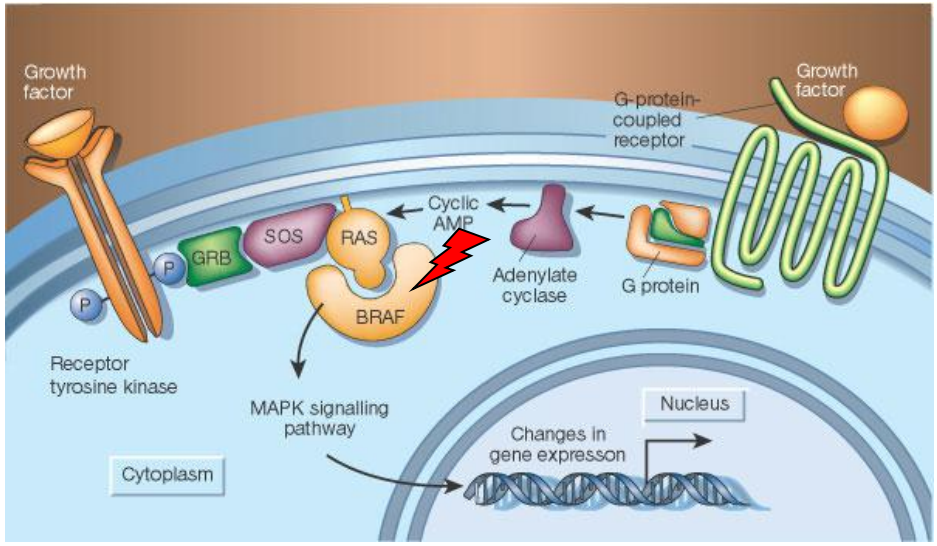
10% des cancers papillaires de la thyroïde radio-induits

1% des cancers sporadiques

Conséquences fonctionnelles:

Activation constitutive de BRAF (activité tyrosine kinase): prolifération cellulaire ++





Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer

Vandana Gupta-Abramson, Andrea B. Troxel, Anoma Nellore, Kanchan Puttaswamy, Maryann Redlinger, Kathy Ransone, Susan J. Mandel, Keith T. Flaherty, Laurie A. Loevner, Peter J. O'Dwyer, and Marcia S. Brose



Sorafenib: inhibiteur de tyrosine kinase ciblant Raf, VEGFRs, PDGFR, RET

K thyroïde méta iodoresistant

Sorafenib per os 400mg x2/j

30 patients

RP: 23%; 95% IC, [0,10; 0,42] d'une durée d'au moins 18 sem

SD: 53%;95% IC, [0.34; 0.72]

RP + SD= 77%

SSP médiane: 79 semaines

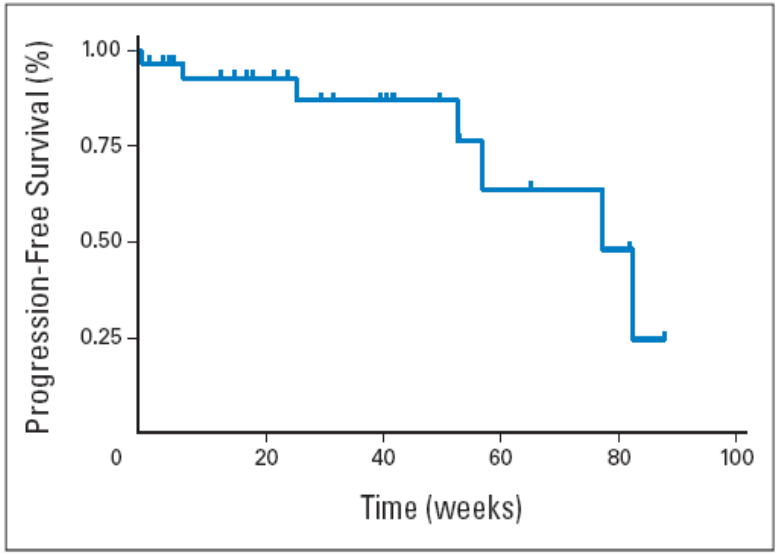


Fig 2. Kaplan-Meier estimate of progression-free survival (PFS) for patients on study. Median PFS was 79.0 weeks.

CARCINOME SECRETOIRE DU SEIN

Forme rare de cancer du sein: 1% des cancers du sein

Premiers cas décrits chez l'enfant: *ex* « cancer du sein juvénile »

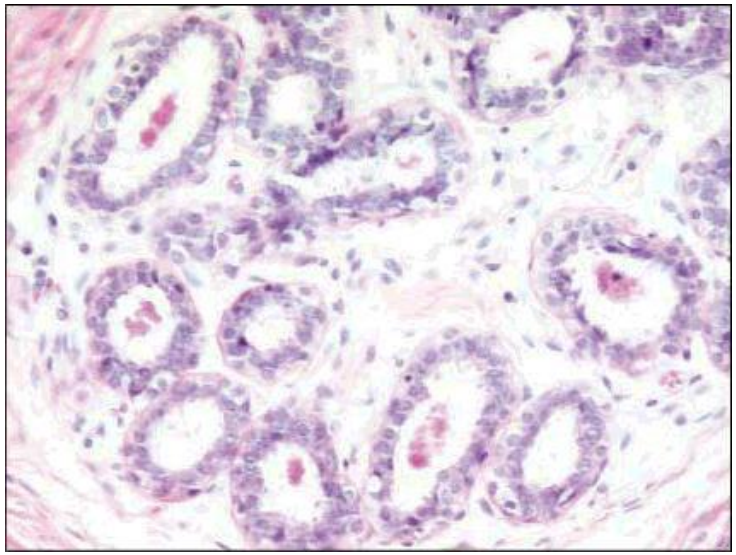
Age médian: 25 ans (3-85 ans)

Sex ratio (M/F): 1/6

Evolution indolente

Métastases rares

Traitement: chirurgie ++



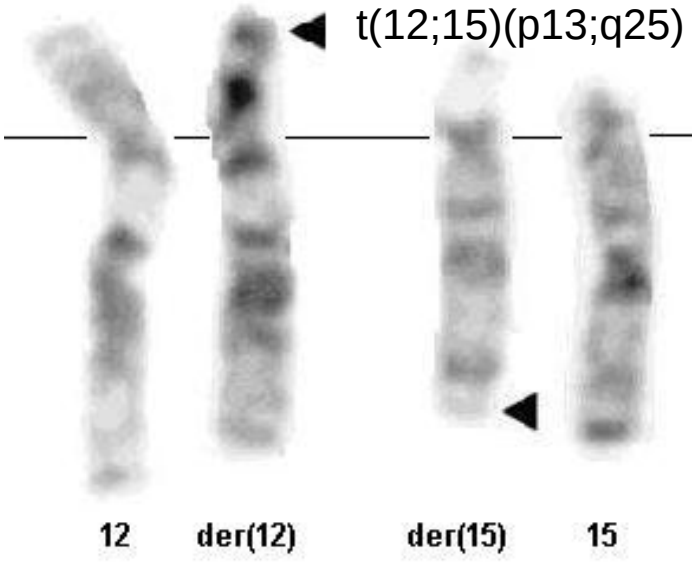


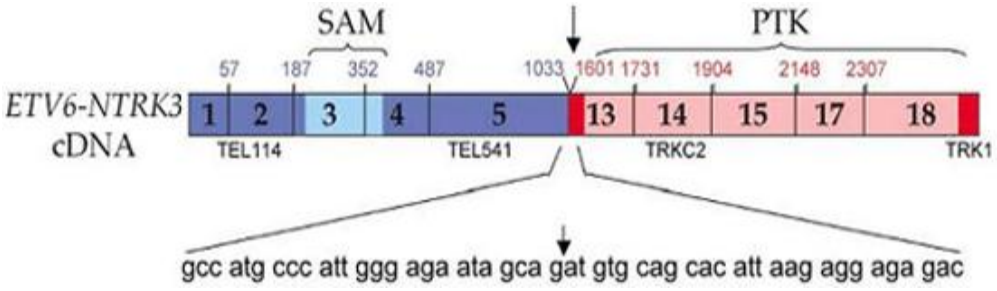
Adolescent 17 ans

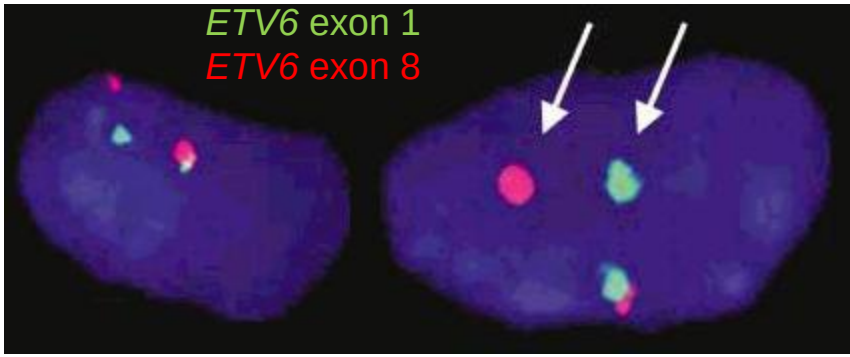
Carcinome sécrétoire du sein droit infiltrant la peau

CARCINOME SECRETOIRE DU SEIN

Le carcinome sécrétoire du sein est caractérisé par une translocation t(12;15)(p13;q25) qui fusionne les gènes *ETV6* et *NTRK3* aboutissant à une activation constitutive de NTRK3 (activité tyrosine kinase)

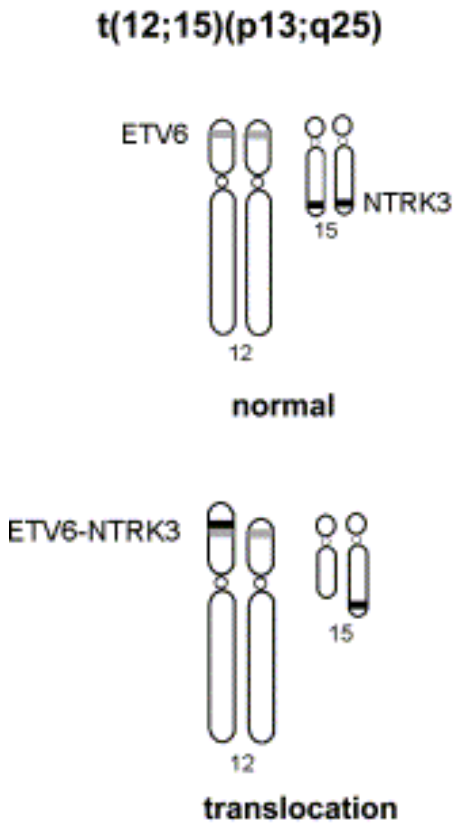


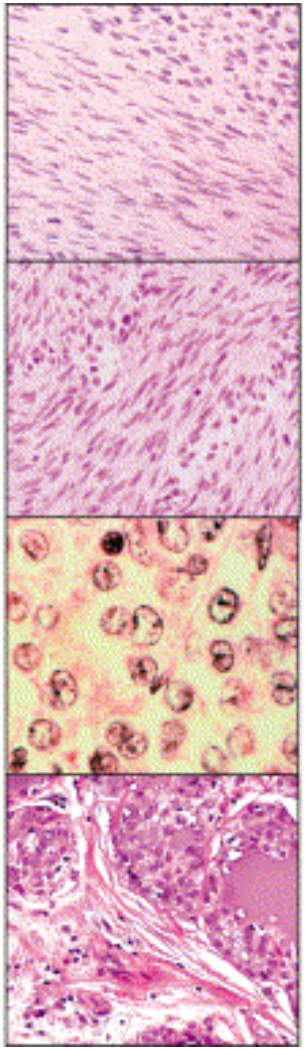




FUSION ETV6-NTRK3:

CARCINOME SECRETOIRE DU SEIN MAIS PAS SEULEMENT…





Congenital Mesoblastic Nephroma:
A spindle cell tumor of the kidney

Infant Fibrosarcoma:
A spindle cell tumor of
the extremities

Acute Myelogenous Leukemia:
One case with a variant of
the ETV6-NTRK3 fusion
gene has been reported

Secretory Breast Carcinoma:
A well differentiated breast carcinoma
with a prominent fibrous component

Un gène de fusion n'est pas obligatoirement associé à un type tumoral particulier

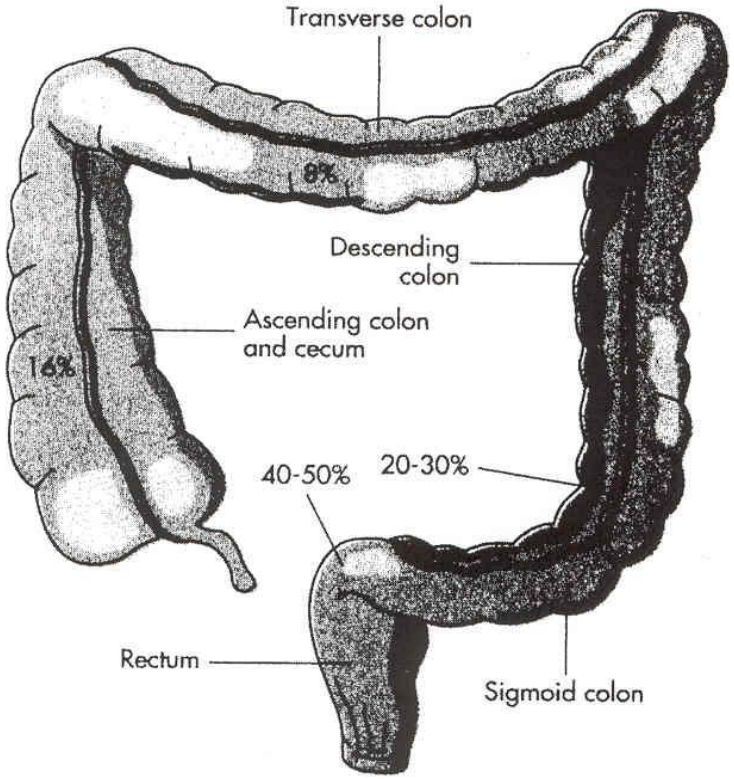
GENES DE FUSION ET CARCINOMES:

L'APANAGE DES TUMEURS RARES ?

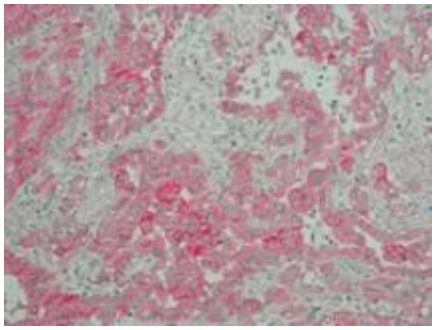
NON

Cancer colorectal: épidémiologie

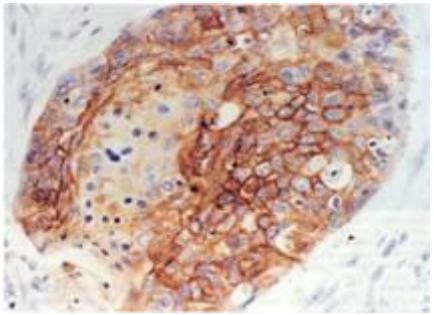
- **Se retrouve autant chez l ’homme que chez la femme**
- **40-50% cancers du rectum**
- **20-35% côlon descendant et côlon sigmoïde, 8% côlon transverse et 16% côlon ascendant**
- **Prévalent après 50 ans**
- **Avec dépistage précoce 91% de survie / Sans dépistage 63% de survie**



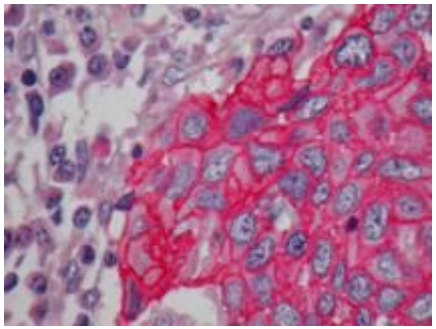
Expression du REGF dans les tumeurs solides



Colorectal



Poumon



ORL

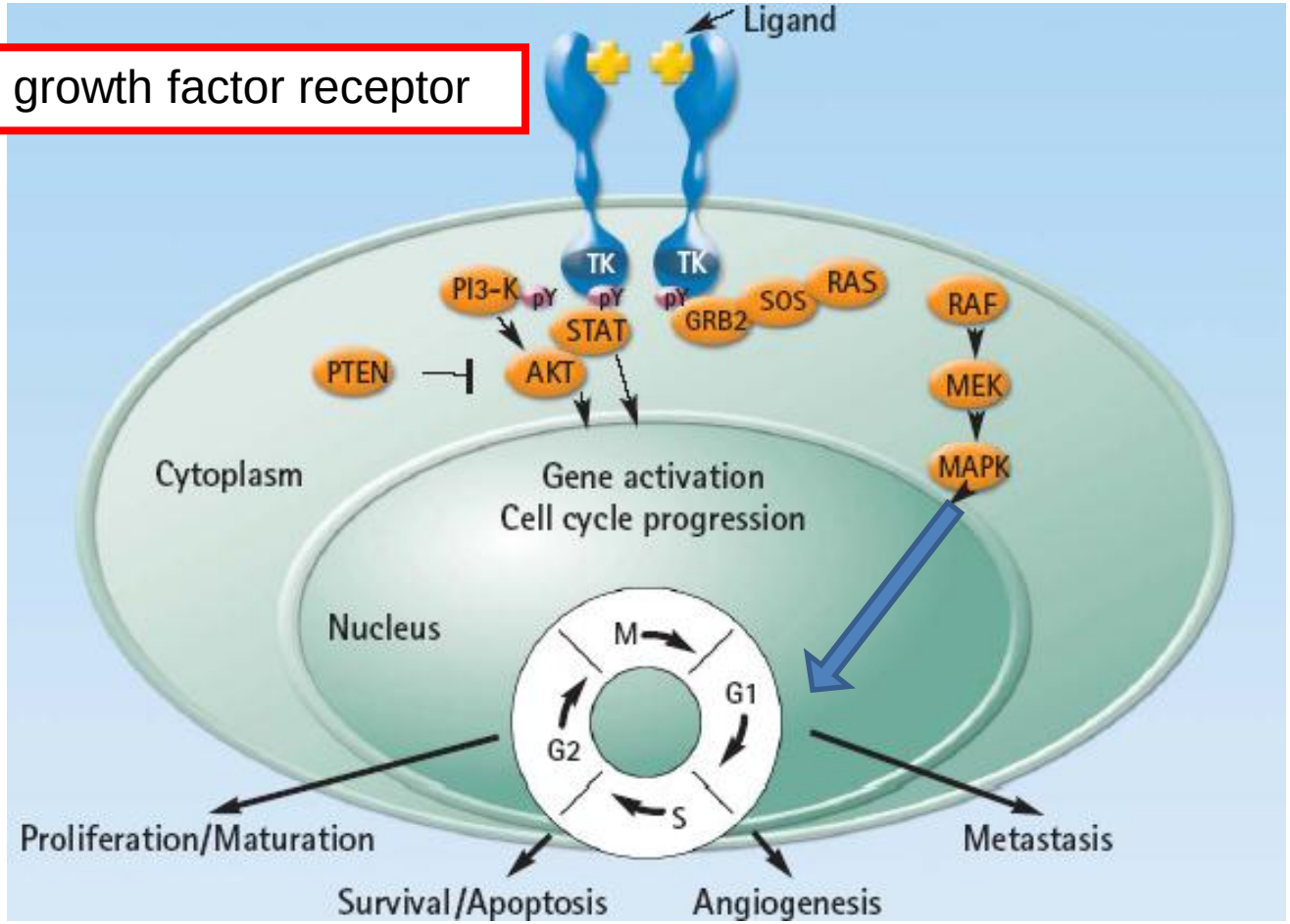
Le REGF est exprimé dans une large variété de carcinomes

Cancer Colorectal	**75–89%**
Cancer épidermoïde ORL	**90–100%**
Cancer bronhique NPC	**40–80%**
Cancer du Sein	**14–91%**
Cancer épithélial Ovaire	**35–77%**
Adénocarcinome Rein	**50–90%**

Cunningham, et al. N Engl J Med 2004;351:337–345; Grandis, et al. Cancer 1996;78:1284–1292; Salomon, et al. Crit Rev Oncol Hematol 1995;19:183–232; Walker, Dearing. Breast Cancer Res Treat 1999;53:167–176; Folprecht, et al. WCIGC 2005 (Abstract No. 053).

Le REGF, une cible idéale ?...

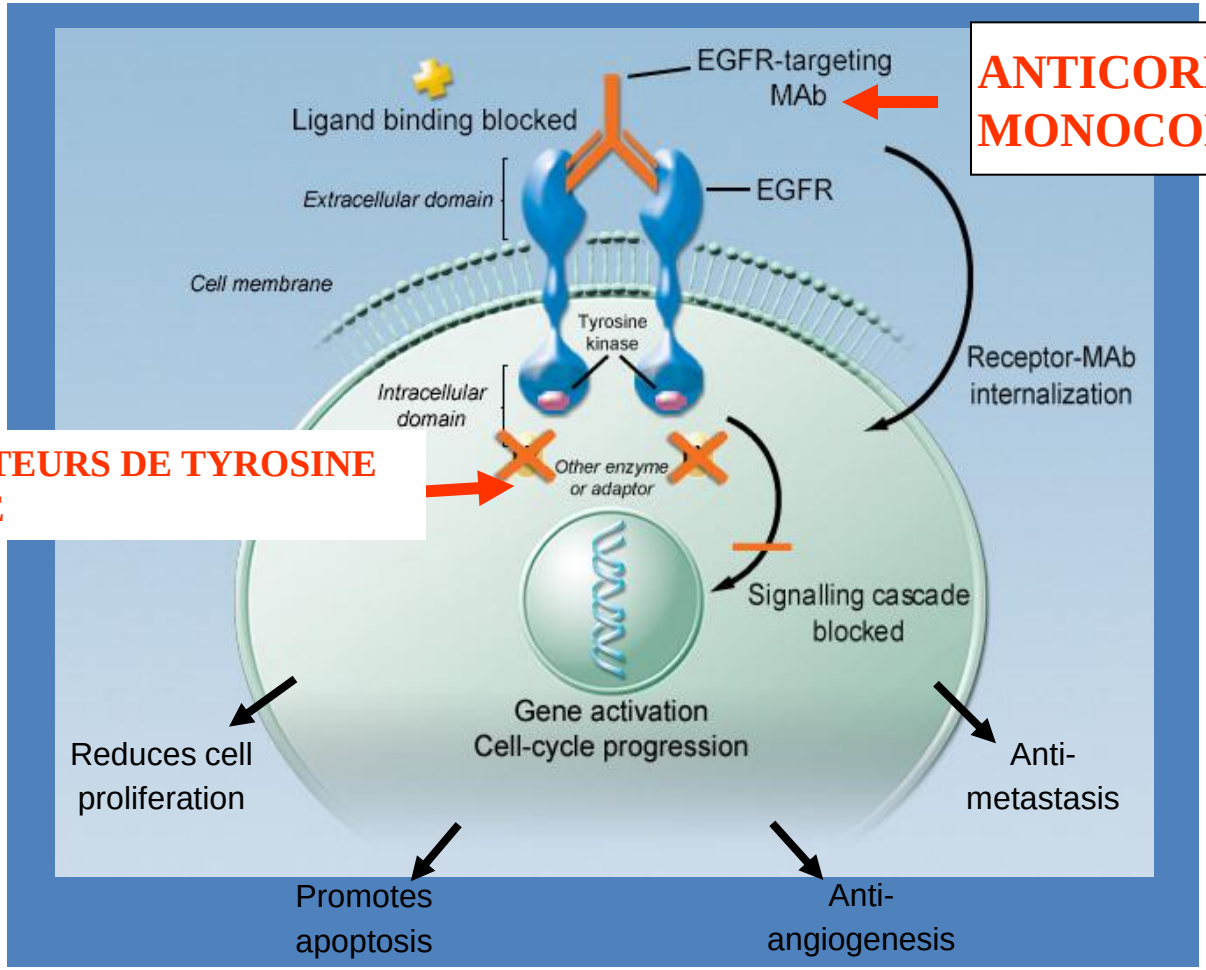
Epidermal growth factor receptor



MAPK = mitogen-activated protein kinase; PI3-K = phosphatidyl-inositol-3-kinase; STAT = signal transducers and activators of trancription

Baselga. Eur J Cancer 2001;37(Suppl. 4):S16–S22.

Stratégies d‘ inhibition du REGF



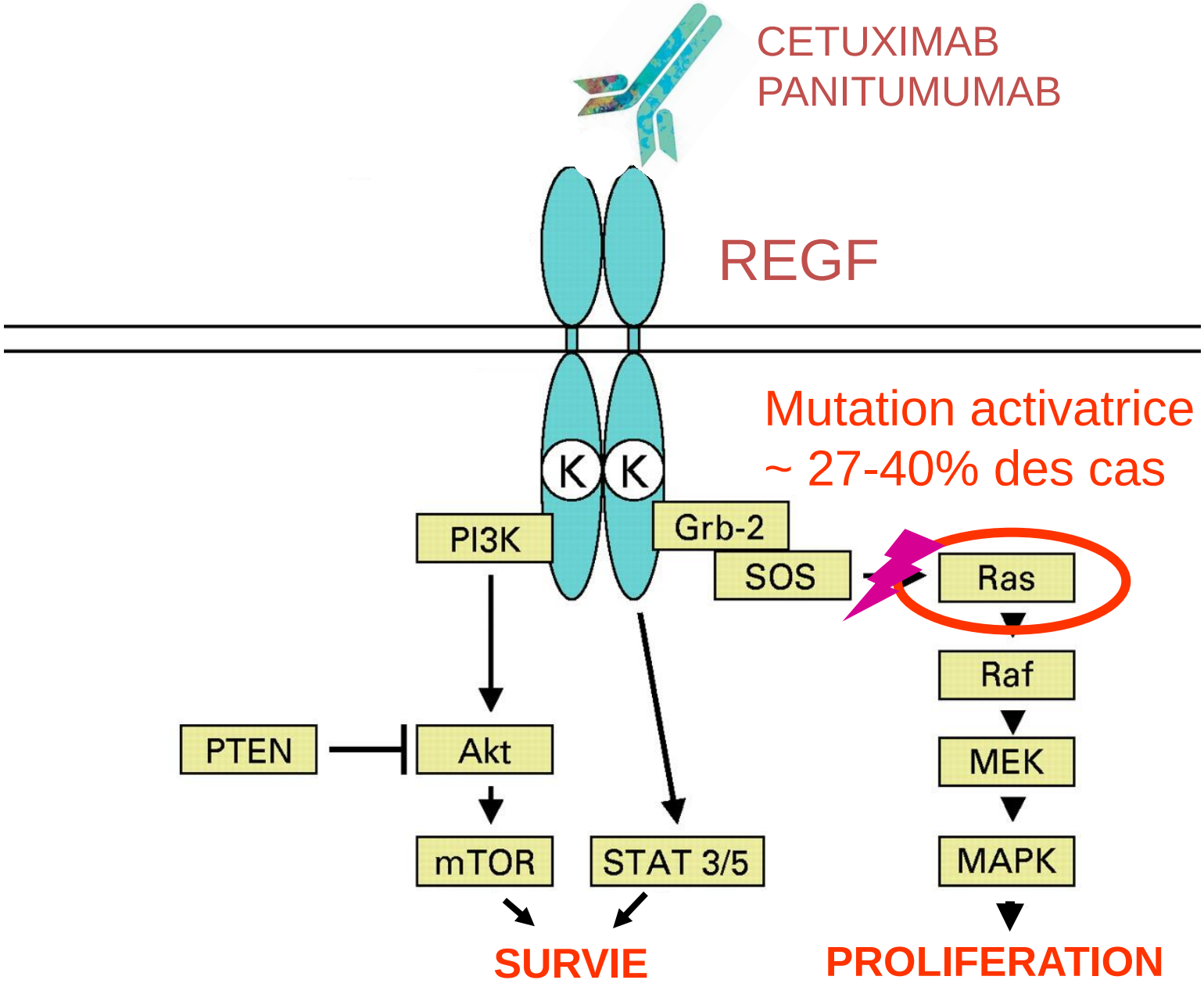
MAb = anticorps monoclonal

Anticorps anti-REGF dans le cancer colorectal

	n	3ème ligne	Réponse objective	Bénéfice clinique
•Cetuximab	57	40%	11%	27%
•Cetuximab	111	61%	11%	35%
•Cetuximab	350	100%	12%	32%
•Panitumumab	148	78%	10%	38%
•Panitumumab	231	100%	8%	36%

Saltz et al., JCO 2004; Cunningham et al., NEJM 2004; Lenz et al., ASCO 2005; Hecht et al., ASCO 2005; Peeters et al., AACR 2006

Mutation activatrice de *RAS* et cancer colorectal



Mutation activatrice de *RAS* et cancer colorectal

- 30-50% des cancers colorectaux
- Codons 12 et 13 (exon 2)
- Pas de différence en termes d'âge, de sexe, de site tumoral, de stade tumoral ou de caractère sporadique/familial
- G>A transitions et G>T transversions.
- Facteur de mauvais pronostique

Andreyev HJ et. al. JNCI 90: 675-684, 1998
Brink M et. Al. Carcinogenesis 24(4): 703-710, 2003

Mutation activatrice de *RAS*:

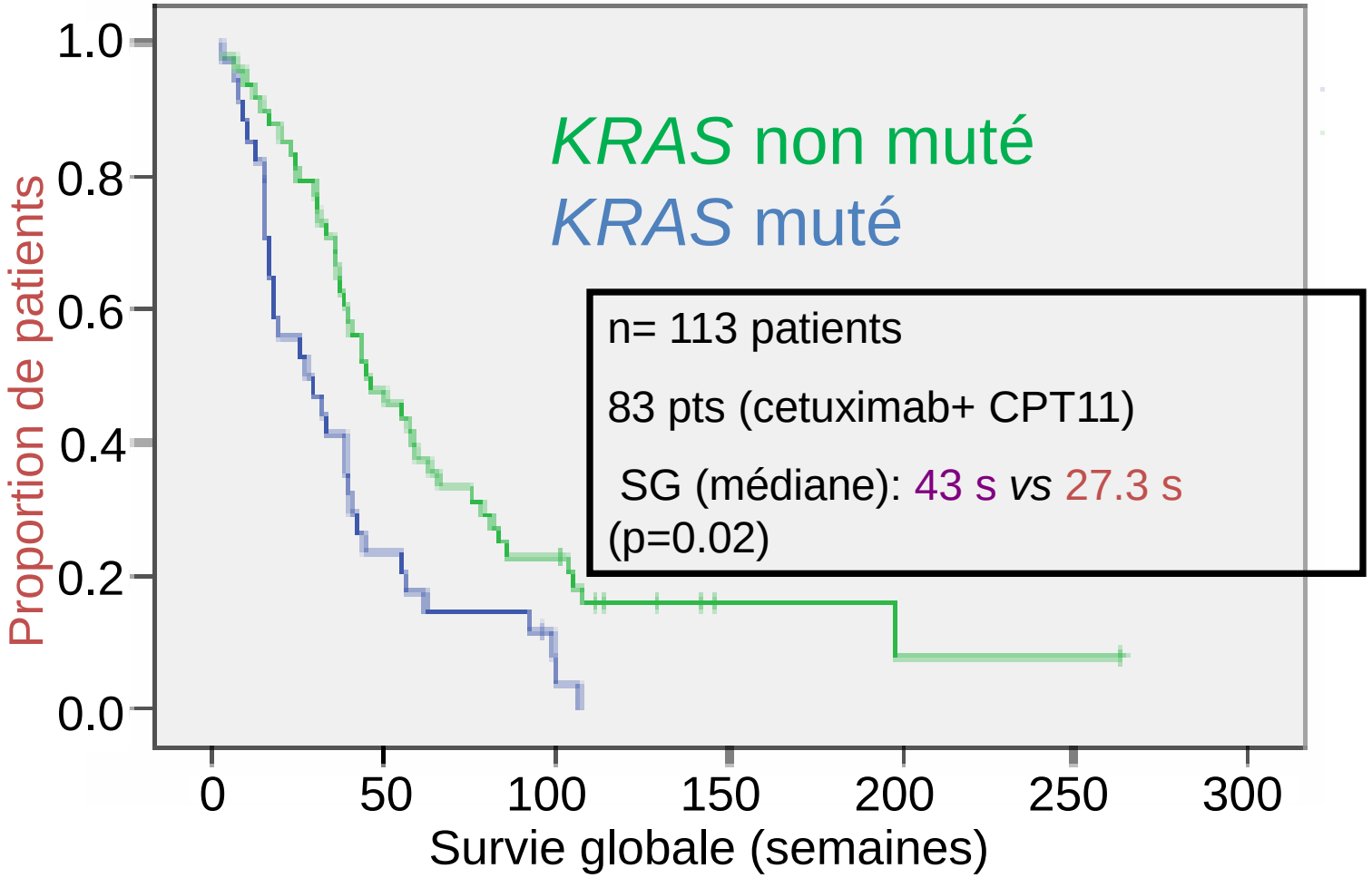
facteur prédictif d'absence de bénéfice du cetuximab

	N	Mutations de K-RAS	RO total	RO K-RAS mut	Survie
Lièvre	30	43%	37%	0%	OS 7 vs. 16 mos.
Di Fiore	59	27%	20%	0%	PFS 3 vs 5.5 mos. p<0.015
De Roock	113	41%	41%	0%	OS 7 vs 11 mos.

Di Fiore F. et al.,2007; De Roock W et al., 2007; Lièvre A. et al., 2007.

Mutation activatrice de *RAS*:

facteur prédictif d'absence de bénéfice du cetuximab



De Roock et al., 2007

K-ras et cancer colorectal métastatique

-Les mutations activatrices de k-ras prédisent la résistance aux anticorps monoclonaux ciblant le REGF

-Les patients porteurs de tumeurs mutées pour K-ras ne bénéficient pas de traitement à base d'anticorps monoclonaux ciblant le REGF

-La prescription et le remboursement de ces anticorps dans le traitement des carcinomes colorectaux (panitumumab, cetuximab) est soumise à la recherche de ces mutations sur la tumeur primitive ou la métastase

-Première mesure prise à l'échelle internationale et qui restreint des autorisations de mises sur le marché pre-existantes après validation d'un biomarqueur prédictif

CARCINOMES BRONCHIQUES

1ère cause de mortalité par cancer tous sexe confondus

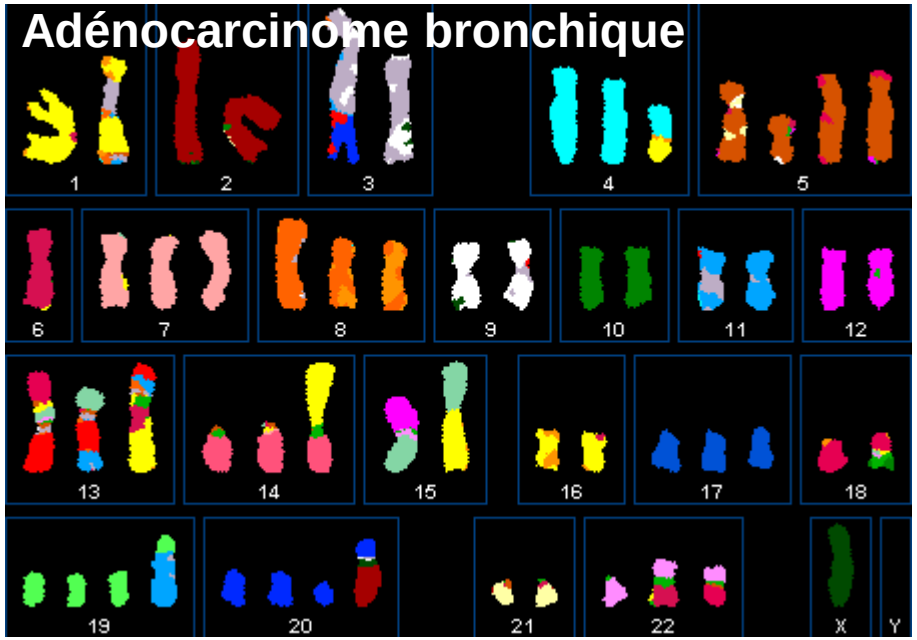
catastrophe sanitaire: tabac +++

nette augmentation de l'incidence chez les femmes

⇒ Aux USA: 1ère cause de mortalité par cancer avant cancer du sein

Caryotype complexe +++

Multiples anomalies de nombre et de structures



CARCINOMES BRONCHIQUES

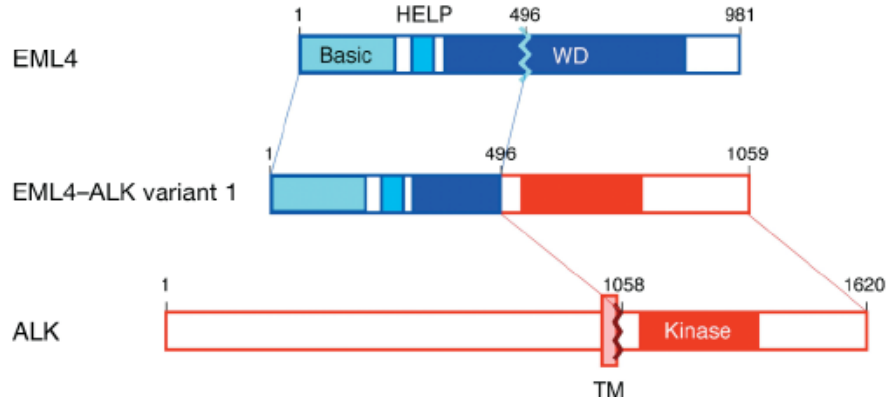
Identification of the transforming *EML4–ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer

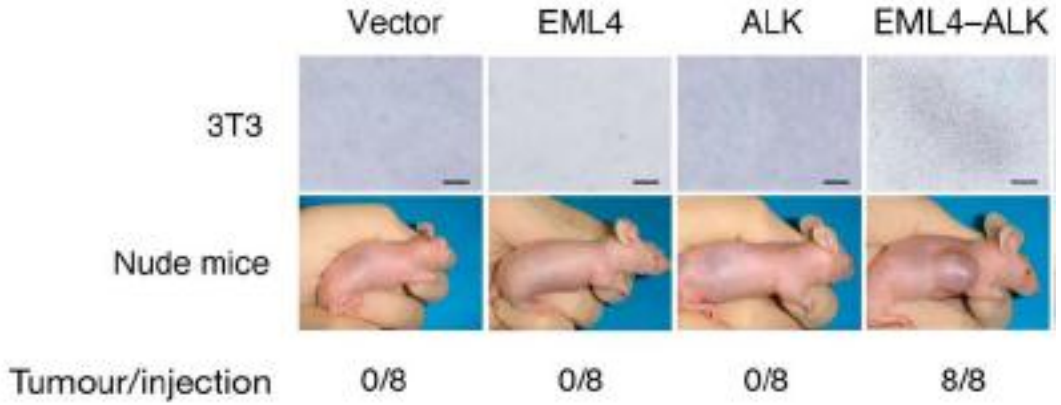
Vol 448|2 August 2007|



Séquence identifiée:

```
MDGFAGSLDDSISAASTSDVQDRLSALESRVQQQEDEITVLKAALADVLRRLAISEDHVA   60
SVKKSVSSKGQPSPRAVIPMSCITNGSGANRKPSHTSAVSIAGKETLSSAAKSGTEKKKE  120
KPQGQREKKEESHSNDQSPQIRASPSPQPSSQPLQIHRQTPESKNATPTKSIKRPSPAEK  180
SHNSWENSDDSRNKLSKIPSTPKLIPKVTKTADKHKDVIINQEGEYIKMFMRGRPITMFI  240
PSDVDNYDDIRTELPPEKLKLEWAYGYRGKDCRANVYLLPTGEIVYFIASVVVLFNYEER  300
TQRHYLGHTDCVKCLAIHPDKIRIATGQIAGVDKDGRPLQPHVRVWDSVTLSTLQIIGLG  360
TFERGVGCLDFSKADSGVHLCVIDDSNEHMLTVWDWQKKAKGAEIKTTNEVVLAVEFHPT  420
DANTIITCGKSHIFFWTWSGNSLTRKQGIFGKYEKPKFVQCLAFLGNGDVLTGDSGGVML  480
IWSKTTVEPTPGKGPKVYRRKHQELQAMQMELQSPEYKLSKLRTSTIMTDYNPNYCFAGK  540
TSSISDLKEVPRKNITLIRGLGHGAFGEVYEGQVSGMPNDPSPLQVAVKTLPEVCSEQDE  600
LDFLMEALIISKFNHQNIVRCIGVSLQSLPRFILLELMAGGDLKSFLRETRPRPSQPSSL  660
AMLDLLHVARDIACGCQYLEENHFIHRDIAARNCLLTCPGPGRVAKIGDFGMARDIYRAS  720
YYRKGGCAMLPVKWMPPEAFMEGIFTSKTDTWSFGVLLWEIFSLGYMPYPSKSNQEVLEF  780
VTSGGRMDPPKNCPGPVYRIMTQCWQHQPEDRPNFAIILERIEYCTQDPDVINTALPIEY  840
GPLVEEEEKVPVRPKDPEGVPPLLVSQQAKREEERSPAAPPPLPTTSSGKAAKKPTAAEV  900
SVRVPRGPAVEGGHVNMAFSQSNPPSELHRVHGSRNKPTSLWNPTYGSWFTEKPTKKNNP  960
IAKKEPHERGNLGLEGSCTVPPNVATGRLPGASLLLEPSSLTANMKEVPLFRLRHFPCGN 1,020
VNYGYQQQGLPLEAATAPGAGHYEDTILKSKNSMNQPGP                       1,059
```



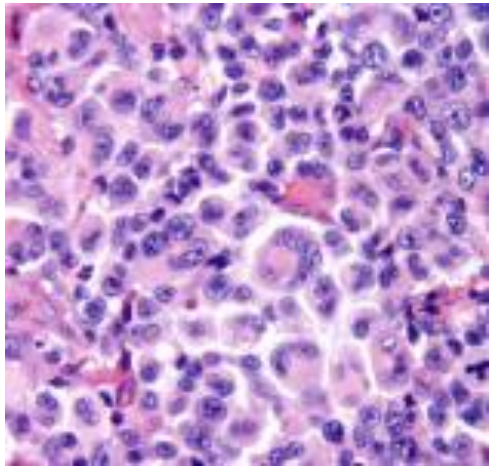


Isolation d'un transcrit de fusion ***EML4/ALK*** fusionnant la partie N terminale de *EML4* avec la région intra-cellulaire de *ALK* (act. tyrosine kinase)

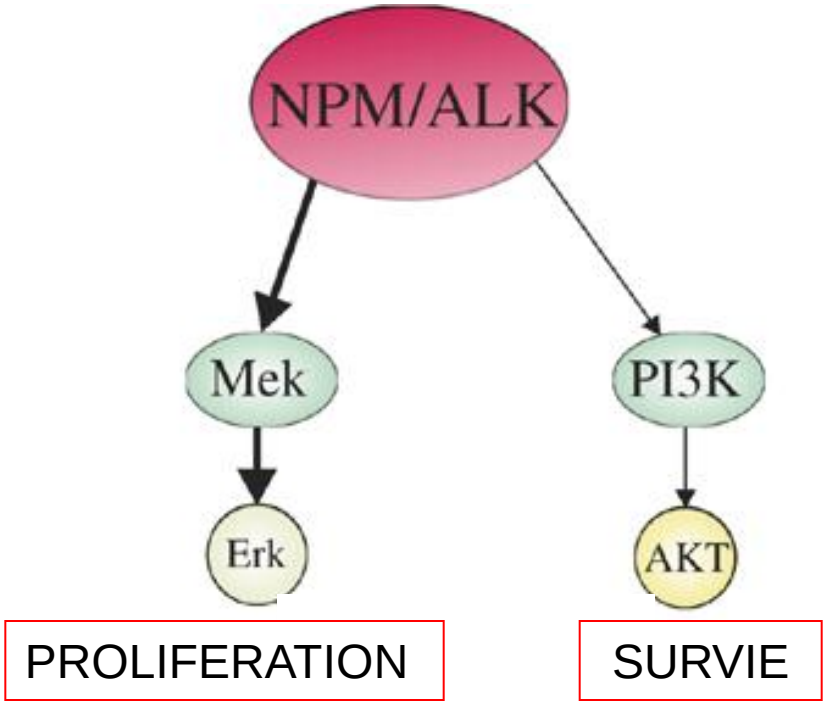
Identification dans 5 cas sur 75 cas supplémentaires analysés (~7%)

t(2;5)(p23;q35)
Fusion:
NPM/ALK





ALK (2p23): gène remanié dans les lymhomes anaplasiques à grandes cellules



Translocation identifiée également dans certains neuroblastomes, tumeurs myofibroblastiques inflammatoires,

Carcinome bronchopulmonaire avec translocation ALK

- 5 (2-7)% des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules
- Patient jeune
- Plutôt non fumeur
- Plutôt adénocarcinome, non épidermoïde

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 28, 2010 VOL. 363 NO. 18

Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer

Eunice L. Kwak, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Benjamin Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Robert G. Maki, M.D., Ph.D., Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Bruce J. Dezube, M.D., Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Daniel B. Costa, M.D., Ph.D., Marileila Varella-Garcia, Ph.D., Woo-Ho Kim, M.D., Thomas J. Lynch, M.D., Panos Fidias, M.D., Hannah Stubbs, M.S., Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D., Lecia V. Sequist, M.D., M.P.H., WeiWei Tan, Ph.D., Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Mari Mino-Kenudson, M.D., Greg C. Wei, Ph.D., S. Martin Shreeve, M.D., Ph.D., Mark J. Ratain, M.D., Jeffrey Settleman, Ph.D., James G. Christensen, Ph.D., Daniel A. Haber, M.D., Ph.D., Keith Wilner, Ph.D., Ravi Salgia, M.D., Ph.D., Geoffrey I. Shapiro, M.D., Ph.D., Jeffrey W. Clark, M.D., and A. John Iafrate, M.D., Ph.D.

Crizotinib
Inhibiteur de tyrosine kinase oral
Compétitif de ALK et MET
Phase I
82 patients avec réarrangements de ALK

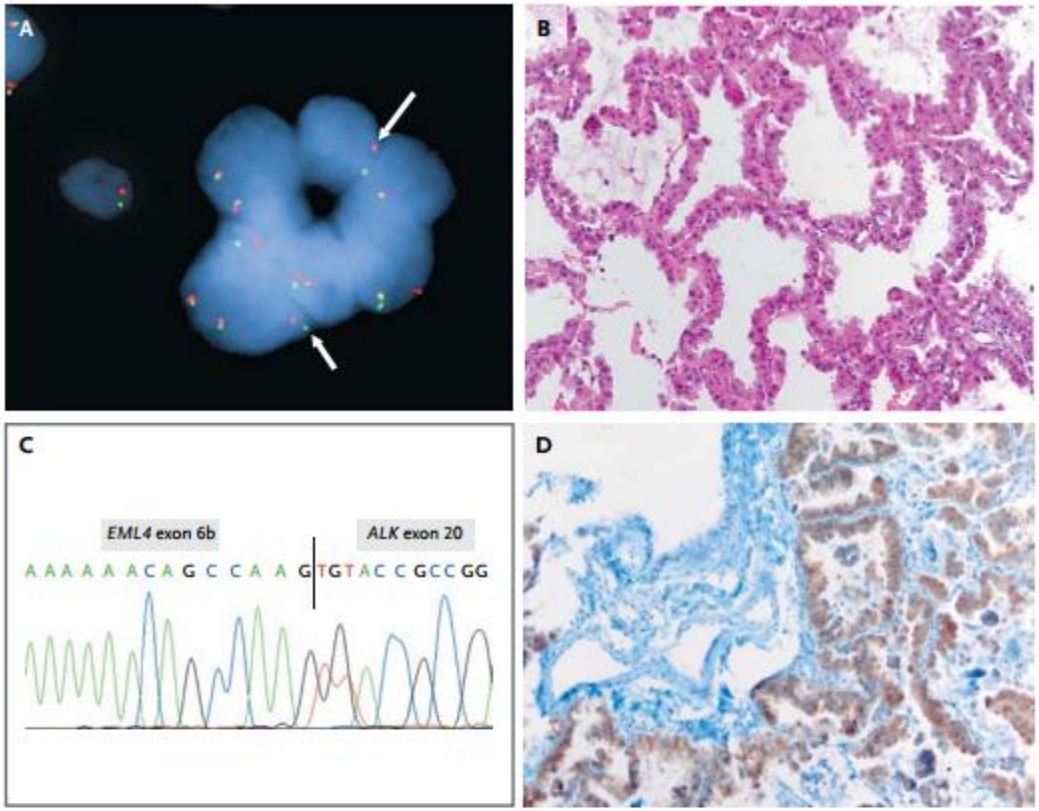
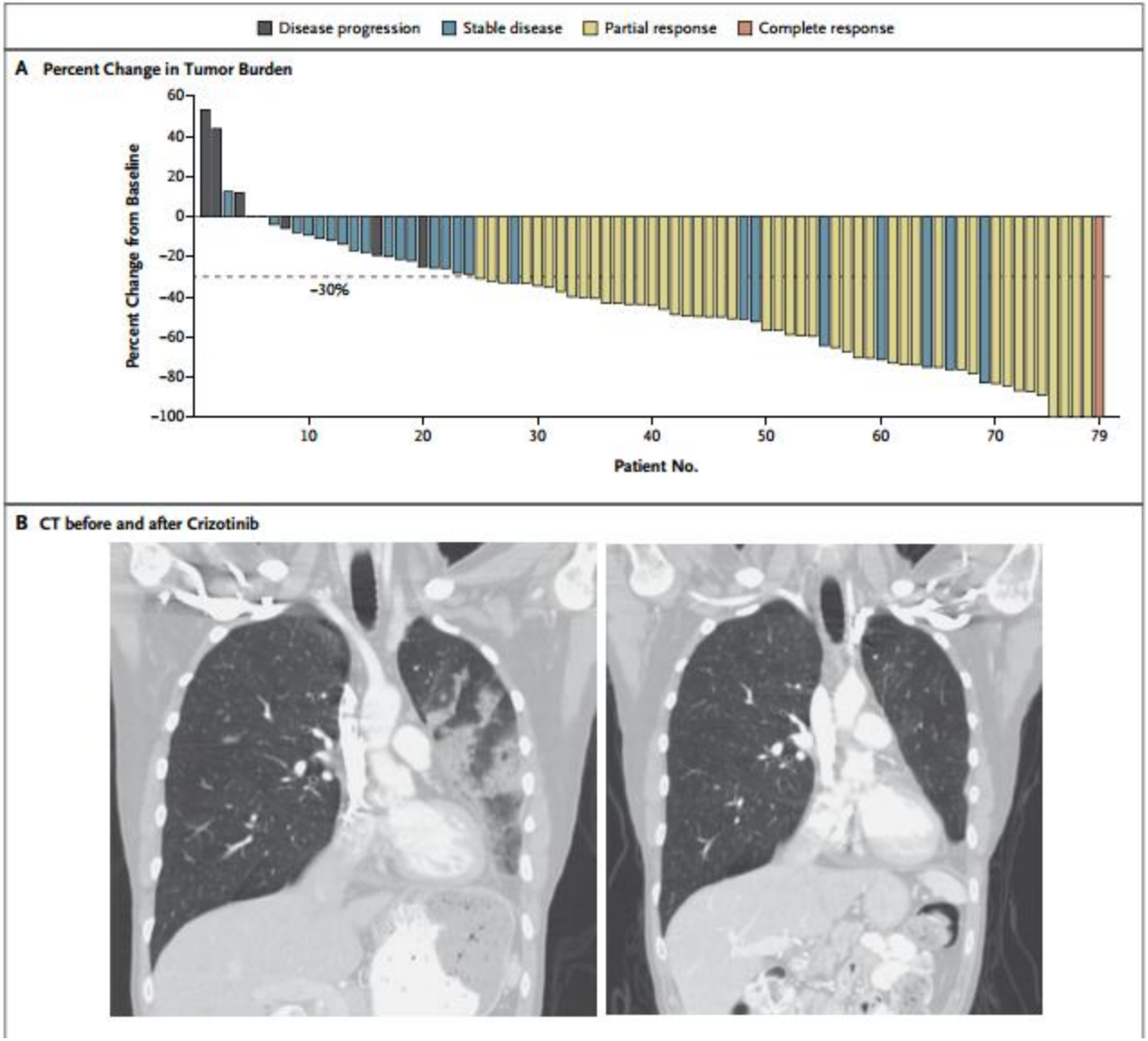


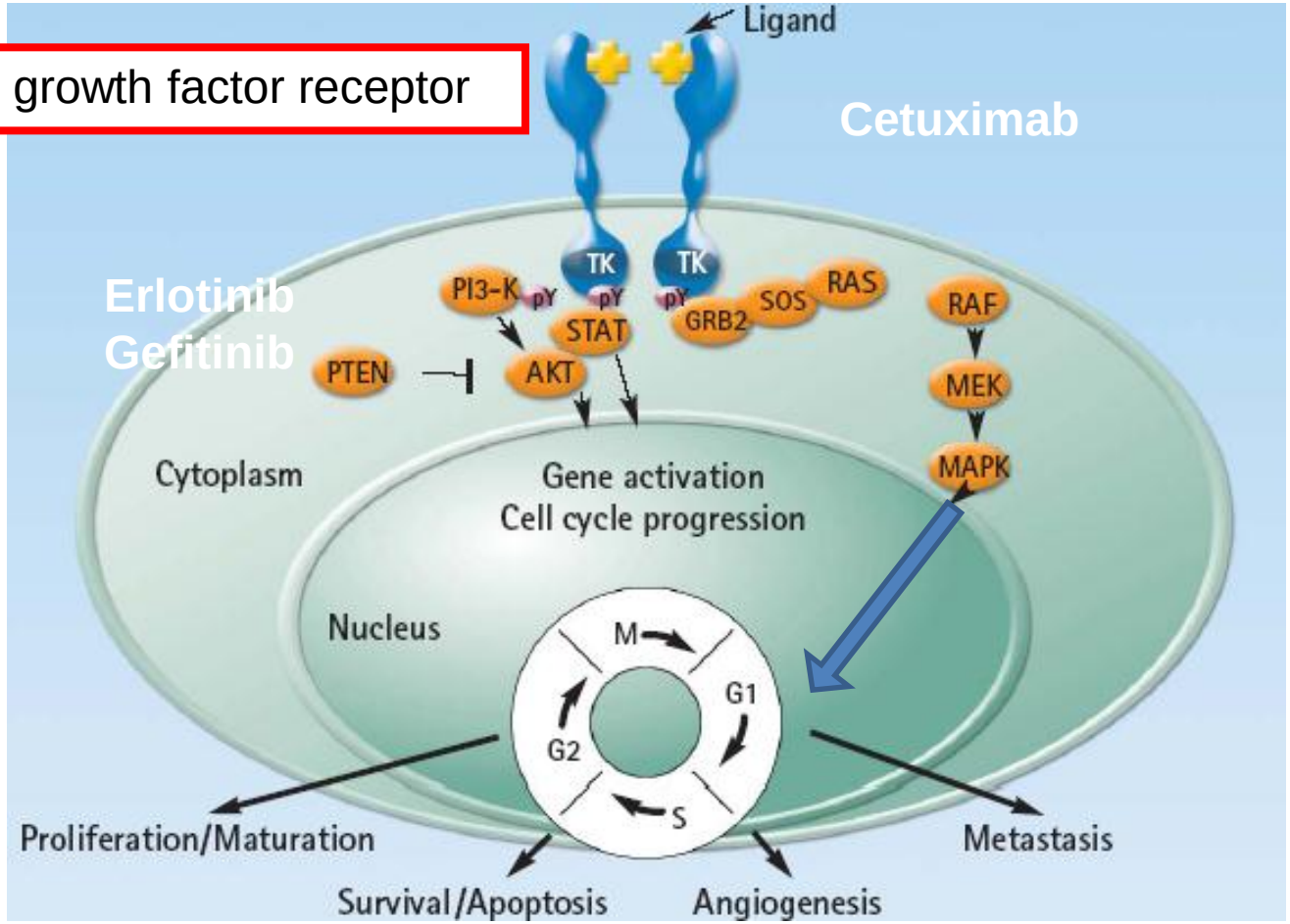
Figure 1. Diagnosis of an *EML4-ALK*–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer in a Single Representative Patient.

Panel A shows the results of a break-apart fluorescence in situ hybridization assay of tumor cells from a patient with rearrangement of the gene encoding anaplastic lymphoma kinase (*ALK*). The green probe hybridizes to the region immediately 5′ to *ALK*, and the red probe to the 3′ region. The separation of red and green probe signals (arrows) indicates a chromosomal rearrangement involving *ALK*. Close apposition of red and green probe signals indicates an intact wild-type copy of *ALK*. The probe that was used was the Vysis LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular). Panel B shows a light micrograph of the same tumor, revealing adenocarcinoma (hematoxylin and eosin). Panel C shows a representative sequence electropherogram of a reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction assay of *EML4-ALK*. The sequence of a junction between *EML4* exon 6b and *ALK* exon 20 is shown. Panel D shows immunohistochemical analysis of ALK protein expression in tumor cells (brown) but not in adjacent normal bronchial epithelium (diaminobenzidine).


Disease progression
Stable disease
Partial response
Complete response
A Percent Change in Tumor Burden
Percent Change from Baseline
60
40
20
0
−20
−40
−60
−80
−100
−30%
10
20
30
40
50
60
70
79
Patient No.
B CT before and after Crizotinib

Le REGF, une cible idéale

Epidermal growth factor receptor



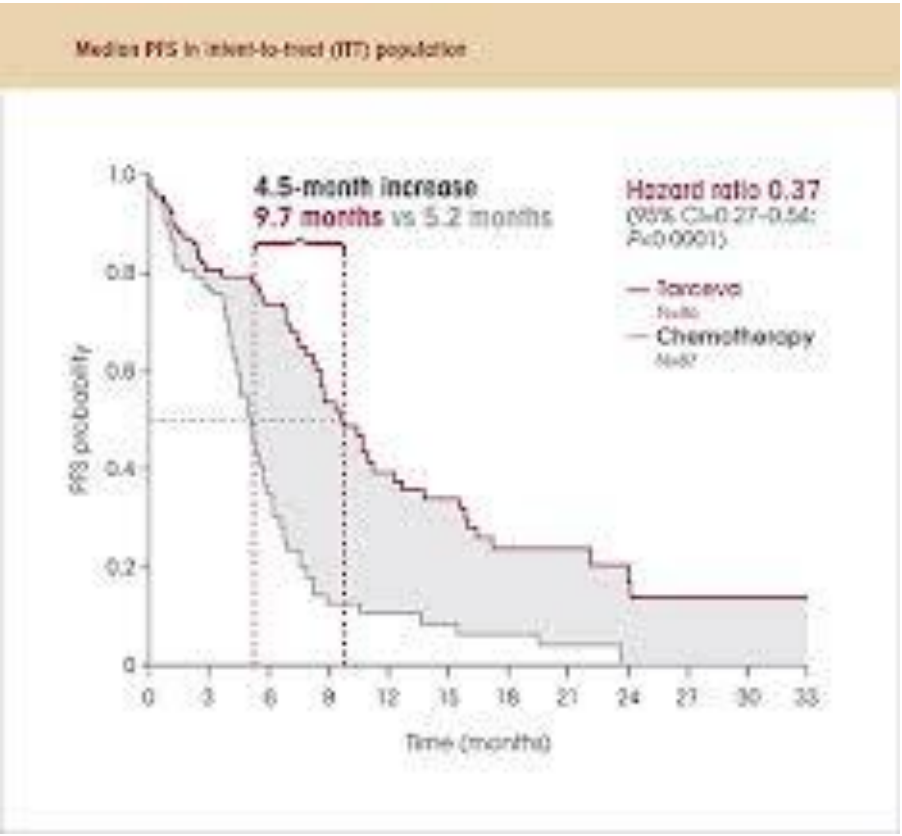
MAPK = mitogen-activated protein kinase; PI3-K = phosphatidyl-inositol-3-kinase; STAT = signal transducers and activators of trancription

Baselga. Eur J Cancer 2001;37(Suppl. 4):S16–S22.

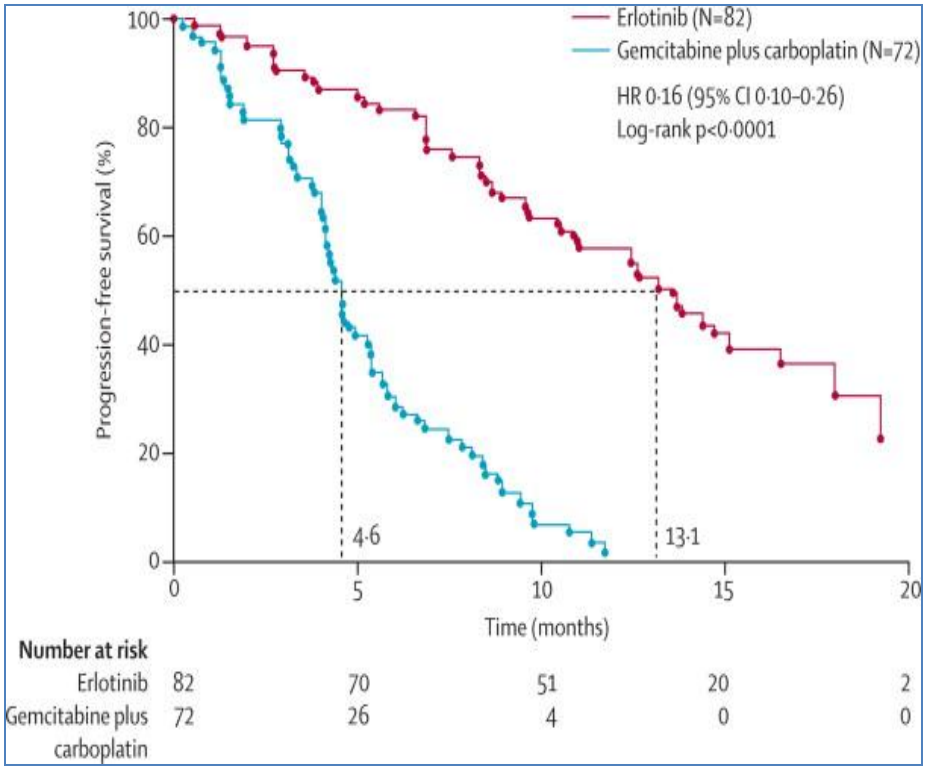
Mutations du REGF et CBPNPC

- Mutations somatiques de REGF (7p12)
- Mutations conférant un gain dans la carcinogénèse bronchique réparties de manière non aléatoire
- Principalement au sein des exons 18 à 21; les deux plus fréquentes: del exon 19 et mutation ponctuelle exon 21.
- Région qui correspond au domaine protéique qui porte l'activité tyrosine kinase
- Prévalence: 10-15% populations caucasiennes, 30-50% populations asiatiques

Essais de phase III randomisés testant l'erlotinib (ITK ciblant l'EGFR) en première ligne métastatique dans les CBPNPC avec mutation activtrice de l'EGFR.

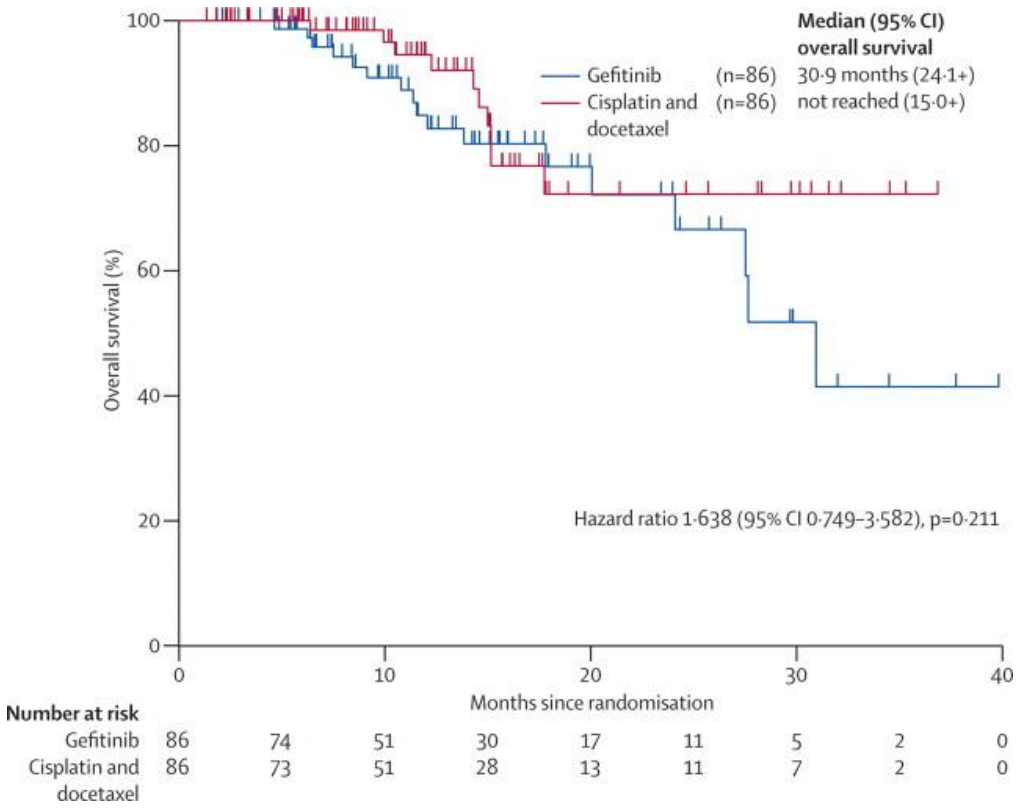


Essai EURTAC



Essai OPTIMAL

Essai phase III randomisé testant en première ligne métastatique des CBPNPC avec mutation activatrive de l'EGFR, le gefitinib – ITK anti EGFR) versus chimiothérapie classique



Amplification HER2 et cancer du sein

Epidémiologie des cancers du sein

Premier cancer de la femme :

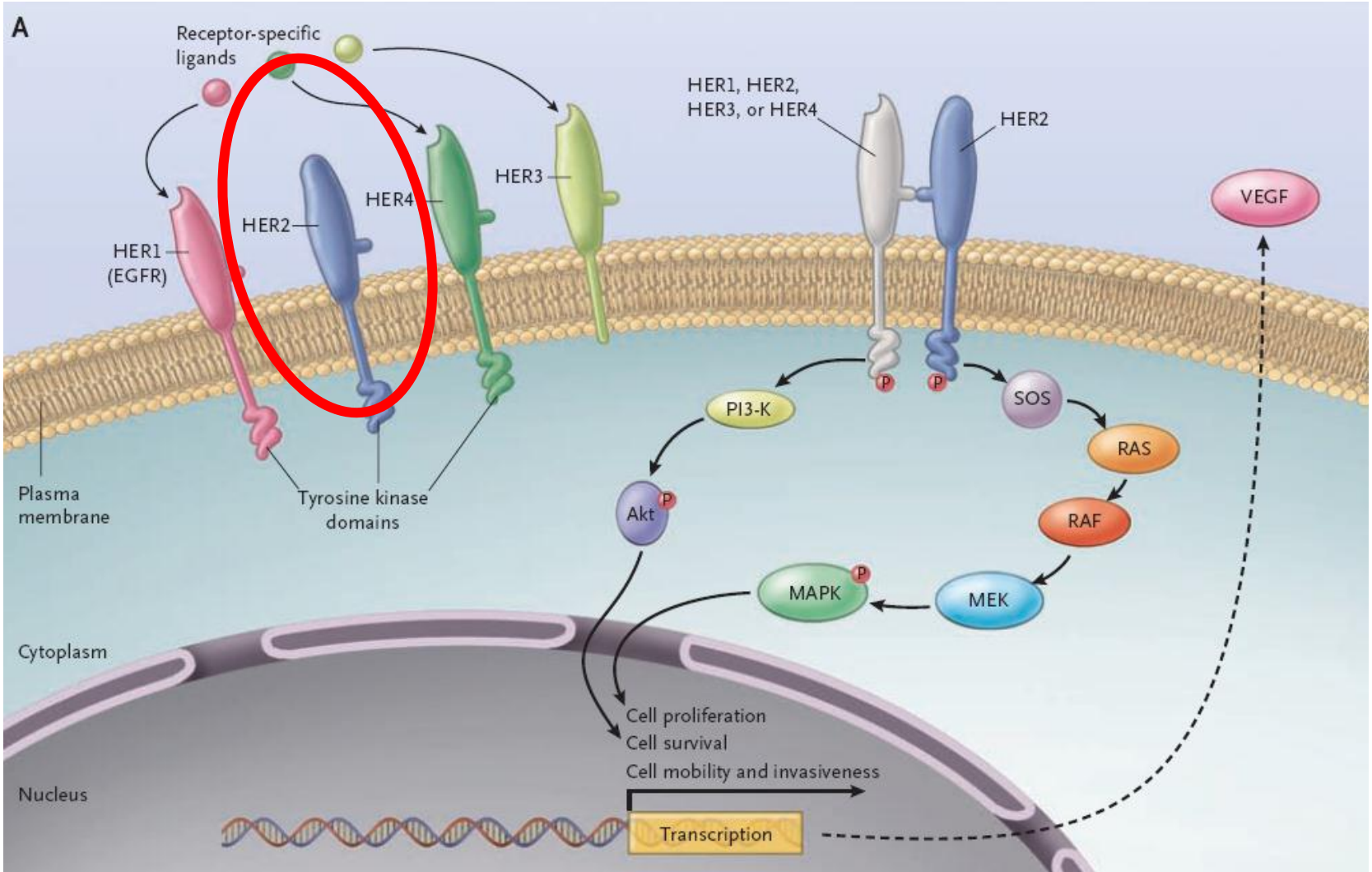
- 41.000 nouveaux cas en France en 2000 – 1 million dans le monde
- 36% des cancers féminins
- incidence qui augmente de 2.4% / an depuis 20 ans
- 11.600 décès/ an en France – 412 000 dans le monde
- 20% de la mortalité par cancer

Problème de santé public

Récepteur HER2 et cancer du sein

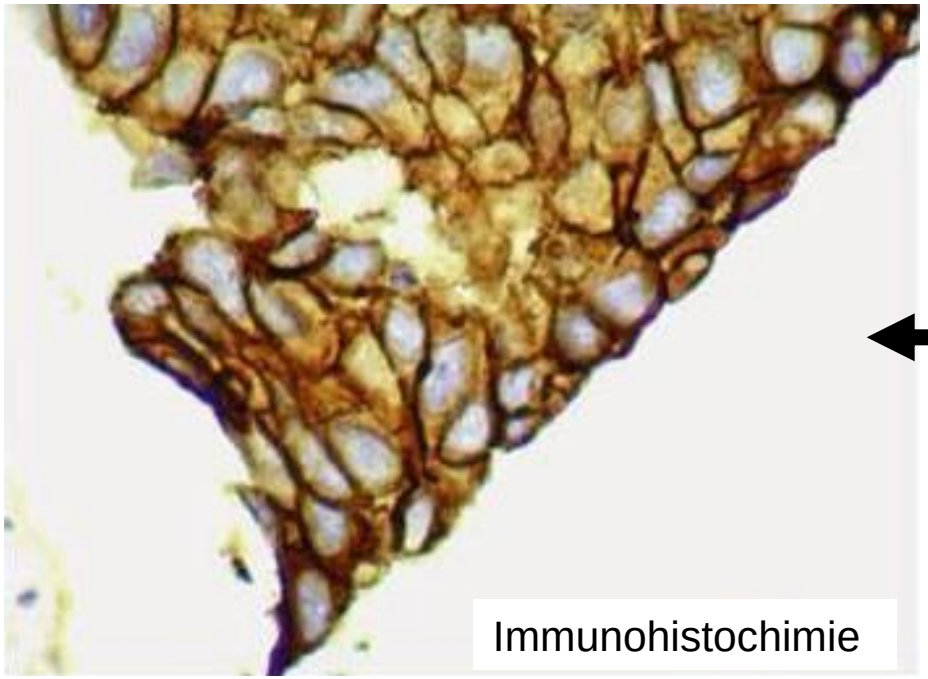
HER2:

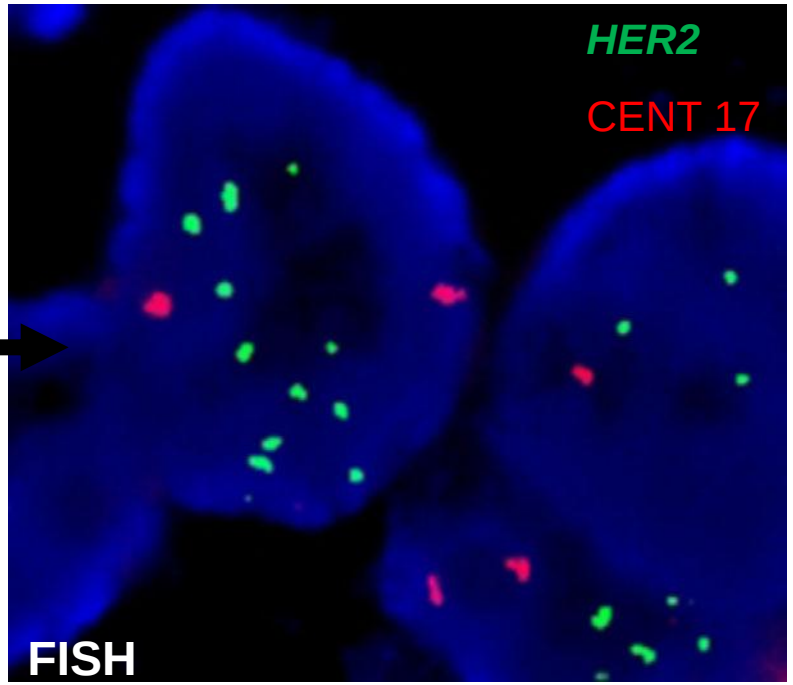
récepteur de la famille des récepteurs au facteur de croissance épidermique (activité tyrosine kinase).



Récepteur HER2 et cancer du sein

15-20% des cancers du sein surexpriment le recepteur HER2

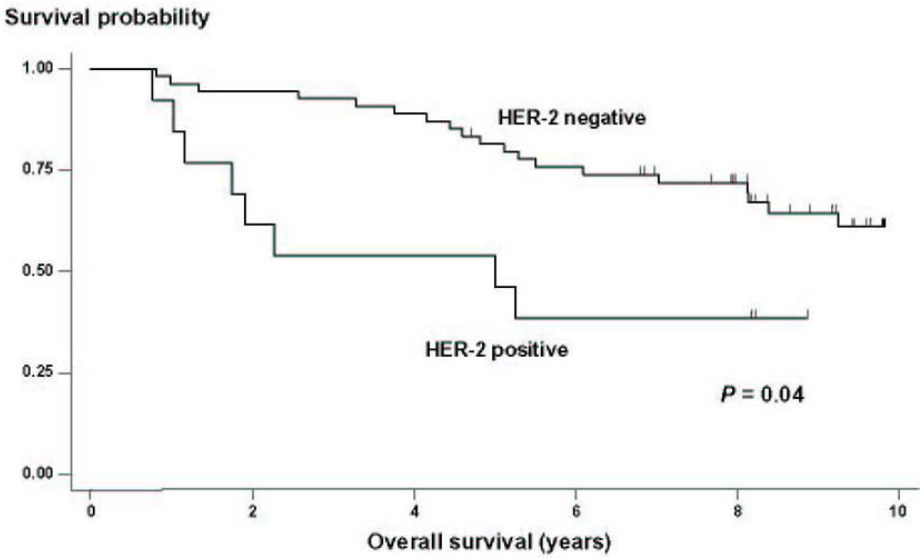




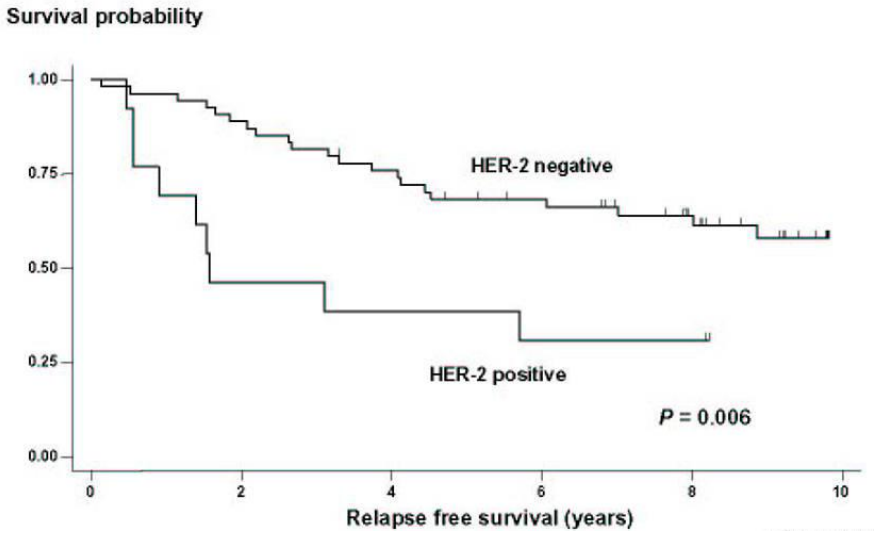
La **surexpression** de *HER2* dans les cancers du sein est lié à une **amplification** du gène (augmentation du nombre de copies)

Récepteur HER2 et cancer du sein: rôle pronostique

Survie globale

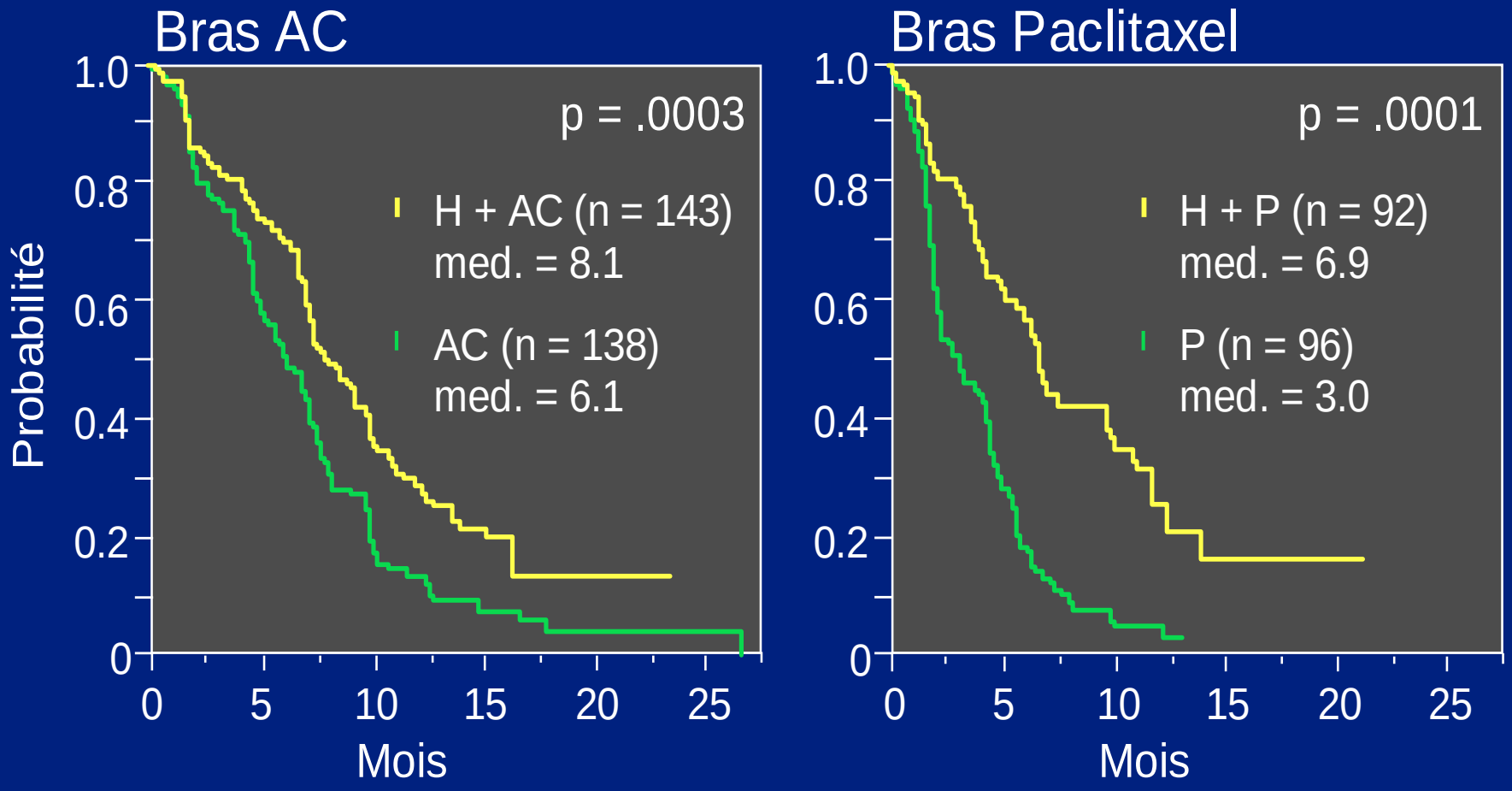


Survie sans récidive

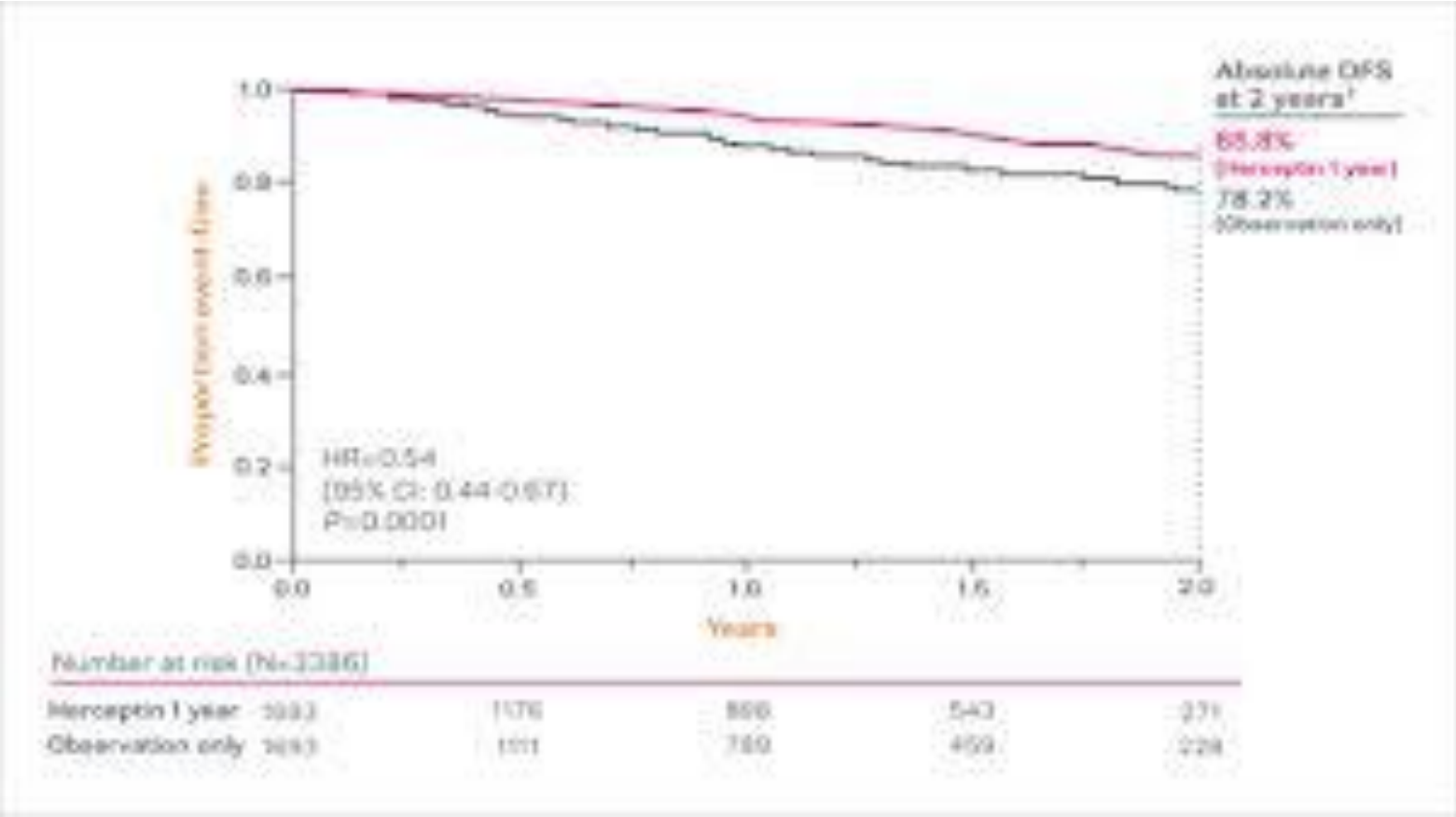


Cancer du sein métastatique HER 2 +++
Etude comparative H0648g

Temps jusqu'à progression



Trastuzumab en adjuvant



Récepteur HER2 et cancer du sein: rôle prédictif

Trastuzumab (Ac monoclonal anti Her2)

Hormonothérapie	**La positivité de HER2 peut signifier une résistance au Tamoxifène** **sensibilité antiaromatases**
Anthracyclines	**Possible (topo isomérase ?)**
CMF	**Indéterminé** **La positivité de HER2 peut signifier une résistance**
Taxanes	**Sensibilité**

Critères cliniques et histologiques utilisés dans la prise en charge du cancer du sein

3 Facteurs cliniques

1. Age
2. Stade tumoral
3. Statut ménopausique

7 Facteurs histologiques

1. Type histologique
2. Taille histologique
3. Grade histologique
4. Statut ganglionnaire
5. Emboles vasculaires
6. Récepteurs hormonaux (oestrogènes, progestérone)
7. Her2

Conclusion

- **MECANISMES: MUTATION, AMPLIFICATION, TRANSLOCATION**

- **GENES DE FUSION: PROBABLE ROLE CLE DANS LA TUMORIGENESE DES CARCINOMES**

- **NOMBREUSES APPLICATIONS PRESENTES ET FUTURES EN CANCEROLOGIE CLINIQUE**

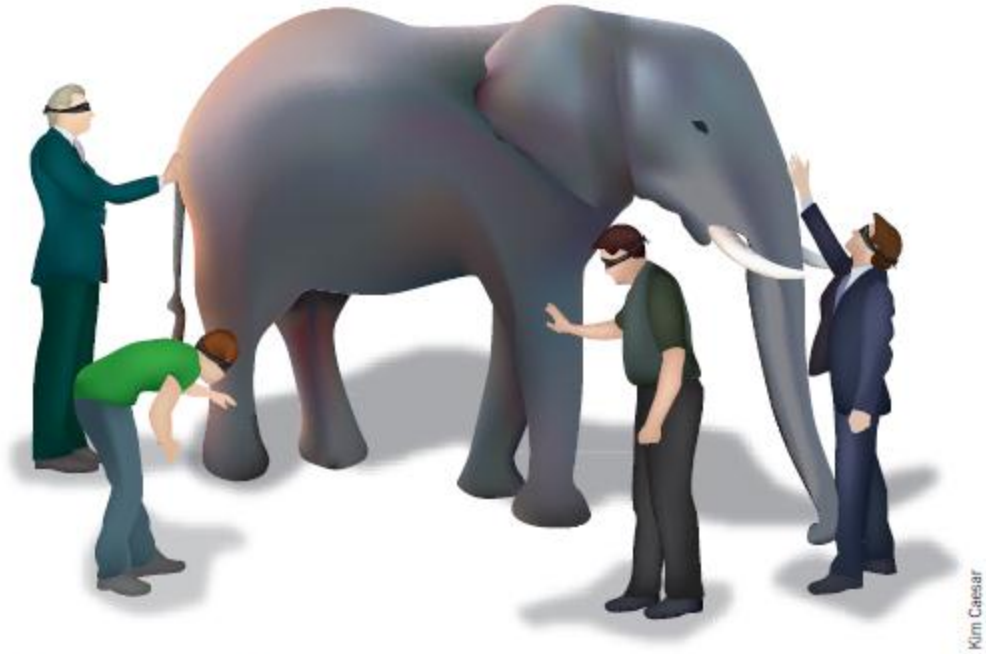
© 2008 Nature Publishing Group http://www.nature.com/naturegenetics

Molecular screening for new fusion genes in cancer

Sverre Heim & Felix Mitelman

Gene fusions arising from translocations make an important contribution to the development of cancer. A new study uses high-throughput sequencing to characterize such fusions at an unprecedented level of resolution.

On page 722 of this issue, Peter Campbell and colleagues[1] present a technically sophisticated study in which they use genome-wide massively parallel paired-end sequencing[2,3] to identify somatically acquired rearrangements in cancer. Comparing the germline as well as tumor cell line genomes from two individuals with lung cancer to the reference human genome, they characterized more than 300 germline structural variants and 103 somatic rearrangements to a base-pair level of resolution. Many of the somatic rearrangements were from amplicons, although changes outside these regions were also observed. Particularly fascinating were the findings of some rearrangements leading to abnormal transcripts, including two from internal tandem duplications and two fusion transcripts created by interchromosomal rearrangements. A simultaneous analysis also based on examination of genomic tumor DNA has recently been published by Chen *et al.*[4], and similar findings were very recently presented in a study of breast cancer by Ruan *et al.*[5] using a cDNA approach. It seems, therefore, that new gene fusions—how cancer-specific and prevalent they are remains



Kim Caesar

Figure 1 The wise but blindfolded men could not agree on a description of the elephant's phenotype. Unless unbiased screening methods at several levels of resolution are used in our search for the important genomic changes of cancer cells, our extrapolations and model building are likely to be equally fallacious.