

Traitements personnalisés des cancers

Personalized cancer treatments

S. Mourah*, E. Lesteven*, C. Lebbé**, G. Milano***

RÉSUMÉ

L'identification des altérations moléculaires activatrices des voies de signalisation dans les cancers a permis de modifier leur "paysage thérapeutique" grâce au récent avènement de thérapies ciblées innovantes. Ainsi, la caractérisation moléculaire de la tumeur est devenue un outil clé qui conditionne la prescription de ces molécules, permettant un accès optimal et personnalisé à ces thérapies innovantes. Cependant, l'identification de nouveaux biomarqueurs associés à l'émergence de résistances à ces thérapies démontre la nécessité d'intégrer l'ensemble de ces paramètres dans la prise en charge des cancers, qui constitue l'enjeu majeur de ces prochaines années.

Mots-clés : Cancers – Altérations moléculaires – Thérapies innovantes personnalisées

SUMMARY

Deciphering and identifying activating molecular alterations of signaling pathways in cancers have modified their therapeutic landscape with the recent advent of innovative targeted therapies. Thus, tumor molecular characterization has become a key tool conditioning the prescription of these molecules and giving an optimal and personalized access to these new therapies. However, the identification of new biomarkers associated to the emergence of resistance demonstrates the need to integrate all these parameters in cancers' care, which is the major challenge for the coming years.

Keywords: Cancers – Molecular alterations – Personalized innovative therapies

Des progrès récents et convergents rendent désormais possible la notion, longtemps théorique, de traitement personnalisé du cancer. Ces progrès sont issus de domaines complémentaires tels que la connaissance des mécanismes de la cancérogenèse, l'application de traitements ciblés sur les éléments moléculaires moteurs de la progression tumorale et la mise à disposition généralisée sur le territoire des plateformes analytiques visant à identifier les caractéristiques génomiques tumorales et à donner au prescripteur une information qui éclaire son choix thérapeutique pour un patient donné. Nous avons choisi 3 exemples particulièrement démonstratifs de cette pratique de la prescription personnalisée avec les cancers du poumon, les mélanomes malins et les hémopathies malignes tant ces 3 catégories de pathologies tumorales concrétisent à elles seules les progrès considérables accomplis récemment dans ce domaine du traitement médical du cancer à la carte.

Cancer du poumon

Le cancer du poumon représente la principale pathologie tumorale à mortalité élevée (1). Les 10 dernières

années ont vu l'émergence de l'histologie (cancers épidermoïdes versus non épidermoïdes) comme un facteur déterminant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon. Mais, surtout, une proportion importante de patients ont désormais des tumeurs porteuses d'anomalies moléculaires accessibles à un ciblage thérapeutique (mutations, gènes de fusion). Actuellement, la majorité de ces cibles visées par le traitement personnalisé appartient à la catégorie des adénocarcinomes pulmonaires.

Le ciblage principal des cancers du poumon concerne les mutations du récepteur à l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR). Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) erlotinib et géfitinib, basés sur la présence des mutations activatrices de l'EGFR, ont été les premiers à ouvrir le feu de la thérapie ciblée du cancer du poumon, dès le début des années 2000 (2). Par la suite, bénéficiant d'un développement accéléré, l'inhibiteur de la kinase ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), le crizotinib, est arrivé dans la sphère des traitements personnalisés du cancer du poumon porteur de la translocation ALK. À noter que la prévalence de ces mutations est relativement faible, avec 10 à 20 % des patients concernés par les mutations activatrices de l'EGFR et une réponse attendue aux ITK de l'ordre 60 à 80 % (3). Pour le crizotinib, les pourcentages de réponse sur

© La Lettre
du Pharmacologue
• 2015;29(2):54-8.

* Université Paris-Diderot,
Sorbonne Paris Cité;
Inserm UMR-S 976;
laboratoire
de pharmacologie
biologique, hôpital
Saint-Louis, Paris.

** Université Paris-Diderot,
Sorbonne Paris Cité;
Inserm UMR-S 976;
département
de dermatologie,
hôpital Saint-Louis, Paris.

*** Laboratoire
d'oncopharmacologie,
centre Antoine-
Lacassagne, EA 3836,
université de Nice.

l'anomalie ALK se situent entre 50 et 60 % et ne concernent que 5 à 7 % des patients atteints d'un cancer du poumon non anaplasique à petites cellules (3). Une nouvelle génération d'ITK ciblant ALK, dont le crétinib et l'alectinib, a fait son apparition récemment. Ces médicaments permettent d'obtenir une nouvelle phase d'efficacité thérapeutique dans des cas de résistance au crizotinib (4). Des travaux sont en cours afin d'identifier les marqueurs prédictifs de résistance au crizotinib, les candidats sont nombreux (facteurs de

croissance, kinases, protéines adaptatrices, facteurs de transcription) [4], mais aucun n'émerge notablement au regard d'études cliniques de grande échelle.

Au-delà du ciblage des principales kinases EGFR et ALK, la prise en charge du cancer du poumon connaît actuellement une révolution thérapeutique avec l'émergence de la réactivation de l'immunothérapie antitumorale en visant les protéines de la famille *check-point* (5). Un des défis majeurs de la conduite actuelle de cette immunothérapie moderne est de pouvoir sélectionner les patients répondeurs (6). Il n'y a encore rien de concret à proposer, mais les pistes explorées touchent non seulement les marqueurs signant l'antigénicité et l'immunogénicité de la tumeur, mais aussi les facteurs caractérisant l'environnement tumoral.

En France, l'Institut national du cancer (INCa) joue un rôle prépondérant dans la mise à disposition de ces tests moléculaires à application thérapeutique personnalisée au plus grand nombre de patients possible, et les tumeurs abordées dans cet article en sont une bonne illustration (programme Biomarqueurs émergents mené par l'INCa). Le territoire français est ainsi maillé par une série de plateformes régionales de biologie moléculaire ayant pour vocation de produire, avec la meilleure qualité analytique possible et dans des délais de rendu optimisés, les résultats des tests moléculaires ouvrant la voie à une prise en charge thérapeutique personnalisée des patients. Les anomalies moléculaires visées pour le cancer du poumon et donnant lieu à un traitement adapté concernent les exons 18, 19, 20 et 21 de l'EGFR pour les ITK erlotinib et géfitinib et les exons 23-25 pour le ciblage de l'ALK.

L'aspect analytique n'est pas à négliger dans la pratique de la médecine personnalisée, et cette considération est particulièrement vraie pour le cancer du poumon. L'analyse est à considérer avec l'outil analytique lui-même, mais également avec le matériel biologique sur lequel cette analyse s'applique. Pour la pratique de l'analyse elle-même, on évolue actuellement d'une base solide de techniques conventionnelles de génotypage moléculaire à test unique (pyroséquençage) vers une prise en compte globale des anomalies moléculaires connues sous forme d'analyses génomiques multiples en ayant recours, si nécessaire, aux techniques de séquençage à haut débit, dont le champ d'utilisation précis reste toutefois à définir.

Pour le génotypage moléculaire au sens strict, 2 types d'équipement sont globalement à disposition : d'une part, la méthode de couplage PCR-MassArray® de Agena Bioscience (génotypage à haut débit) et, d'autre part, les plateformes Snapshot®. Le **tableau** décrit la liste des dizaines de mutations analysées simultanément

Tableau. Gènes de la LungCarta®.

Gènes	Mutations détectées avec la LungCarta®
AKT1	E17K
ALK	C1156Y, L1196M
BRAF	D594G/V, G469S/E/A/V, L597Q/V, V600E/K/M
DDR2	C580Y, D125Y, G253C, G505S, G774E/V, I120M, I638F, L239R, L63V, T765P
EGFR	R108K, T263P, A289V, G598V, E709K/H, E709A/G/V, G719S/C/A/D, M766_A767insAI, D761Y/N, S768I, R776C/H, V769_D770insASV, V769_D770insCV, D770_N771>AGG/V769_D770insASV/V769, D770insASV, D770_N771insG, N771_P772>SVDNR, P772_H773insV, H773>NPY, H773_V774insNPH/PH/H, V774L, V774_C775insHV, T790M, L858R/M, L861Q, E746_T751del, E746_A750del, E746_T751del, S752D, L747_E749del, L747_T750del, L747_T751del, L747_S752del, P753S, A750P, T751A, T751P, T751I, S752I/F, S752_I759del, L747_Q ins, E746_T751 del, I ins (combined), E746_A750del, T751A (combined), L747_E749del, A750P (combined), P ins (combined), Q ins (combined), T854A
EPHA3	A435S, D446Y, S449F, D806N, G187R, G518L, K761N, G766E, M269I, N379K, N85S, S229Y, T166N, T393K, T37K, W250R
EPHA5	D493Y, G582E, M1034I, N1032S, R1007Q, S566Y, S810I, T856I
ERBB2	M774_A775insAYVM, A775_G776insAYVM
FGFR4	P672T, H192fs*19
JAK2	L609S, P503L, R1122P, Y931C
KRAS	G12S/N/F/R/A/C/D, G13C/S/A/V/D, Q61L/R/P/H/E/K
MAP2K1	D67N, K57N, Q56P
STK11	A347fs*13, A43_L50del6, D327fs*10, E120*, E165*, E223*, E70*, E70fs*26, F354L, G163C, G188fs*99, G196V, G56fs*4, G56W, G91L, H174R, I26fs*25, K191*, K78E, L285Q, L50_D53del4, M51fs*14, P179L, Q123R, Q137*, Q159*, Q170*, Q220*, Q37L, R426W, R86G, V197fs*69, V236fs*30, Y272Y
MET	N375S, 982_1028del47
NOTCH1	H2276fs*79, D1643H, R2328W, T1997M, V1672I, V2444fs*35
NRAS	Q61E/K/H/L/R/P
NRF2	D29H, D77N/A, E79Q/K/G, G31A, G81D, R34Q
NTRK1	Q80*, R119H, S326R
NTRK2	Q666R, C45F, G261R, L138F, L670M, L755L
NTRK3	I769N, L152I, L248M, L270M, L336Q, S184C, T283K, V307L, R271F
PIK3CA	E542Q/K, E545Q/K, H1047Y/R/L
PTCH1	R1308G, R682L, S1326fs*46
PTEN	R233*
PTPN11	E76V
PTPRD	S1703R, T337A, V483E
TP53	G245C/S, G245D/V, R158C/G/L/P, R175L/H, R248G/L/Q/W, R249S/W/M, R273C/H/L/P, R282G/W, V157F, Y163C, Y220C

sur un échantillon tumoral unique grâce à la méthode Agena. La mise en œuvre de cette méthode est aisée et permet de disposer sur un seul échantillon d'un large éventail de mutations régulièrement remis à jour grâce à la mise à disposition d'un kit. L'inconvénient est de dépendre du kit et de devoir faire un investissement de départ non négligeable. Un autre regard sur l'analyse concerne aussi le matériel biologique. Ainsi, le cancer du poumon est d'approche délicate pour recueillir un échantillon tumoral par biopsie et n'échappe pas à la problématique de l'hétérogénéité intratumorale débattue par ailleurs. Une perspective d'amélioration se fait jour à travers le recours aux biopsies dites "liquides". Il s'agit en pratique d'avoir accès à un simple échantillon d'ADN tumoral isolé sur un prélèvement sanguin. Un travail récent de J.Y. Douillard et al. (7) sur ce thème est exemplaire. Les auteurs ont comparé, sur une base d'un millier de patients présélectionnés, l'analyse des mutations de l'EGFR pratiquée classiquement sur la tumeur solide (délétions de l'exon 19 et mutation ponctuelle de L858R étant les plus fréquentes) et réalisée parallèlement pour le même patient sur de l'ADN tumoral extrait d'un échantillon plasmatique. Un très fort niveau de concordance, supérieur à 90 % des cas comparés (652 au total), a été observé. Les résultats ont amené les auteurs à conclure à une substitution possible plasma/tumeur pour l'analyse des mutations des cancers du poumon, la préférence étant toutefois laissée à l'exploration tumorale si elle est disponible. Il n'est pas impossible que les autorités de santé françaises suivent ces conclusions en proposant une modification d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Au total, la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon évolue de manière spectaculaire grâce au développement de traitements efficaces et personnalisés. Cette personnalisation est réalisable en routine, et les plateformes de biologie moléculaire INCa sont d'une aide précieuse.

Mélanomes

Altérations génétiques dans les mélanomes et développements thérapeutiques

Le mélanome métastatique est une affection de pronostic redoutable, hautement résistante aux traitements conventionnels. La récente découverte d'altérations génétiques récurrentes dans les mélanomes a permis une classification moléculaire de ces tumeurs en sous-groupes ouvrant ainsi la voie aux thérapies ciblées. La progression du mélanome implique de nombreuses altérations génétiques des principales

voies de signalisation cellulaire, notamment les voies de la *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), de l'AMP cyclique (AMPC) et celle de la cycline D1/CDK4 (figure, p. 172). Dans chacune de ces voies, plusieurs cibles thérapeutiques potentielles ont été identifiées, et des inhibiteurs spécifiques ont été développés et ont montré leur efficacité.

Dans le mélanome, la voie MAPK, qui contrôle plusieurs processus cellulaires, notamment la survie, la prolifération et la transformation tumorales (8), est activée de façon constitutive dans la majorité des tumeurs. Cette activation est généralement la conséquence d'une mutation d'une des protéines clés de cette voie : la kinase BRAF. En effet, le gène BRAF est de loin le plus fréquemment muté dans le mélanome, puisque environ 50% des mélanomes cutanés sont porteurs d'une mutation sur ce gène. La mutation la plus fréquente (92 % des mutations) se trouve dans le domaine kinase, avec une substitution de la valine en glutamate au codon 600 (V600E). La protéine mutée BRAF^{V600E} stimule de façon constitutive la voie MAPK, activant ainsi la prolifération et la survie cellulaires, essentielles à la croissance et à la progression tumorales (9-11). Cette altération a fait de BRAF^{V600} une cible thérapeutique potentielle très attractive.

Les protéines RAS (HRAS, KRAS et NRAS) sont des petites GTPases formant le lien essentiel qui relie le récepteur à tyrosine kinase (RTK) à l'activation de la voie MAPK. Après activation d'un RTK, la protéine NRAS est à son tour activée et lie des protéines effectrices telles que RAF, PI3K et phospholipase C, régulant ainsi plusieurs processus cellulaires (12). La mutation de NRAS est la deuxième en fréquence dans le mélanome, après BRAF, l'une et l'autre étant mutuellement exclusives et suffisantes pour activer la voie MAPK. C'est une mutation activatrice, située le plus souvent sur les codons 12 ou 61. La mutation de NRAS est retrouvée dans 20 % des mélanomes (13). L'inhibition spécifique de NRAS, dont la fonction GTPasique est ubiquitaire, reste encore un défi. Actuellement, la recherche clinique s'oriente vers l'inhibition des voies effectrices de NRAS, MAPK et PI3K, plutôt que vers l'inhibition spécifique de NRAS, comme les inhibiteurs de MEK (tramétinib, sélumétinib et MEK 162) évalués dans les mélanomes portant une mutation de NRAS, qui ont montré des résultats prometteurs en clinique, avec un taux de réponse proche de 20 % (14).

c-KIT est le RTK du SCF (*Stem Cell Factor*) qui joue un rôle clé dans le développement des mélanocytes et le contrôle de plusieurs voies de signalisation intracellulaire notamment, MAPK et la voie PI3K précédemment

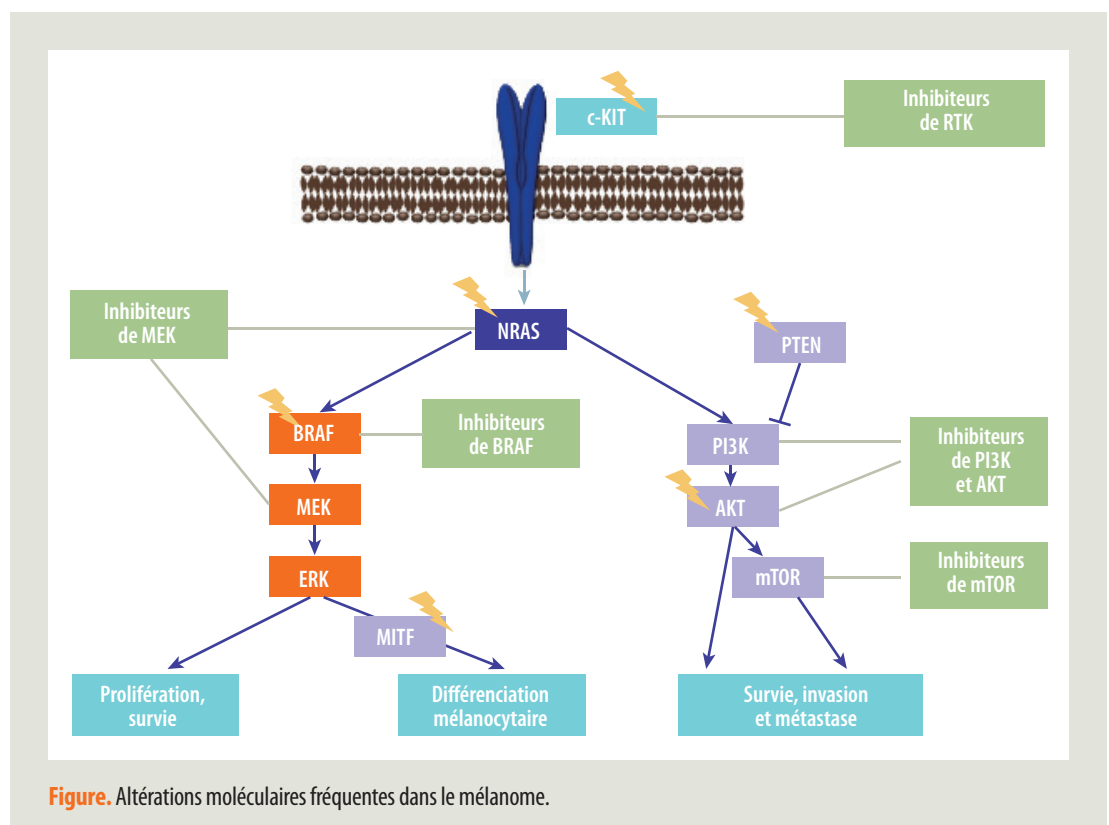
citées. Les mutations de c-KIT sont plus fréquentes dans les mélanomes muqueux, acraux et ceux survenant sur une peau chroniquement exposée au soleil (15 à 20%) [15]. Ces mélanomes mutés c-KIT peuvent être sensibles aux inhibiteurs des RTK tels que l'imatinib, le dasatinib ou le nilotinib pour lesquels l'évaluation thérapeutique est déjà bien avancée (16).

L'immunothérapie est une voie thérapeutique importante dans le mélanome. Des molécules stimulant l'immunité antitumorale ont montré leur efficacité clinique et ont permis un véritable progrès thérapeutique. En effet, l'anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) et les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) ont démontré un bénéfice en survie et ont transformé le pronostic des mélanomes de stade avancé (20% de long survivants pour l'ipilimumab [17]; taux de survie à 2 ans de 43% pour le nivolumab [18, 19]).

Toutefois, l'identification et la validation de biomarqueurs prédictifs de la réponse à ces nouveaux traitements immunomodulateurs restent un enjeu majeur. Des biomarqueurs prédictifs de la réponse aux immunothérapies demeurent élusifs à ce jour. Récemment, une étude a montré un bénéfice clinique associé à une augmentation des altérations mutationnelles dans les lésions tumorales chez des

patients traités par ipilimumab (20). Dans ce contexte, l'interaction de la tumeur avec son microenvironnement est une composante importante. L'impact pronostique de la réponse immune a été démontré dans de nombreux types de cancers, y compris le mélanome, et a conduit au concept de la signature immunitaire, ou immunoscore (21, 22). La littérature récente a rapporté des preuves évidentes pour que cette signature immunitaire soit validée comme biomarqueur de réponse pour les immunothérapies. En effet, P.C. Tume et al. (23) ont montré que des taux élevés de cellules CD8+, PD-1 et PD-L1 au front d'invasion ainsi que dans la tumeur prétraitée étaient prédictifs de la réponse à l'anti-PD-1. Cependant, dans une autre étude, c'est l'état d'activation de cellules infiltrantes CD8 qui a été prédictif de la réponse clinique (24).

Le très récent avènement des thérapies ciblées dans le mélanome a modifié le paysage thérapeutique de cette maladie, désert jusqu'alors. Comme pour tous les développements des thérapies ciblées dans les cancers, celui des anti-BRAF dans le mélanome a suivi les recommandations théranostiques: un test compagnon est associé à chaque molécule ciblée, conditionnant ainsi sa prescription. Plusieurs inhi-



biteurs spécifiques de la protéine mutée BRAF V600 ont été développés, parmi lesquels le PLX4032 (RG7204-vémurafénib) et le GSK2118436 qui ont montré une efficacité dans des modèles précliniques ainsi que dans des essais cliniques. Plus de la moitié des patients porteurs des mutations activatrices BRAF^{V600} sont répondeurs au vémurafénib (25). En février 2012, cette molécule a obtenu l'AMM. Ainsi, le génotypage de ces tumeurs est devenu un outil théranostique, qui conditionne la prescription de nouvelles molécules. Selon les recommandations actuelles, un génotypage de BRAF est réalisé pour tous les patients atteints d'un mélanome métastatique susceptibles de bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de BRAF. Pour les tumeurs sauvages BRAF, un génotype NRAS est réalisé pour les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de MEK. Le génotypage de c-KIT est effectué pour les patients atteints d'un mélanome des muqueuses, chroniquement exposés au soleil ou acrolentigineux, susceptibles de bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de RTK. Au sein de la plateforme AP-HP de l'INCa, le laboratoire de pharmacologie biologique de l'hôpital Saint-Louis réalise les génotypages des mélanomes suivant ce schéma séquentiel.

Il est important de souligner que l'hétérogénéité tumorale et l'identification de nouveaux biomarqueurs associés à l'émergence de résistances à ces thérapies innovantes constituent des éléments importants à intégrer dans la prise en charge thérapeutique des mélanomes. En effet, l'existence de résistances primaires ou acquises à ces traitements démontre la nécessité d'identifier des biomarqueurs capables de prédire ces événements. Enfin, l'identification de nouvelles cibles dans le mélanome est dans une dynamique très active, et de nouvelles altérations récemment découvertes viennent alimenter le pipeline des cibles potentielles. Par conséquent, l'implémentation d'outils de séquençage de nouvelle génération au sein de nos plateformes, permettant de rechercher plusieurs altérations moléculaires à la fois, nous aidera à relever ces défis.

Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes résultent de l'accumulation d'anomalies moléculaires dans des cellules immatures, les progéniteurs ou les cellules souches hématopoïétiques. Les processus de cancérogenèse sont les mêmes que ceux impliqués dans les autres cancers "solides": l'activation d'oncogènes et de RTK et/ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. La classification

OMS de 2008 classe maintenant les hémopathies non seulement sur des critères cytologiques et immunochimiques, mais aussi sur la présence d'anomalies cytogénétiques et génétiques récurrentes. Comme pour les autres cancers, les thérapies ciblées se fondent sur la connaissance des anomalies récurrentes pour améliorer les pronostics et les traitements des patients et ciblent soit des protéines impliquées dans les mécanismes d'oncogenèse, soit des marqueurs de surface à travers une immunothérapie passive.

Dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec t(15;17) conduisant à l'expression de la protéine de fusion PML-RAR α , l'ajout à la chimiothérapie de l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), ciblant la protéine RAR α , permet de lever le blocage de maturation et induit l'apoptose des blastes (26-28).

La leucémie myéloïde chronique (LMC), distinguée par la présence systématique de la t(9;22)(q34;q11) induisant la présence d'une protéine de fusion, BCR-ABL, avec activité tyrosine kinase constitutive, bénéficie, depuis les années 2000, de thérapies ciblées par des ITK. La première molécule développée est l'imatinib, qui a été suivie des ITK de deuxième génération (dasatinib, nilotinib et bosutinib) et de troisième génération (ponatinib) [29, 30]. Le besoin de nouvelles molécules est expliqué par l'émergence de mutations touchant le domaine catalytique de la tyrosine kinase (la plus fréquente étant la T315 au niveau du site de fixation des ITK rendant les cellules résistantes à tous les ITK), rendant la sensibilité aux ITK toutes générations confondues inconstante. Ces ITK sont aussi utilisés lorsque la t(9;22) est présente dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Une autre tyrosine kinase est elle aussi ciblée par un inhibiteur spécifique: BTK, kinase en aval de la signalisation par le BCR, nécessaire à la survie des lymphocytes B normaux et tumoraux. Cet inhibiteur, l'ibrutinib, dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les lymphomes à cellules du manteau réfractaires et dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) réfractaires. La détection de la mutation C481S sur le gène BTK ou des mutations R665W et L845F du gène PLCG2 permettent d'expliquer la résistance au traitement et la rechute (31).

La protéine JAK2, protéine dérégulée voire mutée au carrefour des voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie des néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL négatives, possède des inhibiteurs de la famille des inhibiteurs des protéines JAK. Le ruxolitinib a l'AMM pour la prise en charge des myélofibroses primitives, qu'elles soient mutées ou non sur JAK2, avec une bonne réponse clinique mais sans diminution de la charge allélique de JAK2 (32). L'augmentation de l'apoptose

est aussi une stratégie développée dans la prise en charge des LLC, car les lymphocytes de la LLC ont comme particularité d'être assez résistants à l'apoptose. Aussi, l'utilisation de molécules inhibant Bcl-2, protéine modulatrice de l'apoptose, a montré de bons résultats au cours d'essais cliniques (ABT-199) [33].

L'immunothérapie passive par des anticorps monoclonaux est principalement utilisée dans les hémopathies lymphoïdes. L'anti-CD33 dans les LAM (gemtuzumab ozogamicine) ne montre pas clairement d'impact sur la survie, sauf dans le cas des LAM CBF en rechute (34). Les lymphocytes B tumoraux expriment les marqueurs B CD19, CD20, CD22 et CD52

expliquant le recours maintenant quasi systématique à l'immunothérapie passive par des anticorps monoclonaux (blinatumomab, rituximab, épratuzumab et alemtuzumab, resp.) associée à la chimiothérapie CHOP ou FC (35). ■

S. Mourah déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche et Novartis (conseil scientifique).

E. Lesteven déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. Lebbé déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Roche, BMS, GSK et Amgen (conseil scientifique).

G. Milano déclare avoir des liens d'intérêts avec Merck Serono, Pierre Fabre Oncologie et GSK.

RÉFÉRENCES

- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman J et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25(9):1681-90.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
- Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31(8):1039-49.
- Wilson FH, Johannessen CM, Piccioni F et al. A functional landscape of resistance to ALK inhibition in lung cancer. *Cancer Cell* 2015;27(3):397-408.
- Chen DS, Sikic BI. Molecular pathways: regulation and therapeutic implication of multidrug resistance. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):1863-9.
- Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21(4):687-92.
- Douillard JY, Ostoros G, Cobo M et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thoracic Oncol* 2014;9(9):1345-53.
- Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007;26(22):3279-90.
- Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
- Hingorani SR, Jacobetz MA, Robertson GP, Herlyn M, Tuveson DA. Suppression of BRAF(V599E) in human melanoma abrogates transformation. *Cancer Res* 2003; 63(17):5198-202.
- Karasarides M, Chiliochis A, Hayward R et al. B-RAF is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene* 2004; 23(37):6292-8.
- Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(4):295-308.
- Inamdar GS, Madhunapantula SV, Robertson GP. Targeting the MAPK pathway in melanoma: why some approaches succeed and other fail. *Biochem Pharmacol* 2010;80(5):624-37.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4340-6.
- Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3182-90.
- Lebbé C, Weber JS, Maio M et al. Long-term survival in patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in four phase II trials. *ASCO* 2013: abstr. 9053.
- Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
- Ribas A, Hodi FS, Kefford R. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *ASCO* 2014: abstr. LBA9000.
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *New Engl J Med* 2014;371(23):2189-99.
- Galon J, Pagès F, Marincola FM et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. *J Transl Med* 2012;10:205.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960-4.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515(7528):568-71.
- Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515(7528):63-7.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
- Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT et al. Retinoic acids in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990;32(1):36-8.
- Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N et al. The retinoic acid receptor alpha gene is rearranged in retinoic acid-sensitive promyelocytic leukemias. *Leukemia* 1990;4(12):802-7.
- Sakai C, Arai M, Tanaka S, Onda K, Sugiyama K, Hirano T. Effects of arsenic compounds on growth, cell-cycle distribution and apoptosis of tretinoin-resistant human promyelocytic leukemia cells. *Anticancer Res* 2014;34(11):6489-94.
- Haslam S. Dasatinib: the emerging evidence of its potential in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Core Evid* 2005;1(1):1-12.
- Kantarjian HM, Ottmann O, Cortes J et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has significant activity in imatinib-resistant Bcr-Abl positive chronic myeloid leukemia (CML). *ASCO* 2005: abstr. 3014.
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* 2014;370(24):2286-94.
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferon-alpha-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008;112(8):3065-72.
- Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19(2):202-8.
- Castaigne S, Pautas C, Terré C et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379(9825):1508-16.
- Siddiqi T, Rosen ST. Novel biologic agents for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia-part 1 & 2. *Oncology (Williston Park)* 2015;29(3):198-308.