

Les différentes classes de thérapies ciblées

Types of targeted therapies in digestive oncology

Thomas Walter^{*, **}, Julien Forestier^{*}



Les thérapies ciblées, se sont développées grâce à la meilleure connaissance de la carcinogénèse des tumeurs digestives. Les cibles peuvent être des protéines impliquées dans une voie de signalisation de prolifération de la cellule tumorale (EGFR [Epidermal Growth Factor Receptor], mTOR, Kit, etc.) ou indirectement une voie de prolifération de cellules faisant partie de l'environnement tumoral, comme l'angiogénèse. Les thérapies ciblées n'ont démontré pour l'instant en oncologie digestive qu'une efficacité clinique au stade métastatique, en dehors de l'imatinib, qui a aussi une activité en situation adjuvante dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Les thérapies ciblées actuellement utilisées appartiennent essentiellement à 2 grandes classes pharmacologiques : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinases, ainsi que d'autres petites molécules comme les inhibiteurs de la voie PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)-Akt-mTOR. Il n'y a pour l'instant qu'un seul marqueur prédictif de la réponse à ces thérapies ciblées : la présence d'une mutation activatrice de RAS qui entraîne une résistance aux anti-EGFR.

Les différentes classes pharmacologiques

Anticorps monoclonaux (Ac)

Les Ac sont de grosses molécules administrées par voie veineuse. Ils sont spécifiques d'une cible, mais qui ne peut être qu'extracellulaire. Ce sont des immunoglobulines – immunoglobulines G1 pour la plupart – qui possèdent une structure et des fonctions similaires (mécanismes d'action, propriétés pharmacologiques) à celles des immunoglobulines endogènes (1). Il existe des Ac chimériques (murins) ["-xi-"], comme le cétuximab, des Ac humanisés ("-zu-"), comme le bévacizumab, le trastuzumab ou le pembrolizumab, et des Ac intégralement humanisés ("-mu-"), comme le panitumumab ou le ramucirumab (figure 1). Ces Ac ont une activité bifonctionnelle, car, en plus des liaisons possibles des portions Fab avec les antigènes cibles (VEGF [Vascular Endothelial Growth Factor], EGFR, HER2 [Human Epidermal growth factor Receptor 2], etc.), la région Fc de l'Ac a la capacité de se lier à des récepteurs Fcγ ou au complément, ce qui permet, respectivement, l'activation des cellules de l'immunité telles que les macrophages et les lymphocytes NK (Natural Killer) et l'activation de la voie classique du complément. L'élimination de ces Ac résulte principalement d'un catabolisme intracellulaire, notamment endothélial, faisant intervenir les enzymes lysosomiales. Ce recyclage des immunoglobulines nécessite du temps, d'où la demi-vie longue de la plupart des Ac (de 14 à 20 jours).

Les Ac sont spécifiques de leur cible extracellulaire, soit un récepteur transmembranaire (trastuzumab, cétuximab, panitumumab, pembrolizumab, etc.), soit une molécule du milieu extracellulaire (bévacizumab, Ac anti-VEGF ou aflibercept [protéine de fusion de type "VEGF trap"]) [2]. À ce jour, 5 Ac ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en oncologie digestive, principalement dans le cancer colorectal métastatique (tableau).

* Service d'oncologie médicale, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon.

** Unité Inserm UMR 1052 CNRS UMR 5286, centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL), équipe 4, faculté de médecine R.T.H.-Laennec, Lyon.



Ac (mab)	100 % murins	Chimériques (~30 % murin)	Humanisés (~10 % murin)	Intégralement humanisés
Suffixe	omab	ximab	zumab	(m)umab
Ex. d'Ac en oncologie digestive	-	Cétuximab	Trastuzumab Bévacizumab Pembrolizumab	Panitumumab Ramucirumab Nivolumab

Figure 1. Représentation des différents anticorps monoclonaux (en rouge, la partie murine).

Points forts⁺

» De nombreuses thérapies ciblées, ou thérapies ciblées, sont maintenant disponibles en oncologie digestive. Elles se sont développées grâce à la meilleure connaissance des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'oncogenèse. Elles sont prescrites en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique.

» Les cibles peuvent être directement des acteurs d'une voie de prolifération de la cellule tumorale ou indirectement une voie de prolifération de cellules faisant partie de l'environnement tumoral (mécanisme d'angiogenèse tumorale et immunothérapie, notamment).

» Les 2 principales classes pharmacologiques de thérapie ciblée sont, d'une part, les anticorps monoclonaux et, d'autre part, les inhibiteurs de tyrosine kinases.

Mots-clés

Thérapie ciblée

EGFR

VEGF

mTOR

Anticorps

Tableau. Différentes thérapies ciblées, avec en grisé celles ayant au moins une AMM en oncologie digestive.

Ac monoclonaux	Voie IV/PO	Principales cibles	Primitifs testés
Cétuximab	IV	EGFR	CCR L1-L3
Panitumumab	IV	EGFR	CCR L1-L3
Trastuzumab	IV	HER2/neu (erb2)	Estomac L1
Bévacizumab	IV	VEGF	CCR L1-L2
Aflibercept	IV	VEGF	CCR L2
Ramucirumab	IV	VEGFR1-2	CCR L2 ; estomac L2
Pembrolizumab	IV	PD-L1-PD-L2	CCR MSI, oesogastrique, CHC, canal anal, etc.
Rilotumumab, Onartuzumab	IV	MET	Études de phase III négatives dans le cancer gastrique métastatique, y compris en cas de sur-expression de MET
« nib » et autres petites molécules	Voie IV/PO	Principales cibles	Primitifs testés
Sorafénib	PO	VEGFR1-2, BRAF, PDGFR, c-Kit, RET pathway	Carcinome hépatocellulaire (CHC) L1
Sunitinib	PO	VEGFR1-2, PDGFR, c-Kit, Flt3, RET pathway	GIST L2, Tumeur neuroendocrine pancréatique L2
Régorafénib	PO	VEGFR2-3, BRAF, FGFR, PDGFR, c-Kit, RET pathway	CCR L3-L4, Estomac L2
Apatinib	PO	VEGFR1-3,	Estomac L2
Vémurafénib, dabrafénib	PO	BRAF	CCR BRAF muté
Tramétinib, sélumétinib	PO	MEK 1-2	Cancer des voies biliaires
Imatinib	PO	c-Kit, Bcr-Abl, PDGFR	GIST adjuvant et GIST L1
Erlotinib	PO	EGFR	Cancer du pancréas L1, CCR en entretien avec le bévacizumab
Lapatinib	PO	HER2/neu (erb2)	Cancer de l'estomac L1
Olaparib	PO	PARP	Cancer du pancréas BRCA muté
Évérolimus	PO	mTOR	Tumeur neuroendocrine pancréatique L2

CCR : cancer colorectal ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; GIST : gastrointestinal stromal tumor ; i.v. : intraveineuse ; p.o. : per os ; MSI : microsatellites instables.

Inhibiteurs de tyrosine kinases

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) sont de petites molécules administrées par voie orale, capables de diffuser en intracytoplasmique. Leur nom se termine par le suffixe "-nib". Elles inhibent des protéines à activité tyrosine kinase, qu'il s'agisse de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur

(figure 2, p. 76). La majorité des ITK ont un spectre d'inhibition plus ou moins large (tableau). Par exemple, l'imatinib inhibe c-Kit et Bcr/Abl (3), le sunitinib inhibe VEGFR2, PDGFR (Platelet-derived Growth Factor Receptor) et c-Kit (4). Certains inhibent les voies de signalisation plus en aval : c'est le cas du dabrafénib, qui inhibe BRAF, ou du sélumétinib, qui inhibe MEK.

D'autres petites molécules pénètrent dans les cellules et inhibent d'autres voies de signalisation (par

Highlights

» Targeted therapies, are now mainly used in digestive oncology. They result from a better understanding of growth factors and intracellular signal pathways involved in oncogenesis. They are prescribed in monotherapy or given in association with cytotoxic chemotherapy.

» They may directly inhibit cell proliferation by blocking oncogenic pathways, or indirectly by blocking cells involved in tumoral microenvironment (like mechanisms of angiogenesis and immunotherapy).

» The 2 main pharmacological classes of targeted therapies are monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors.

Keywords

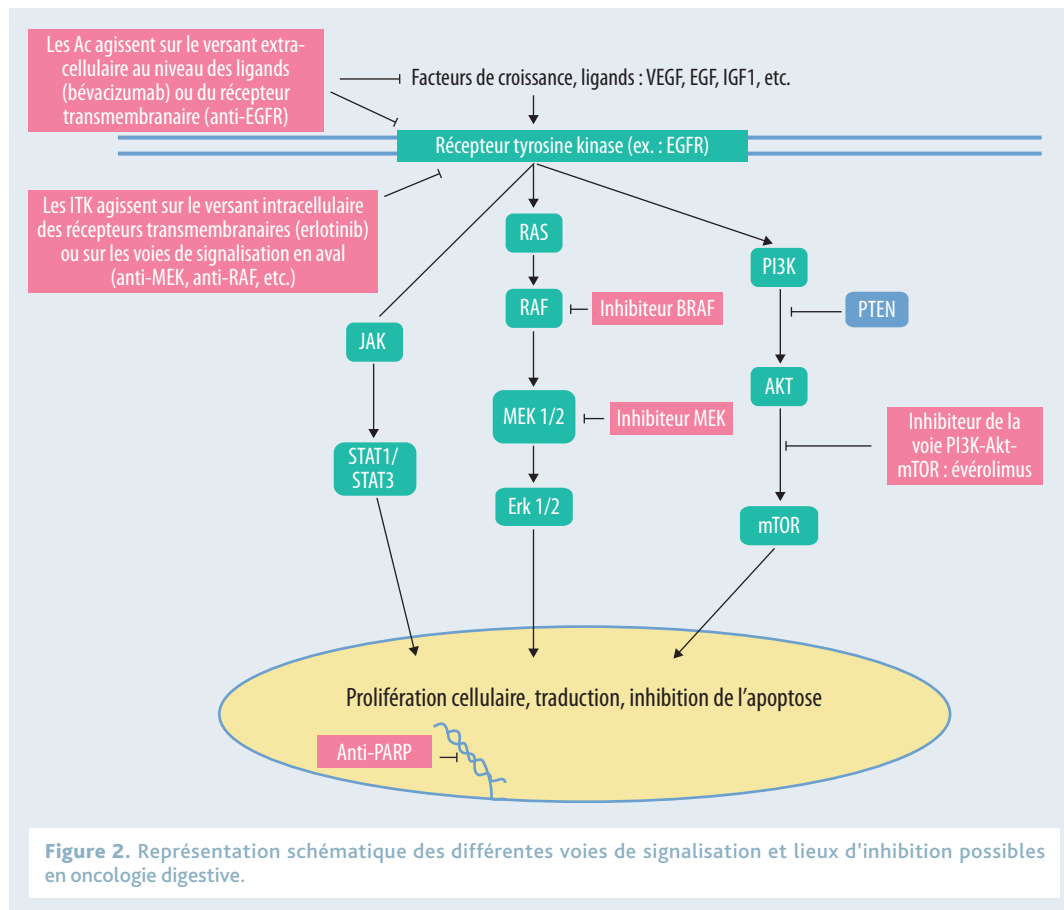
Targeted therapy

EGFR

VEGF

mTOR

Antibody



exemple, l'évérolimus inhibe mTOR, de la voie PI3K-Akt-mTOR), parfois jusqu'à l'intérieur du noyau (par exemple, l'olaparib inhibe PARP (Poly[ADP-Ribose] Polymerase).

Les différentes voies de signalisation ciblées en oncologie digestive

Les thérapies ciblées peuvent être classées en fonction de la voie de signalisation avec laquelle elles interfèrent : voie de l'EGFR, voie de l'angiogenèse, voie de c-Kit, voie PI3K-AKT-mTOR, etc. Sans être exhaustifs, nous décrivons ici les principales voies de signalisation inhibées en oncologie digestive.

Voie de l'Epidermal Growth Factor Receptor

L'EGFR est un récepteur transmembranaire exprimé par de nombreuses cellules normales, dans lesquelles

il participe notamment à la différenciation épithéliale. Il appartient à une grande famille de récepteurs transmembranaires qui comprend aussi HER2 (ou ErbB2, surexprimé dans 15 à 20 % des néoplasies gastriques), HER3 et HER4 (2). Le ciblage d'EGFR inhibe plusieurs voies d'aval (figure 2) :

- la voie des MAP (Mitogen-Activated Proteins) kinases (cf. infra) ;
- la voie PI3K-AKT-mTOR ;
- la voie Jak-STAT.

La voie de l'EGFR est inhibée par 2 Ac monoclonaux, le cétuximab (5) et le panitumumab (6), qui ont une AMM dans le cancer colorectal métastatique ; ils empêchent ainsi la liaison de l'EGFR avec son ligand (EGF, TGF α [Transforming Growth Factor alpha]), et donc l'activation de la cascade de phosphorylations qui en dépend (2). Aucun ITK ciblant le domaine intracellulaire de l'EGFR (par exemple, l'erlotinib ou le géfitinib) n'est utilisé hors essai clinique en oncologie digestive, même si l'erlotinib a montré un faible bénéfice en association avec la gemcitabine en première ligne métastatique dans l'adénocarcinome du pancréas (7) ou en association avec

le bévacicumab en traitement d'entretien après un traitement de première ligne dans le cancer colorectal métastatique (8).

Dans le cancer colorectal, l'identification des mutations activatrices de l'oncogène RAS est le seul facteur prédictif robuste de la résistance aux anti-EGFR actuellement utilisé en pratique clinique. Initialement prouvée sur les mutations activatrices de l'isoforme KRAS (exon 2) retrouvées dans environ 40 % des cancers colorectaux (CCR) métastatiques (5), la valeur prédictive majeure de ce facteur est désormais démontrée dans le cas d'autres mutations, bien moins fréquentes, sur les exons 3 et 4 de KRAS ou sur les exons 2 et 3 de l'isoforme NRAS, qui sont également associées à une résistance aux anti-EGFR (6). Aucune mutation de HRAS n'a été décrite dans le CCR. Les mutations de RAS entraînent une suractivation des voies prolifératives d'aval. Le blocage de la voie en amont de RAS est donc inefficace. On peut maintenant considérer qu'environ 50 % de nos patients ayant un CCR métastatique (les "super-wild type" sur RAS) vont pouvoir bénéficier d'un anti-EGFR, que ce soit en première, deuxième ou troisième ligne métastatique. Cette personnalisation du traitement réduit le nombre de patients chez qui les anti-EGFR sont considérés comme appropriés, mais le bénéfice est alors garanti, et le coût pour l'assurance maladie est également diminué. D'autres facteurs prédictifs de la réponse ou de la résistance aux anti-EGFR ont été décrits, mais ne sont pas utilisés en pratique clinique : nombre de copies du gène de l'EGFR, niveau d'expression de certains ligands (épiréguline, amphiréguline, etc.), perte d'expression de PTEN, etc. En revanche, l'efficacité des anti-EGFR n'est pas corrélée aux mutations activatrices du domaine tyrosine kinase de l'EGFR comme dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), ni au niveau d'expression de l'EGFR détecté par immunohistochimie. De même, la mutation de BRAF est clairement un facteur de mauvais pronostic dans le CCR métastatique, mais n'influence pas la réponse aux anti-EGFR.

HER2 (ou ERB2) appartient à la même famille qu'EGFR. C'est un récepteur transmembranaire impliqué dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'adhérence, la migration et la différenciation cellulaire. Il est exprimé dans 15 à 25 % des adénocarcinomes gastriques. Le trastuzumab est un Ac qui bloque la voie de signalisation via HER2. C'est la première thérapie ciblée à avoir montré son efficacité dans le cancer gastrique (essai ToGA) [9], en association avec une chimiothérapie cytotoxique

de première ligne (fluorouracil + cisplatine), en cas de surexpression (3+ en immunohistochimie ou, en cas d'amplification du gène HER, 2+ [FISH+]). Une étude récente (essai Heracles, ASCO® 2015) a aussi rapporté que 3 à 11 % des CCR métastatiques surexpriment également le récepteur HER2 et pourraient bénéficier d'un double blocage de celui-ci par le trastuzumab et le lapatinib, ITK ciblant à la fois EGFR et HER2.

Inhibiteurs de MET

L'espoir mis dans les anti-MET s'est effondré en 2015 après les résultats négatifs de 2 études qui les ont évalués en association avec l'ECX (épirubicine + cisplatine + capécitabine), pour le rilotumumab, et le FOLFOX, pour l'onartuzumab, dans l'adénocarcinome gastrique métastatique. Le ciblage thérapeutique de MET, récepteur à activité tyrosine kinase dont le ligand est *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), était pourtant annoncé comme un grand espoir thérapeutique pour le sous-groupe des patients atteints d'un cancer gastrique de mauvais pronostic surexprimant le récepteur MET ou présentant une amplification du gène MET.

Voie de l'angiogenèse

L'angiogenèse tumorale est un phénomène majeur dans la carcinogenèse, l'invasion cellulaire et la dissémination métastatique. Cette néoangiogenèse fait intervenir la cellule tumorale, mais aussi, et surtout, son microenvironnement, c'est-à-dire la cellule endothéliale et le système immunitaire de l'hôte. L'angiogenèse est un phénomène complexe et encore imparfaitement connu, qui dépend de nombreux acteurs (2) :

- les ligands : les glycoprotéines VEGF A à E, et le *Placental Growth Factor* 1 et 2 (PLGF). Ils sont principalement synthétisés par la cellule tumorale elle-même ou par les cellules du microenvironnement ;
- les récepteurs membranaires du VEGF (VEGFR1 à 3), à activité tyrosine kinase et principalement situés sur la membrane des cellules endothéliales. La fixation d'un ligand, principalement le VEGFA, sur son récepteur membranaire entraîne au niveau de la cellule endothéliale une cascade de phosphorylation menant à des signaux de prolifération, de migration, d'inhibition de l'apoptose, et d'augmentation de la perméabilité de l'endothélium, ainsi qu'à une attraction de cellules immunitaires ;

► HIF (*Hypoxia Inducible Factor*), facteur stabilisé sous forme active en situation d'hypoxie capable d'entraîner la transcription de nombreux gènes cibles, notamment VEGF, érythropoïétine (EPO), et les vasodilatateurs. Même s'ils sont largement utilisés, il n'existe aucun facteur prédictif validé de la réponse aux traitements antiangiogéniques.

Parmi les 2 classes pharmacologiques précédemment décrites, les Ac peuvent être considérés comme des antiangiogéniques "purs", car ils ciblent uniquement la voie de l'angiogenèse ; par exemple : pour le VEGF, le bévécizumab (10) et l'aflibercept (11) ; pour le VEGFR2, le ramucirumab (12). Ces médicaments sont souvent associés à une chimiothérapie cytotoxique (à base de fluorouracil, de FOLFOX ou de FOLFIRI pour le bévécizumab en première ou deuxième ligne du CCR métastatique ; le FOLFIRI en deuxième ligne du CCR métastatique pour l'aflibercept ou le ramucirumab). Le ramucirumab est aussi efficace en monothérapie ou en association avec le paclitaxel en deuxième ligne dans l'adénocarcinome gastrique métastatique.

Les ITK multicibles "-nib" peuvent inhiber les récepteurs du VEGFR ou d'autres cibles (tableau, p. 75) : d'autres récepteurs transmembranaires (par exemple, PDGFR et c-Kit, pour le sunitinib, qui a une AMM en deuxième ligne métastatique, que ce soit pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques ou les GIST [4]) ou des protéines impliquées dans des voies de signalisation plus en aval (par exemple, RAF pour le sorafénib). Contrairement à la plupart des Ac, ils sont administrés en monothérapie dans les cancers digestifs. Le régorafénib s'est placé pour sa part en dernière ligne de traitement pour la maladie métastatique du CCR (13) et des GIST, mais a aussi une activité, comme l'apatinib et le ramucirumab, dans l'adénocarcinome gastrique.

Voies de signalisation intracellulaires

La voie des MAP kinases fait intervenir successivement RAS (dont KRAS est un isoforme), RAF (dont BRAF est une isoforme), MEK, ERK (figure 2, p. 76). Elle aboutit à la libération de facteurs transcriptionnels tels que Jun, Fos, Myc. Cette voie peut être ciblée à différents niveaux, inhibiteur de BRAF ou inhibiteur de MEK1/2 par exemple (tableau, p. 75).

La voie PI3K-Akt-mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle clé dans la résistance à l'apoptose et la prolifération cellulaire, ainsi que l'angiogenèse. Elle est fréquemment dérégulée dans

les cellules cancéreuses, la plupart des protéines la constituant pouvant être mutées, délétées ou surexprimées selon les cas. Cette voie est négativement régulée par PTEN (figure 2, p. 76), qui est par conséquent considéré comme un gène suppresseur de tumeur. Akt possède plusieurs cibles d'aval, qui peuvent être activées ou inhibées (notamment mTOR). La rapamycine est un antibiotique, initialement développé pour ses propriétés immunosuppressives et utilisé dans le traitement antirejet après greffe d'organe, et qui possède des propriétés antitumorales de par son action inhibitrice sur la protéine mTOR. Différents analogues de la rapamycine sont développés en oncologie : le temsirolimus (cancer du rein), le ridaforolimus et l'évérolimus. L'évérolimus, administré par voie orale en continu, dispose d'une AMM dans les cancers du rein, du sein et, pour ce qui nous concerne, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (14).

Voie de réparation de l'ADN : les anti-PARP

PARP est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN par excision de bases. Les inhibiteurs de PARP, comme l'olaparib, ont montré leur efficacité dans une population de patients atteints de tumeurs solides, et en particulier le cancer du sein ou de l'ovaire, avec une mutation germinale de BRCA1 ou 2, enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN via la recombinaison homologue. Les inhibiteurs de PARP, administrés en monothérapie, sont efficaces dans cette population spécifique de patients en raison de la létalité synthétique (effet antitumoral en cas de perte simultanée de la fonction de PARP et de BRCA1/2). Une étude de phase III, l'essai Polo, est actuellement en cours pour voir si cette molécule est également efficace chez les patients ayant une mutation germinale de BRCA et un adénocarcinome du pancréas métastatique (moins de 3 % des cas), dont la maladie est contrôlée par une chimiothérapie cytotoxique première à base de sel de platine (exemple : FOLFIRINOX).

Immunothérapie

Le système immunitaire joue également un rôle très important dans la carcinogenèse. On connaît plus d'une centaine d'antigènes tumoraux. On peut distinguer schématiquement 3 phases : l'immunité

contrôle le cancer ; l'immunité et le cancer sont en équilibre ; puis le cancer échappe au système immunitaire.

L'immunothérapie est une approche prometteuse qui comprend plusieurs grandes stratégies. La première consiste à cibler le système immunitaire de manière non spécifique, soit, comme on l'a fait jusqu'ici, avec des cytokines (interleukine 2 et interféron), soit avec les inhibiteurs de *checkpoints* (anti-CTLA-4, anti-PD1 et anti-PD-L1). La deuxième est un ciblage plus spécifique, via les virus oncolytiques (virus conçus pour infecter spécifiquement les cellules tumorales), ou via des Ac bispécifiques (avec un bras dirigé contre les antigènes de la tumeur et un bras dirigé contre les lymphocytes T, afin de stimuler directement les lymphocytes T par le biais du CD3 : le blinatumomab a ainsi une AMM aux États-Unis dans les rechutes de leucémies lymphoblastiques de type B). Enfin, la troisième stratégie réside dans les thérapies cellulaires adoptives, notamment celles qui utilisent des cellules transgéniques sélectionnant le bon clone de lymphocytes de cette tumeur, modifiées par génie génétique et réinjectées au patient.

Nous ne parlerons ici que des anti-PD1 et anti-PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, etc.), qui ont fait une entrée timide en oncologie digestive en 2015. PD1 (*Programmed cell Death 1*) est un récepteur présent à la surface des lymphocytes T antitumoraux. La fixation des ligands PD-L1 et PD-L2, présents sur les cellules présentatrices d'antigènes et les cellules tumorales, induit l'inhibition de l'activité

antitumorale des cellules T. Ce mécanisme est donc impliqué dans le développement tumoral.

Le pembrolizumab (15), Ac monoclonal anti-PD-L1 ayant une activité déjà démontrée dans le mélanome et le cancer bronchique, est inefficace dans le CCR sans instabilité microsatellite (microsatellites stables (MSS), mais semble très prometteur (données des études Keynote) dans les CCR avec instabilité microsatellite (MSI), dans les cancers des voies biliaires, du canal anal, de l'œsophage, de l'estomac, ou dans le carcinome hépatocellulaire. Ces médicaments permettent de réactiver une immunité antitumorale préexistante, et entraînent ainsi des taux de réponse objective non négligeables (supérieurs à 20 %, 60 % dans le CCR MSI) au-delà de la troisième ligne métastatique dans les tumeurs solides, et, surtout, contrairement à la plupart des autres thérapies ciblées, la durée de réponse semble prolongée. Cependant, ces nouvelles thérapies sont aussi accompagnées de nouvelles toxicités, notamment auto-immunes (colite inflammatoire, pneumonie interstitielle, thrombopénie et dermatite). La recherche de facteurs prédictifs de la réponse à ces traitements est en cours ; les résultats préliminaires de l'analyse du taux d'expression de PD-L1 semblent montrer une corrélation avec la réponse. Plus les cancers portent de mutations (comme les CCR MSI), plus ils sont susceptibles de créer des néo-antigènes, eux-mêmes capables de provoquer une réponse immune, contrairement aux CCR MSS, où le nombre de mutations est faible. ■

Thomas Walter déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Lecomte T et al. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : une classe médicamenteuse majeure en pathologie digestive. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2012. http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/les_anticorps_monoclonaux_therapeutiques_une_classe_medicamenteuse_majeure_en_pathologie_digestive_291813/article.phtml
2. Valentin T et al. Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2011. http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/therapeutiques_ciblees_pour_les_nuls_modes_daction_des_anti_egfr_et_des_anti_vegf_289654/article.phtml
3. Demetri GD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002.
4. Demetri GD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006.
5. Van Cutsem E et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011.
6. Douillard JY et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013.
7. Moore MJ et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007.
8. Tournigand C et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015.
9. Bang YJ et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010.
10. Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004.
11. Van Cutsem E et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012.
12. Tabernero J et al. Ramucicromab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015.
13. Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013.
14. Yao JC et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011.
15. Le DT et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015.