

Bilan de l'activité de soins et de recherche contre le mélanome du service de Dermatologie du professeur Caroline Robert

Le mélanome est le 11ème cancer le plus fréquent en France avec environ 12 000 nouveaux cas par an et 1 900 décès annuels. À Gustave Roussy dans le service de dermatologie nous suivons environ 5000 patients souffrant de cancer cutané et recevons chaque année plus de 1 000 nouveaux patients dont plus de la moitié sont atteints de mélanome.

Les activités de soins et de recherche concernant le mélanome s'organisent en trois volets :

- **un volet clinique** reposant sur des consultations ambulatoires quotidiennes avec environ 17 000 consultations annuelles,
- **une activité de recherche clinique** au sein de laquelle nous développons de nouveaux médicaments en collaboration avec des collègues de différents hôpitaux en France et à l'étranger, le plus souvent en partenariat avec l'industrie pharmaceutique qui nous permet d'évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments,
- **une activité de recherche** au sein d'une unité Inserm (U 981 : *Identification de nouvelles cibles thérapeutiques en cancérologie*).

L'activité clinique est assurée par trois médecins plein-temps permanents Caroline Robert, Christina Mateus et Émilie Routier ainsi que trois résidents plein-temps en poste pour deux à quatre ans et deux internes qui changent tous les six mois. En recherche clinique nous avons une équipe de 5 attachés de recherche clinique, une secrétaire qui organise les rendez-vous des patients et une infirmière de recherche clinique. Dans l'équipe de recherche « Mélanome » dirigée par Caroline Robert et Stéphane Vagner, travaillent deux étudiants en thèse, deux chercheurs post-doctoraux, deux ingénieurs de recherche et deux techniciens.

Nous travaillons en collaboration étroite avec d'autres équipes de recherches et de clinique de Gustave Roussy notamment le département des innovations thérapeutiques précoces (DITEP) dirigé par Jean-Charles Soria.

Nous travaillons également en relation étroite avec nos collègues à l'étranger, en Europe, aux États-Unis, en Australie pour le développement des médicaments et des projets de recherche collaboratifs.

Caroline Robert est actuellement Présidente du groupe mélanome de l'EORTC, organisme européen de recherche sur le cancer dont l'objectif est de mettre en place des essais cliniques internationaux.

Le service de dermatologie de Gustave Roussy a été un acteur important des progrès remarquables qui ont été réalisés dans la prise en charge du mélanome au cours de ces cinq dernières années aussi

bien en ce qui concerne les thérapies ciblées qui s'appliquent aux cas de mélanomes porteurs de certaines mutations (environ la moitié des cas de mélanomes) qu'en ce qui concerne les immunothérapies.

Effectivement, avant 2010/2011 les patients atteints de mélanome métastatique n'avaient aucun traitement efficace disponible et on déplorait les résultats médiocres avec environ 25-30 % seulement de patients en vie après un an en moyenne. Grâce à la recherche clinique internationale à laquelle nous avons activement participé, plusieurs nouveaux médicaments sont venus enrichir notre arsenal thérapeutique.

Dans l'ordre chronologique, en 2011 une immunothérapie bloquant un récepteur inhibant le système immunitaire, est devenue accessible il s'agissait de l'ipilimumab (Yervoy*). Avec ce traitement auquel environ 15 à 20 % des patients répondaient favorablement, environ 45 % des patients traités étaient encore en vie après un an et environ 20 % après cinq ans. C'était déjà un progrès très important, mais loin d'être suffisant puisque de nombreux patients ne répondaient pas au traitement et qu'on observait assez souvent des effets secondaires pouvant être très gênants.

Puis les thérapies ciblées sont apparues un à deux ans plus tard un permettant d'augmenter le taux de réponse : 50 % des patients ont une diminution de taille de leurs métastases et 60 % des patients sont en vie après un an (traitement anti-BRAF par vemurafenib, zelboraf* ou dabrafenib, Tafinlar*). On observait malheureusement chez la plupart des patients une reprise évolutive de la maladie métastatique s'expliquant par l'apparition de résistances secondaires. En utilisant deux médicaments de thérapies ciblées au lieu d'un seul, on atteint maintenant un peu plus de 70 % de patients en vie après un an (combinaison de vemurafenib et cobimetinib ou dabrafenib et trametinib). Cependant, la moitié des patients échappe encore au traitement après un an en moyenne.

Mais l'immunothérapie elle aussi a énormément progressé et depuis 2014 nous disposons d'une immunothérapie de deuxième génération, les anticorps anti PD-1 permettant de garder un peu plus de 70 % de patients en vie après un an, avec des réponses prolongées pendant environ deux ans en moyenne et chez certains patients, (8-10%) des réponses complètes depuis un à trois ans pour lesquels on espère qu'ils sont guéris de leur mélanome. Cependant les patients avec des réponses complètes et prolongées sont encore trop rares et il faut déjouer les mécanismes de résistance qui se mettent en place.

C'est pour cela que dans le laboratoire, nous avons axé notre recherche sur l'identification des mécanismes de résistance à ces nouveaux traitements. Nous avons découvert récemment un nouveau mécanisme de résistance développé par les cellules de mélanome vis-à-vis des thérapies ciblées et nous pensons que l'on pourrait déjouer ces résistances en utilisant des médicaments agissant sur la fabrication des protéines. Nous poursuivons aujourd'hui cette activité de recherche en l'étendant aussi aux mécanismes de résistance vis-à-vis des immunothérapies. Nous travaillons également à élucider le mécanisme des effets secondaires nocifs que peuvent occasionner les nouveaux traitements chez les patients.

Les fonds collectés par **Ensemble contre le mélanome** nous apportent une aide majeure dans notre activité de soins et de recherche.

Effectivement, grâce à ce support financier nous avons recruté deux médecins supplémentaires dont un travaillant à mi-temps, une psychologue à mi-temps, un biostatisticien à mi-temps, une pédicure (qui prend en charge une fois par semaine les effets secondaires douloureux survenant sous les plantes des pieds des patients avec certains médicaments), un assistant de recherche clinique, une assistante médicale de recherche clinique, une secrétaire médicale, deux techniciens de laboratoire et six chercheurs (dont une ingénieure de recherche, Isabelle Girault, extrêmement compétente qui a pu être titularisée). L'ensemble des salaires de ces collaborateurs représente un budget annuel chargé supérieur à 750 000 € (dont un peu plus de 500 000 provenant du collectif Ensemble contre le mélanome). Nous avons pu également travailler au laboratoire de façon efficace en disposant de fonds pour acheter du matériel de recherche (consommables et équipement) qui représente un budget d'environ 220 000 € par an (dont la moitié provenant du soutien du collectif Ensemble contre le Mélanome). Il est bien évident que, sans cette aide substantielle, nous n'aurions pas réussi à achever, dans un si court laps de temps le travail d'équipe remarquablement efficace que nous avons fourni ces dernières années aussi bien pour la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques que pour la recherche plus fondamentale.

L'an dernier le collectif ensemble contre le mélanome nous a également permis de créer une application : **i-Skin**, qui devrait fluidifier la prise en charge des patients et aider au dépistage à la prévention du mélanome.

Dans le futur, notre objectif est bien sûr de soigner mieux et même de guérir de plus en plus de patients. Pour cela, il nous faut progresser encore et comprendre tous les paramètres mis en jeu dans le rapport bénéfice/risque d'un traitement d'un patient atteint de mélanome. Nous savons que ces déterminants résultent de paramètres liés au cancer d'une part (mutations génétiques du mélanome) mais également de critères propres aux patients (facteurs constitutionnels) ainsi qu'à l'environnement tumoral c'est-à-dire les cellules immunitaires qui sont situées autour des métastases et plus à distance via l'interaction du système immunitaire avec la flore (intestinale, cutanée ...) des patients.

Nous voulons aussi mettre au point des tests qui permettraient de prédire qu'un patient va répondre ou non un traitement donné, (deux brevets ont été déposés dans cet objectif), afin d'optimiser le choix des traitements spécifiquement adaptés pour chaque patient.

Pour continuer sur notre lancée nous avons besoin de 1 000 000 € par an pendant au moins les cinq prochaines années. Notre but est de guérir les patients atteints de mélanome métastatique, combien de patients avec un diagnostic de mélanome métastatique pourront être considérés comme guéris dans 5 ans ? Aujourd'hui, on ose à peine espérer que les 8 à 10 % des patients en réponse prolongée sont guéris, fixons-nous l'objectif ambitieux de garder plus de 80 % des patients en vie un an après ce diagnostic afin de pouvoir leur donner d'autres médicaments innovants et de pouvoir dire à plus de 20 % de nos patients qu'ils sont probablement guéris de leur maladie.

Que s'est-il passé depuis l'année dernière ?

En recherche clinique :

Nous avons activé de nouveaux essais cliniques avec notamment, l'association de deux immunothérapies : l'ipilimumab et le nivolumab. Deux essais internationaux et un essai français, promu par l'IGR mis en place par la collaboration entre le Service de Dermatologie et le Service des essais précoces ((Pr Jean Charles Soria, avec Aurélien Marabelle)

Nous avons terminé les inclusions dans l'essai adjuvant évaluant l'anticorps anti PD1 le pembrolizumab pour diminuer le risque de récurrence chez les patients à haut risque de re-progresser après chirurgie pour métastases ganglionnaires de mélanome. C'est un essai international ayant recruté plus de 900 patients et promu par l'EORTC dans lequel les Pr Eggermont et Robert sont les coordonnateurs et investigateurs principaux.

Nous avons effectué, en collaboration avec l'hôpital du Kremlin Bicêtre (l'équipe du Pr Franck Carbonnel), et l'INRA (Dr Patricia Lepage), un travail qui sera publié prochainement dans Annals of Oncology, montrant l'influence des germes du tube digestif dans l'apparition de colites et dans la réponse clinique chez les patients traités par ipilimumab.

Au laboratoire de recherche :

Thérapies ciblées :

- Nous avons démontré que le complexe d'initiation de la traduction était impliqué dans les résistances aux anti-MEK pour les mélanomes avec mutation de NRAS, qui sont retrouvées dans environ 15 à 20% des patients présentant un mélanome. Cela pourrait offrir une perspective thérapeutique avec des inhibiteurs de la traduction. Ce travail a été publié dans Cell Cycle en 2016.
- **Shensi Shen**, un de nos chercheurs post-doctoral a découvert des caractéristiques cellulaires associées à un phénotype de persistance sous thérapie ciblée qu'il étudie maintenant en détail, à l'échelle unicellulaire, et avec des techniques d'imagerie très innovantes. Ces modifications sont directement liées aux effets des thérapies ciblées après seulement quelques jours d'exposition et sont capables de conduire à de vraies résistances. Shensi a montré que ces modifications sont d'ordre épigénétiques (c'est à dire liée à des changements de l'expression des gènes non dus à des mutations) et a trouvé un moyen de les inhiber. Maintenant, il teste ces inhibiteurs sur des modèles de souris.

Immunothérapies :

- **Michael Cerezo** et **Ramdane Guemiri**, respectivement post-doctorant et étudiant en thèse ont découvert un nouveau mécanisme de régulation du récepteur PDL1 qui est directement impliqué dans la réponse aux immunothérapies par anticorps anti-PD1. Ils ont travaillé sur des modèles cellulaires et ont démontré que cela était significatif aussi sur les prélèvements

des biopsies de patients. Maintenant, ils testent aussi des modèles murins pour valider ces découvertes in vivo. Nous pensons pouvoir publier prochainement ces résultats originaux.

- **Isabelle Girault** et **Julien Adam** ont travaillé sur un nouveau biomarqueur pour détecter à l'avance les patients susceptibles de répondre aux immunothérapies par anti-PD1 (et ne pas soumettre à des risques de toxicité importante des doubles immunothérapies les patients qui répondraient à un traitement simple et moins toxique. Cette découverte a fait l'objet d'un dépôt de brevet et va être soumis à publication dans les prochaines semaines.

Métabolisme :

Antoine Moya Plana, un de nos étudiants en thèse, qui est également chirurgien ORL à Gustave Roussy avait initié un travail sur les enzymes impliquées dans le métabolisme cellulaire, glycolyse et état d'oxydo-réduction. Effectivement, l'état métabolique des cellules est un important paramètre contrôlant la prolifération et l'invasion tumorale. Depuis deux mois, nous avons pu recruter une nouvelle chercheuse post-doctorale, **Giuseppina Claps**, avec un excellent CV, ayant fait plusieurs années de recherche fructueuse aux USA et qui a choisi de rejoindre notre équipe alors qu'elle avait été sollicitée par d'autres laboratoires de très bon niveau scientifique. L'arrivée de Giuseppina est un bon témoin de l'attractivité et du dynamisme de notre laboratoire au niveau international. Giuseppina va développer cette thématique avec Antoine et **Léa Champion**, une nouvelle technicienne qui a été recrutée depuis trois mois au sein de l'équipe. Ils vont notamment travailler sur la thématique des patients ayant des taux de LDH élevées dans le sang, ce qui est associé à un pronostic péjoratif et à des taux de réponse très bas, quels que soient les traitements utilisés.

Publications récentes de l'équipe ou en collaboration : depuis le dernier rapport

1. Rambow F, Job B, Petit V, Gesbert F, Delmas V, Seberg H, Meurice G, Van Otterloo E, Dessen P, Robert C, Gautheret D, Cornell RA, Sarasin A, Larue L. New Functional Signatures for Understanding Melanoma Biology from Tumor Cell Lineage-Specific Analysis. Cell Rep. 2015 Oct 27;13(4):840-53
2. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquilot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamaillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science. 2015 Nov 27;350(6264):1079-84.
3. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, Larkin J, Long GV, Lorigan P, McArthur GA, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Garbe C. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies. Eur J Cancer. 2016 Jan;53:125-34.

4. Le Roy A, Kempf E, Ackermann F, Routier E, Robert C, Turpin A, Marabelle A, Mateus C, Michot JM, Lambotte O. Two cases of immune thrombocytopenia associated with pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2016 Feb;54:172-4.
5. Charles C, Razavi D, Bungener C, Mateus C, Lanoy E, Verschoore M, Dauchy S, Robert C. Impact of Skin Toxicities Associated with Targeted Cancer Therapies on Body Image: A Prospective Study. *Clin Drug Investig*. 2016 Mar;36(3):235-42.
6. Deplanque G, Gervais R, Vergnenegre A, Falchero L, Souquet PJ, Chavaillon JM, Taviot B, Fraboulet G, Saal H, Robert C, Chosidow O ; CYTAR investigators. Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: A randomized, open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar 3. pii: S0190-9622(16)00068-2.
7. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, Dessen P, d'Hayer B, Mohamdi H, Remenieras A, Maubec E, de la Fouchardière A, Molinié V, Vabres P, Dalle S, Poulalhon N, Martin-Denavit T, Thomas L, Andry-Benzaquen P, Dupin N, Boitier F, Rossi A, Perrot JL, Labeille B, Robert C, Escudier B, Caron O, Brugières L, Saule S, Gardie B, Gad S, Richard S, Couturier J, Teh BT, Ghiorzo P, Pastorino L, Puig S, Badenas C, Olsson H, Ingvar C, Rouleau E, Lidereau R, Bahadoran P, Vielh P, Corda E, Blanché H, Zelenika D, Galan P; French Familial Melanoma Study Group, Chaudru V, Lenoir GM, Lathrop M, Davidson I, Avril MF, Deménais F, Ballotti R, Bressac-de Paillerets B. Corrigendum: A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*. 2016 Mar 3;531(7592):126.
8. Charles C, Bungener C, Razavi D, Mateus C, Routier E, Lanoy E, Verschoore M, Robert C, Dauchy S. Impact of dermatologic adverse events induced by targeted therapies on quality of life. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar 5. pii: S1040-8428(16)30044-0.
9. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, Patnaik A, Ribas A, Robert C, Gangadhar TC, Joshua AM, Hersey P, Dronca R, Joseph R, Hille D, Xue D, Li XN, Kang SP, Ebbinghaus S, Perrone A, Wolchok JD. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 7. pii: JCO640391.
10. Boussemart L, Girault I, Malka-Mahieu H, Mateus C, Routier E, Rubington M, Kamsu-Kom N, Thomas M, Tomasic G, Agoussi S, Breckler M, Laporte M, Lacroix L, Eggermont AM, Cavalcanti A, Grange F, Adam J, Vagner S, Robert C. Secondary tumors arising in patients undergoing BRAF inhibitor therapy exhibit increased BRAF-CRAF heterodimerization. *Cancer Res*. 2016 Mar 15;76(6):1476-84.
11. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, Joshua AM, Patnaik A, Hwu WJ, Weber JS, Gangadhar TC, Hersey P, Dronca R, Joseph RW, Zarour H, Chmielowski B, Lawrence DP, Algazi A, Rizvi NA, Hoffner B, Mateus C, Gergich K, Lindia JA, Giannotti M, Li XN, Ebbinghaus S, Kang SP, Robert C. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1600-9. doi: 10.1001/jama.2016.4059
12. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, Izzeddine H, Marabelle A, Champiat S, Berdelou A, Lanoy E, Texier M, Libenciuc C, Eggermont AM, 4, Soria JC, Mateus C, Robert C. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 May 4. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58. [Epub ahead of print]

13. [Gerber PA](#), [Buhren BA](#), [Schrumpf H](#), [Hevezi P](#), [Bölke E](#), [Sohn D](#), [Jänicke RU](#), [Belum VR](#), [Robert C](#), [Lacouture ME](#), [Homey B](#). Mechanisms of skin aging induced by EGFR inhibitors. [Support Care Cancer](#). 2016 May 10.
14. [Cerezo M](#), [Lehraiki A](#), [Millet A](#), [Rouaud F](#), [Plaisant M](#), [Jaune E](#), [Botton T](#), [Ronco C](#), [Abbe P](#), [Amdouni H](#), [Passeron T](#), [Hofman V](#), [Mograbi B](#), [Dabert-Gay AS](#), [Debayle D](#), [Alcor D](#), [Rabhi N](#), [Annicotte JS](#), [Héliot L](#), [Gonzalez-Pisfil M](#), [Robert C](#), [Moréra S](#), [Virougoux A](#), [Gual P](#), [Ali MM](#), [Bertolotto C](#), [Hofman P](#), [Ballotti R](#), [Benhida R](#), [Rocchi S](#). Compounds Triggering ER Stress Exert Anti-Melanoma Effects and Overcome BRAF Inhibitor Resistance. [Cancer Cell](#). 2016 Jun 13;29(6):805-19.
15. [Réguerre Y](#), [Vittaz M](#), [Orbach D](#), [Robert C](#), [Bodemer C](#), [Mateus C](#), [Plantaz D](#), [Plouvier E](#), [Lutz P](#), [Rakotonjanahary J](#), [Fraitag S](#), [Martin L](#). Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents treated in pediatric oncology units. [Pediatr Blood Cancer](#). 2016 Jun 27. doi: 10.1002/pbc.26113.
16. [Thoreau B1](#), [Gouaillier-Vulcain F](#), [Machet L](#), [Mateus C](#), [Robert C](#), [Ferreira-Maldent N](#), [Maillot F](#), [Lioyer B](#). Acute Lower Limb Ischaemia and Diabetes in a Patient Treated with Anti-PD1 Monoclonal Antibody for Metastatic Melanoma. [Acta Derm Venereol](#). 2016 Jul 5. doi: 10.2340/00015555-2504.
17. [Malka-Mahieu H](#), [Girault I](#), [Rubington M](#), [Leriche M](#), [Welsch C](#), [Kamsu-Kom N](#), [Zhao Q](#), [Desaubry L](#), [Vagner S](#), [Robert C](#). Synergistic effects of eIF4A and MEK inhibitors on proliferation of NRAS-mutant melanoma cell lines. [Cell Cycle](#). 2016 Aug 11:1-5.
18. [Dercle L](#), [Ammari S](#), [Champiat S](#), [Massard C](#), [Ferté C](#), [Taihi L](#), [Seban RD](#), [Aspeshlagh S](#), [Mahjoubi L](#), [Kamsu-Kom N](#), [Robert C](#), [Marabelle A](#), [Schlumberger M](#), [Soria JC](#), [Postel-Vinay S](#). Rapid and objective CT scan prognostic scoring identifies metastatic patients with long-term clinical benefit on anti-PD-1/L1 therapy. [Eur J Cancer](#). 2016 Sep;65:33-42.
19. [Schadendorf D](#), [Dummer R](#), [Hauschild A](#), [Robert C](#), [Hamid O](#), [Daud A](#), [van den Eertwegh A](#), [Cranmer L](#), [O'Day S](#), [Puzanov I](#), [Schachter J](#), [Blank C](#), [Salama A](#), [Loquai C](#), [Mehner JM](#), [Hille D](#), [Ebbinghaus S](#), [Kang SP](#), [Zhou W](#), [Ribas A](#). Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. [Eur J Cancer](#). 2016 Sep 2;67:46-54.
20. [Segal NH](#), [Logan TF](#), [Hodi FS](#), [McDermott DF](#), [Melero I](#), [Hamid O](#), [Schmidt H](#), [Robert C](#), [Chiarion-Sileni V](#), [Ascierto PA](#), [Maio M](#), [Urba WJ](#), [Gangadhar TC](#), [Suryawanshi S](#), [Neely J](#), [Jure-Kunkel M](#), [Krishnan S](#), [Kohrt HE](#), [Sznol M](#), [Levy R](#). Results From an Integrated Safety Analysis of Urelumab, an Agonist Anti-CD137 Monoclonal Antibody. [Clin Cancer Res](#). 2016 Oct 18. pii: clincanres.1272.2016. [Epub ahead of print]
21. [Hodi FS](#), [Chesney J](#), [Pavlick AC](#), [Robert C](#), [Grossmann KF](#), [McDermott DF](#), [Linette GP](#), [Meyer N](#), [Giguere JK](#), [Agarwala SS](#), [Shaheen M](#), [Ernstoff MS](#), [Minor DR](#), [Salama AK](#), [Taylor MH](#), [Ott PA](#), [Horak C](#), [Gagnier P](#), [Jiang J](#), [Wolchok JD](#), [Postow MA](#). Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. [Lancet Oncol](#). 2016 Nov;17(11):1558-1568.
22. [Eggermont AM](#), [Chiarion-Sileni V](#), [Grob JJ](#), [Dummer R](#), [Wolchok JD](#), [Schmidt H](#), [Hamid O](#), [Robert C](#), [Ascierto PA](#), [Richards JM](#), [Lebbé C](#), [Ferraresi V](#), [Smylie M](#), [Weber JS](#), [Maio M](#), [Bastholt L](#), [Mortier L](#), [Thomas L](#), [Tahir S](#), [Hauschild A](#), [Hassel JC](#), [Hodi FS](#), [Taitt C](#), [de Pril V](#), [de Schaetzen G](#), [Suciú S](#), [Testori A](#). Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. [N Engl J Med](#). 2016 Nov 10;375(19):1845-1855.

23. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2016 Nov 14;JCO2015661389. [Epub ahead of print]
24. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, Hodi FS, Joshua AM, Kefford R, Hersey P, Joseph R, Gangadhar TC, Dronca R, Patnaik A, Zarour H, Roach C, Toland G, Lunceford JK, Li XN, Emancipator K, Dolled-Filhart M, Kang SP, Ebbinghaus S, Hamid O. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. J Clin Oncol. 2016 Dec;34(34):4102-4109.
25. Long GV, Grob JJ, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Lane SR, Mak C, Legenne P, Flaherty KT, Davies MA. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1743-1754. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30578-2.
26. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, Robert C, Rouvier P, Amoura Z, Mathian A. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. Nephrol Dial Transplant. 2016 Dec 26. pii: gfw382. doi: 10.1093/ndt/gfw382. [Epub ahead of print]
27. Malka-Mahieu H, Newman M, Désaubry L, Robert C, Vagner S. Molecular Pathways: The eIF4F Translation Initiation Complex-New Opportunities for Cancer Treatment. Clin Cancer Res. 2017 Jan 1;23(1):21-25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2362.
28. Azan A, Caspers PJ, Bakker Schut TC, Roy S, Boutros C, Mateus C, Routier E, Besse B, Planchard D, Seck A, Kamsu Kom N, Tomasic G, Koljenović S, Noordhoek Hegt V, Texier M, Lanoy E, Eggermont AM, Paci A, Robert C, Puppels GJ, Mir LM. A Novel Spectroscopically Determined Pharmacodynamic Biomarker for Skin Toxicity in Cancer Patients Treated with Targeted Agents. Cancer Res. 2017 Jan 15;77(2):557-565. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1733.
29. Carbonnel F, Soularue E, Coutzac C, Chaput N, Mateus C, Lepage P, Robert C. Inflammatory bowel disease and cancer response due to anti-CTLA-4: is it in the flora? Semin Immunopathol. 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s00281-016-0613-x. [Epub ahead of print]