

POSSIBILITĂȚI NOI ÎN TRATAMENTUL MEDICAL AL MELANOMULUI MALIGN METASTATIC

Iurie Bulat – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Melanomul metastatic este una din cele mai rezistente tumori maligne la chimioterapie. Ca rezultat al aplicării citostaticelelor rata răspunsurilor obiective este joasă, iar supraviețuirea medie a pacienților cu melanom metastatic nu a depășit 6 luni pe parcursul a jumătate de secol. Succesele în domeniul biologiei moleculare și oncogenetică înregistrate în ultimii ani au contribuit la identificarea unor noi ținte terapeutice în melanom și apariția medicamentelor de generație nouă. Din 2011 până în prezent au fost aprobate 7 noi preparate eficiente în tratamentul melanomului metastatic: ipilimumab, peginterferon alfa-2b, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, pembrolizumab și nivolumab. Avantajele terapiei cu medicamentele noi sunt: rata înaltă a răspunsurilor obiective, durata lor considerabilă, instaurarea rapidă a efectului antitumoral, suportarea relativ satisfăcătoare. Dezavantajele tratamentului cu aceste preparate sunt reprezentate prin experiența limitată a utilizării lor pe scară largă, rata joasă a remisiunilor complete, dezvoltarea rezistenței în majoritatea cazurilor. În prezent în cadrul studiilor clinice continuă studiarea preparatelor noi și diferitor asocieri ale acestora în scopul optimizării tratamentului pacienților cu melanom metastatic.

Cuvinte-cheie: melanom malign metastatic, chimioterapie, imunoterapie, terapie țintită

Summary. New possibilities in medical treatment of metastatic malignant melanoma

Metastatic melanoma is one of most resistant malignant tumors to chemotherapy. As result of treatment with cytostatics the objective response rate is low and median survival don't exceeds 6 months during last 50 years. The successes in molecular biology and oncogenetics registered last years contributed to identification of new treatment targets in melanoma and appearance of new generation drugs. Since 2011 to present 7 new efficient drugs for the treatment of metastatic melanoma were approved: ipilimumab, peginterferon alfa-2b, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, pembrolizumab and nivolumab. The advantages of therapy with these drugs are: high rate of objective responses, considerable duration of remissions, rapid onset of antitumoral effect, relative good profile of safety. Disadvantages of treatment with these drugs are: the limited experience on the large scale, low rate of complete remissions, development of resistance in high percentage of cases. The evaluation of new drugs and their combinations is continuing in the frame of clinical studies with goal to optimize the treatment of patients with metastatic melanoma.

Key words: metastatic malignant melanoma, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy

Резюме. Новые возможности в лечении метастатического злокачественной меланомы

Метастатическая меланома одна из самых резистентных злокачественных опухолей к химиотерапии. В результате применения цитостатиков отмечена низкая частота объективных ответов, а средняя выживаемость пациентов с метастатической меланомой не превышала 6 месяцев за последние полвека. Успехи последних лет в области молекулярной биологии и онкогенетике способствовали выявлению новых лечебных мишеней и появлению препаратов нового поколения. С 2011 года по настоящее время апробированы 7 новых эффективных препаратов: ипилимумаб, пегинтерферон альфа-2b, вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, пембролизумаб и ниволумаб. Преимущества лечения новыми лекарствами следующие: высокая частота объективных ответов, их значительная продолжительность, быстрое установление противоопухолевого эффекта, удовлетворительная переносимость. Недостатки применения этих препаратов представлены ограниченным опытом их широкого применения, низкой частотой полных регрессий, развитием устойчивости в большинстве случаев. В настоящее время в рамках клини-

ческих исследований продолжается изучение новых препаратов и их различных сочетаний с целью оптимизации лечения пациентов с метастатической меланомой.

Ключевые слова: метастатическая меланома, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия

Melanomul malign metastatic (MMM) de mult timp este considerat drept una din cele mai agresive și imprezibile maladii oncologice, fiind asociat cu o supraviețuire medie de 4-6 luni, care până nu demult, pe parcursul a 40-50 de ani, a fost neschimbată. Tratamentul MMM prin aplicarea diferitor metode (chimioterapie, bioterapie, radioterapie, chirurgie paliativă ș.a.) timp de mai mult de jumătate de secol era preponderent orientat spre stoparea procesului metastatic, preîntâmpinarea și înlăturarea simptoamelor bolii și ameliorarea calității vieții. Cele mai frecvent utilizate citostatice, atât chimioterapicele – dacarbazina, cisplatinul, derivații de nitrosouree, vincaalcalozii, cât și imunomodulatorii – interferoanele, interleukina-2, fie în monoterapie, fie sub formă de diferite combinații, până în prezent sunt considerate ca fiind puțin eficiente. Rata remisiunilor obiective parțiale și complete ca rezultat al tratamentului medical pe parcursul acestei perioade de timp a fost nesatisfăcătoare, durata lor – neînsemnată, fără a influența supraviețuirea generală, iar vindecarea completă – un scop de neatinț pentru majoritatea absolută a pacienților cu MMM.

Datorită succeselor înregistrate în domeniul biologiei moleculare și oncogeneticii, care au contribuit la dezvoltarea cunoștințelor fundamentale despre melanomul malign și evoluția sa, pe parcursul ultimilor ani au fost înregistrate progrese remarcabile în tratamentul acestei maladii fatale.

Imunoterapie

Pentru o lungă perioadă de timp interleukina-2 (IL-2, Proleukin®) a fost unicul preparat imunotera-

pic aprobat (preponderent în SUA) pentru tratamentul MMM, iar experiența aplicării clinice era limitată într-un număr restrâns de centre pentru un contingent selectat de pacienți. Tradițional Proleukin este administrat în doze mari intravenos prin perfuzie rapidă sau de lungă durată. Inițial dozele mari de Proleukin erau asociate cu efecte adverse severe, dar ulterior managementul terapeutic al acestora a ameliorat semnificativ toleranța tratamentului. Rezultatele de lungă durată ale studiului, care a evaluat dozele înalte de Proleukin la 270 pacienți cu MMM au demonstrat o rată a răspunsurilor obiective de 16% cu o durată medie de aproximativ 9 luni. Peste 7 ani după finisarea tratamentului supraviețuirea generală a fost de aproximativ 11%. Răspunsurile de lungă durată și rezultatele supraviețuirii confirmă faptul, că dozele mari de Proleukin rămân o opțiune eficientă pentru un subset de pacienți cu MMM [1].

Alfa-interferoanele au demonstrat eficiență antitumorală în MMM ca monoterapie și în combinație cu chimioterapia și Proleukin. În monoterapie alfa-interferoanele au adus la o rată de răspunsuri obiective de 15%, ceea ce este comparabil cu monoterapia cu dacarbazină (DTIC) sau Proleukin. Pentru tratamentul pacienților cu MMM alfa-interferoanele cel mai frecvent sunt combinate cu chimioterapia și/sau Proleukin și sunt rar aplicate de sinestătător [1, 2].

În 2011 ipilimumab (YERVOY, Bristol-Myers Squibb Company), anticorp anti-cytotoxic față de antigenul T limfocitar (CTLA)-4 (Fig. 1), a fost aprobat în SUA și Europa, după ce pentru prima dată a de-

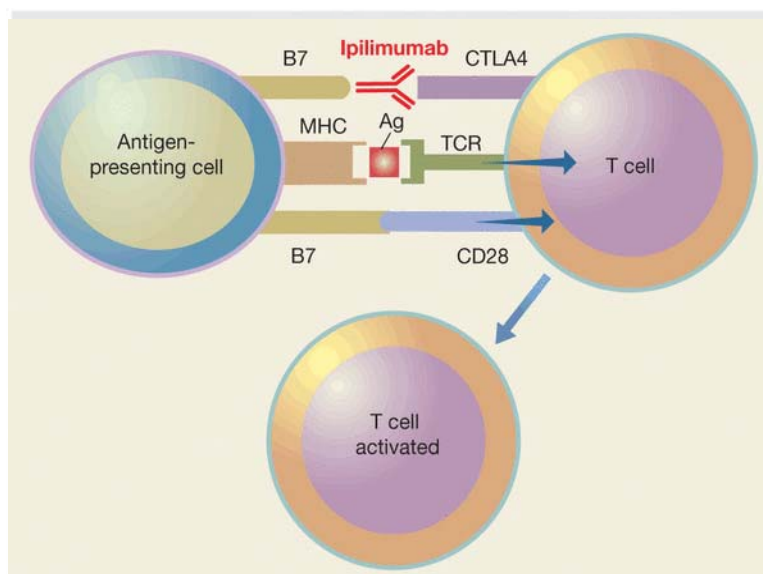


Fig. 1. Ipilimumab (Yervoy®) – mecanism de acțiune

monstrat ameliorarea supraviețuirii pacienților tratați anterior și naivi cu MMM în cadrul unui studiu pivotal de fază III [3].

Ulterior, în alt studiu de fază III, a fost confirmată eficiența preparatului în combinație cu dacarbazina sau fără ca I linie de terapie a MMM. Necătând la faptul, că rata răspunsurilor obiective a fost relativ joasă – 10%-15%, durata lor medie a constituit 14 luni. În procesul supravegherii în dinamică, a fost constatat, că un an, doi ani și trei ani au supraviețuit 54%, 32% și 24% de pacienți, respectiv [4, 5].

În cadrul studiului, care a servit drept întemeiere pentru aprobarea sa, ipilimumab a ameliorat supraviețuirea medie cu aproximativ 4 luni. Pe parcursul acumulării experienței de tratament, fiind sumate datele a mai multor studii, a fost stabilită supraviețuirea medie a pacienților cu MMM tratați cu ipilimumab ca fiind de 11 luni. Unii pacienți au supraviețuit 7 ani și mai mult [5]. Cele mai frecvente efecte secundare au fost: diareea, pruritul, rash-ul și colita (inflammation of the lining of the colon).

O nouă speranță în tratamentul MMM o reprezintă altă clasă de regulatori ai sistemului imun – anticorpii anti-PD1 (Fig. 2).

PD1 este o proteină, care face parte din familia imunoglobulinelor și reprezintă un receptor superficial al limfocitelor T și pro-B. PD1 joacă un rol important în regularea sistemului imun prevenind și inhibând activarea limfocitelor T. Această inhibare se realizează printr-un mecanism dublu de promovare a apoptozei (morții programate a celulelor) în limfocitele antigen specifice T și reducerea simultană a apoptozei în limfocitele regulatorii T (supresori) [6, 7].

Doi dintre anticorpii anti-PD1 – nivolumab și MK-3475 (cunoscut ca lambrolizumab) – au fost deja

studiați în cadrul fazei III de cercetări clinice. Ambele preparate au demonstrat anterior în cadrul fazelor I-II o rată considerabilă de răspunsuri obiective de 25%-38% (în unele subgrupuri de pacienți cu MMM ea fiind esențial mai mare), majoritatea din ele având o durată de peste 12 luni și o supraviețuire fără avansare impresionantă. Avantajul anticorpilor anti-PD1 față de ipilimumab o reprezintă instaurarea rapidă, în 2-3 săptămâni, a efectului chiar și la pacienții cu masă tumorală mare și o evoluție rapidă a procesului. Monoterapia anti-PD1 este, în general, tolerată satisfăcător, cu frecvența complicațiilor de grad III-IV de 13%-14%. A fost observat, că pacienții, care au avut o toxicitate semnificativă în urma tratamentului cu ipilimumab, în majoritatea cazurilor au tolerat satisfăcător terapia cu anticorpi anti-PD-1. În general, toxicitatea tratamentului cu preparatele date pare să fie substanțial inferioară celei înregistrate pe fondul tratamentului cu ipilimumab. Totodată, rareori au fost înregistrate decese cauzate de pneumonite – tip de toxicitate, care pare a fi asociat mai frecvent cu terapia cu anticorpi anti-PD-1 decât cea cu ipilimumab [8, 9].

Anticorpii anti-PD-1 oferă în perspectivă o alternativă nouă foarte promițătoare de tratament a pacienților cu MMM, dar la moment aceste preparate sunt accesibile preponderent în cadrul studiilor clinice.

Eficiența considerabilă, mecanismul original de acțiune și toxicitatea relativ limitată a anticorpilor anti-PD-1 sugerează un potențial înalt al combinării acestor preparate cu ipilimumab. Mai mult de atât, tratamentul combinat cu ipilimumab și nivolumab pare a fi fezabil și înalt eficient. Astfel, în cadrul unui studiu de fază I/II a fost demonstrată o rată de răspunsuri promițătoare: fiind combinate dozele de nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la 17 pacienți tratați

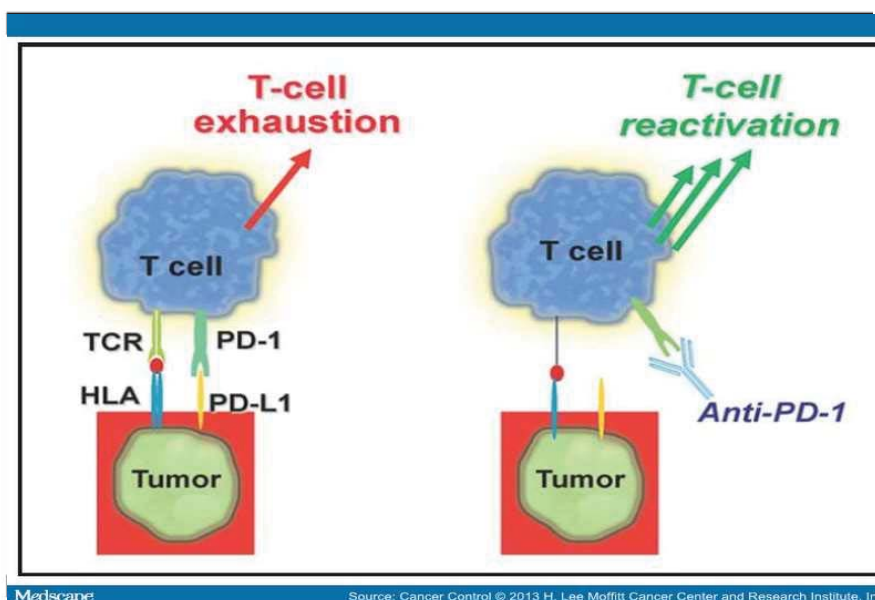


Fig. 2. Anticorpi anti-PD1 – mecanism de acțiune.

au fost obținute 53% de răspunsuri obiective, toate prezentând reducerea tumorii de 80% și mai mult, dar cu costul majorării toxicității. La toți acești pacienți, tratați cu combinarea concurrentă de nivolumab și ipilimumab, au fost observate efecte adverse de grad $\frac{3}{4}$, dar majoritatea au fost asimptomatice și reprezentate prin deviațiile indicilor de laborator. În cadrul acestui studiu clinic, numărul de remisiuni complete a fost mai mare decât cel anticipat pentru monoterapia cu ipilimumab, iar viteza instaurării răspunsului impresionantă [10]. În prezent se desfășoară studii de fază II și III, care vor servi drept suport pentru determinarea eficienței acestei combinații și superiorității sale față de monoterapie pentru a justifica toxicitatea adițională înregistrată anterior.

Nivolumab (OPDIVO, Bristol-Myers Squibb Company) a fost aprobat de către FDA (Food and Drug Administration) în decembrie 2014 pentru tratamentul melanomului nerezectabil sau MMM anterior tratate fără succes.

Anterior, în septembrie 2014, pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck) - alt anticorp anti-PD1 - a fost aprobat de către FDA pentru aceleași indicații.

Recent, în aprilie 2015 (publicat în iunie 2015), în cadrul studiului randomizat, controlat de fază III a fost demonstrat, că pembrolizumab (două regimuri de administrare), fiind comparat cu ipilimumab, a ameliorat concludent supraviețuirea fără avansare și cea generală, majorând neînsemnat toxicitatea generală a tratamentului, dar cu o frecvență mai redusă a efectelor adverse de grad sporit [11].

Terapii țintite

Cea mai notabilă influență asupra tratamentului

MMM în ultimii ani o are identificarea mutației activate a genei BRAF în calea de transmitere a semnalelor MAPK (mitogen-activated protein kinase) exprimată în cca 50% de melanoame cutanate, care poate fi ținută cu molecule mici inhibitoare ale proteinei BRAF, proteinei MEK sau cu ambele [12] (Fig. 3).

Proteina mutantă BRAF V600E poate fi identificată prin metoda imunohistochimică, utilizându-se anticorpii VE1. Sensitivitatea și specificitatea acestei metode a fost raportată ca fiind destul de înaltă – 97% și 98%, respectiv [13].

Inhibitorul BRAF vemurafenib (ZELBORAF tablete, Hoffmann-La Roche Inc.) a fost primul medicament cu acțiune ținută aprobat în august 2011 pentru tratamentul pacienților cu MMM.

Ulterior, în mai 2013, alt inhibitor BRAF dabrafenib (TAFINLAR capsule, GlaxoSmithKline, LLC) a primit aprobarea de către FDA în SUA și ceva mai târziu de către EMA (European Medical Agencies) în Europa.

În iunie 2013 FDA a aprobat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților cu MMM inhibitorul MEK trametinib (MEKINIST tablete, GlaxoSmithKline, LLC) și ulterior, în ianuarie 2014, combinarea dabrafenib + trametinib.

Avantajul clar al inhibitorilor BRAF vemurafenib și dabrafenib o reprezintă rata înaltă a răspunsurilor obiective înregistrate, care este de cca 50%. Ambele preparate asigură o supraviețuire fără avansare de 6,9 luni stabilită în rezultatul analizei studiilor randomizate de fază III, care este cu mult peste acest indice estimat pentru monochimioterapia cu dacarbazin [14, 15] (Fig. 4).

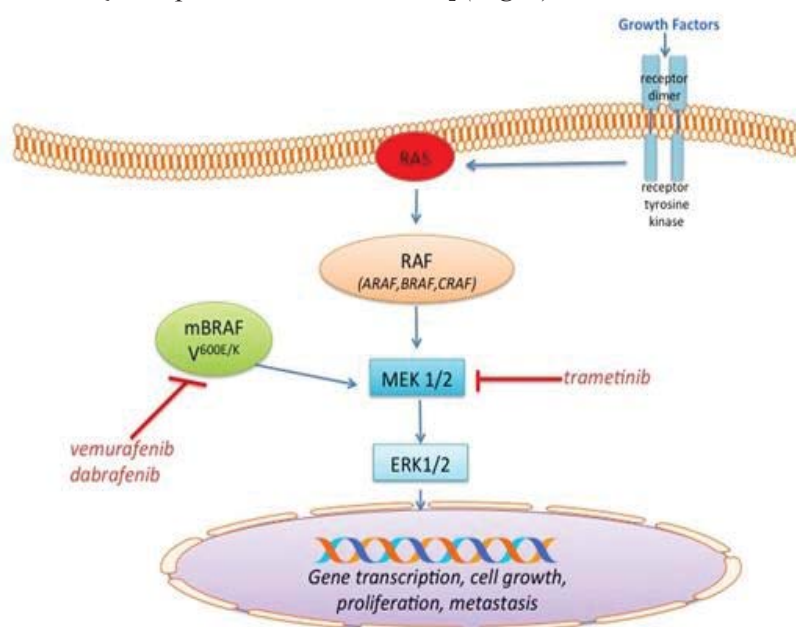


Fig. 3. Inhibitori BRAF și MEK – mecanism de acțiune

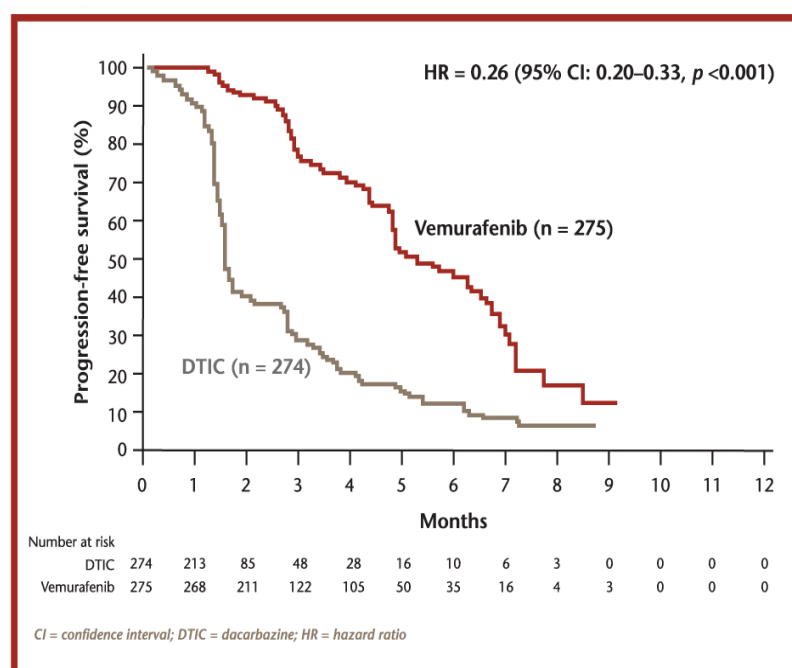


Fig. 4. Studiul BRIM-3 – supraviețuirea fără avansare – vemurafenib versus dacarbazin

Un alt avantaj indiscutabil al inhibitorilor BRAF este instaurarea rapidă a răspunsului antitumoral – după numai o săptămână sau două de tratament. A fost observat, că înainte ca efectul antitumoral să fie evident înregistrat prin investigațiile imagistice convenționale (tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară), se determină o descreștere dramatică a metabolismului tumorii la scanarea prin emisie pozitronică (PET-CT) [16].

Ambii inhibitori BRAF aprobați ameliorează supraviețuirea generală în comparație cu chimioterapia. În studiul randomizat BRIM-3 mediana supraviețuirii pacienților, care au administrat vemurafenib a constituit 13,6 luni, ceea ce este statistic semnificativ superior față de supraviețuirea înregistrată la pacienții tratați cu dacarbazină [17]. Studiul randomizat BREAK-3 a demonstrat o supraviețuire medie a pacienților, care au administrat dabrafenib, de 18,2 luni [18].

Inhibitorii BRAF ca monoterapie a pacienților cu MMM sunt bine tolerați; numai 3% din pacienții incluși în studiul BREAK-3 au întrerupt tratamentul pe motiv de toxicitate. Efecte adverse periculoase pentru viață au fost înregistrate rar, iar decese asociate cu toxicitatea tratamentului în cadrul acestor două studii nu au fost raportate.

Combinarea dabrafenib + trametinib a fost superioară față de monoterapia cu dabrafenib: rata răspunsurilor obiective a fost de 76% versus 54% pentru monoterapie ($p=0,03$), iar durata medie a răspunsurilor a fost de 10,5 luni versus 5,6 luni, respectiv [19].

Dezavantajul principal al tratamentului și inhibitorii BRAF îl reprezintă dezvoltarea eventuală a rezistenței în majoritatea absolută a cazurilor. Mecanismul de instaurare a rezistenței este în strânsă legătură cu reactivarea căii de transmitere a semnalelor MAPK prin intermediul proteinkinazelor MEK [20, 21]. Trametinib mediază blokarea MEK și aplicarea lui este asociată cu ameliorarea supraviețuirii fără avansare și supraviețuirii generale la pacienții cu MMM BRAF V600 mutant (V600E sau V600K) [22]. Alți inhibitori MEK ca cobimetinib, selumetinib și MEK162 deasemenea par a fi eficienți din punct de vedere clinic [23, 24, 25]. În același timp, eficiența monoterapiei cu inhibitori MEK este inferioară celei cu vemurafenib sau dabrafenib, iar aplicarea de sinestătătoare a acestora la pacienții cu MMM BRAF mutant trebuie să fie considerată în cazurile de intoleranță a ambilor inhibitori BRAF [26].

La moment sunt acumulate date insuficiente referitor la supraviețuirea de lungă durată după terapia anti-BRAF și deaceia rămâne neclar, cât de des monoterapia cu inhibitori BRAF induce supraviețuirea de lungă durată și dacă este posibilă vindecarea în urma acestui tratament.

Încă un dezavantaj al acestui tip de tratament este rata joasă a pacienților cu răspunsuri complete. Dispariția completă a metastazelor de melanom pe parcursul evaluării inhibitorilor BRAF inițial raportată ca fiind de 1%-3%, odată cu mărirea numărului de pacienți tratați și perioadei de supraveghere a crescut până la 5%-7% [14, 15, 17, 18].

În general, datele acumulate în cadrul studiilor efectuate pe parcursul ultimilor ani confirmă faptul, că inhibitorii BRAF reprezintă preparate cu un potențial deosebit de a frâna progresarea MMM, dar șansele de vindecare a acestor pacienți sunt joase.

Concluzii:

1. MMM pe întreaga perioadă istorică de tratament a acestei maladii a fost considerat o boală refractară la tratament cu un număr limitat de opțiuni în special în stadiul de generalizare. Succesele obținute în imunoterapia și terapia genetic ținută a MMM în ultimii ani au revoluționat spectrul posibilităților de tratament a acestor pacienți.

2. Din 2011 până în prezent de către FDA și EMA au fost aprobate 7 noi preparate eficiente în tratamentul MMM: ipilimumab (2011), peginterferon alfa-2b (2011), vemurafenib (2011), dabrafenib (2013), trametinib (2013), pembrolizumab și nivolumab (2014).

3. Avantajele terapiei cu medicamentele de ultima generație sunt următoarele: rata înaltă a răspunsurilor obiective nemijlocite, durata lor considerabilă cu ameliorarea atât a supraviețuirii fără avansare, cât și supraviețuirii generale, instaurarea rapidă a efectului antitumoral, suportarea relativ satisfăcătoare a tratamentului.

4. Printre dezavantajele aplicării clinice a acestor preparate pot fi menționate experiența limitată a utilizării lor pe scară largă, durata nesatisfăcătoare a supravegherii (follow-up) pacienților tratați în dinamică, rata joasă a remisiunilor complete înregistrate, dezvoltarea și instaurarea rezistenței în majoritatea cazurilor.

5. Până în prezent lipsește răspunsul la întrebarea, dacă prin aplicarea medicamentelor date este posibilă vindecarea completă a pacienților cu MMM.

6. Necâtând la progresele înregistrate rămân neclare foarte multe momente legate, de exemplu, de utilitatea aplicării imunoterapiei ca tratament front-line la pacienții cu MMM cu mutații BRAF. Lipsesc biomarkeri pentru a contribui la determinarea tratamentului optimal al acestor pacienți.

6. Rămâne să fie definit rolul tratamentului preoperator (neoadjuvant) și postoperator (adjuvant) cu aplicarea medicamentelor de generație nouă.

7. În vederea obținerii răspunsurilor la întrebările formulate mai sus, sunt așteptate rezultatele multiplelor studii de asociere a agenților cu acțiune ținută și/ sau imunomodulatorilor, care se desfășoară în prezent.

8. Datele obținute în cadrul acestor studii vor contribui la ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienților cu MMM prin optimizarea și personalizarea lui.

Bibliografie

1. *Cancer*, Vol. 88, No 9, pp 2042-2046, 2000.
2. Bottomley A., Coens C., Suciu S. et al. *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected Stage III melanoma: A Phase II randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group*. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:2916-2923.
3. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
4. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., et al. *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-2526.
5. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., et al. *Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma*. 38th Congress of the European Society for Medical Oncology; September 27–October 1, 2013; Amsterdam, Netherlands. Abstract LBA24.
6. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. *The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity*. *Immunological Reviews* 236: 219–42.
7. Fife B.T., Pauken K.E. *The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1217: 45–59.
8. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. *N Engl J Med*. 2012;366:2443-2454.
9. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. *Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma*. *N Engl J Med*. 2013;369:134-144.
10. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., et al. *Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma*. *N Engl J Med*. 2013; 369:122-133.
11. Robert C., Schachter J., Long G., et al. *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532.
12. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. *Nature*. 2002;417:949-954.
13. Long G.V., Wilmott J.S., Capper D., et al. *Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma*. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:61-65.
14. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-2516.
15. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., et al. *Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet*. 2012;380:358-365.
16. McArthur G.A., Puzanov I., Amaravadi R., et al. *Marked, homogeneous, and early [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography responses to vemurafenib in BRAF-mutant advanced melanoma*. *J Clin Oncol*. 2012;30:1628-1634.

17. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. *Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E mutated melanoma.* J Clin Oncol. 2012;30 (suppl; abstr 8502).
18. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., et al. *An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM).* J Clin Oncol. 2013;31 (suppl; abstr 9013).
19. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., et al. *Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations.* N Engl J Med. 2012; 367:1694-1703.
20. Paraiso K.H.T., Fedorenko I.V., L.P. Cantini, et al. *Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy.* Br J Cancer. 2010;102:1724-1730.
21. 34. Paraiso K.H., Smalley K.S. *Making sense of MEK1 mutations in intrinsic and acquired BRAF inhibitor resistance.* Cancer Discov. 2012;2:390-392.
22. Flaherty K.T., Robert C., Hersey P., et al. *Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma.* N Engl J Med. 2012;367:107-114.
23. Catalanotti F., Solit D.B., Pulitzer M.P., et al. *Phase II trial of MEK inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in patients with BRAFV600E/K-mutated melanoma.* Clin Cancer Res. 2013;19:2257-2264.
24. Robert C., Dummer R., Gutzmer R., et al. *Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAFmutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study.* Lancet Oncol. 2013;14:733-740.
25. Ascierto P.A., Schadendorf D., Berking C., et al. *MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study.* Lancet Oncol. 2013;14:249-256.
26. Grimaldi A.M., Simeone E., Ascierto P.A. *The role of MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma.* Curr Opin Oncol. 2014;26:196-203.