

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Εξελίξεις στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος

Μέχρι πρόσφατα, οι μόνες θεραπευτικές επιλογές στο μεταστατικό μελάνωμα ήταν η ανοσοθεραπεία με υψηλές δόσεις ιντερλευκίνης-2 (IL-2), θεραπεία τοξική και μη ευρέως διαθέσιμη, καθώς και η παρηγορητική χημειοθεραπεία με δακαρβαζίνη, η οποία δεν έχει δείχθει ότι προσφέρει όφελος επιβίωσης. Η πρόγνωση των ασθενών ήταν πτωχή, ενώ επί 20 έτη κανένα νέο φάρμακο ή συνδυασμός δεν οδήγησε σε βελτίωση αυτής. Η αποκρυπτογράφηση, τα τελευταία έτη, των μοριακών μηχανισμών που διέπουν το κακόηθες μελάνωμα οδήγησε στην ανάπτυξη και την επιτυχή εφαρμογή στην κλινική πράξη νέων παραγόντων, όπως οι αναστολείς BRAF και οι αναστολείς MEK. Επίσης, η βαθύτερη γνώση των μηχανισμών διαφυγής του όγκου από την ανοσοεπιτήρηση οδήγησε στην ανάπτυξη των αντι-CTLA-4 και αντι-PD-1 αντισωμάτων, τα οποία είναι δραστικά στο μελάνωμα ενώ δοκιμάζονται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και σε άλλα συμπαγή νεοπλάσματα. Αυτή η πρόσφατη έκρηξη γνώσης μεταφράστηκε σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης για πρώτη φορά, καθώς και σε βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Όμως, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, όπως η κατάλληλη αλληλουχία των θεραπευτικών χειρισμών και οι βέλτιστοι συνδυασμοί τους, αλλά και ποια θα είναι η θέση των νέων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως οι αναστολείς του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται η συγκέντρωση της δημοσιευμένης κατά τα τελευταία έτη βιβλιογραφίας που αφορά στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος σχετικά με παράγοντες που περιλαμβάνονται στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κακόηθες μελάνωμα του δέρματος αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο του δέρματος, με την επίπτωσή του να αυξάνει σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες.<sup>1,2</sup> Παρ' όλο που η πλειοψηφία των ασθενών αρχικά έχει εντοπισμένη νόσο η οποία μπορεί να ιαθεί με χειρουργική εξαίρεση, ποσοστό 2–5% παρουσιάζεται με εξ αρχής μεταστατική νόσο, ενώ ορισμένοι άλλοι που αρχικά είχαν τοπική νόσο τελικά θα υποτροπιάσουν συστηματικά, με τον κίνδυνο να μεγιστοποιείται όσο αυξάνει το βάθος διήθησης του νεοπλάσματος ή εάν υπάρχουν διηθημένοι επιχώριοι λεμφαδένες.<sup>3</sup> Η αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου είναι παρηγορητική. Μέχρι πρόσφατα, οι θεραπευτικές επιλογές περιελάμβαναν τη χημειοθεραπεία και την ανοσοθεραπεία με ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η οποία σε λίγους επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να προσφέρει παρατεταμένη, ελεύθερη νόσου επιβίωση.<sup>4</sup> Τα τελευταία έτη, η διαλεύκανση των μοριακών μονοπατιών που διέπουν το κακόηθες μελάνωμα

και η ανάπτυξη στρατηγικών άρσης της προκαλούμενης από τον όγκο ανοσοδιαφυγής και ανοσοκαταστολής έχουν δώσει ώθηση στη θεραπευτική του μεταστατικού μελανώματος, με τα αποτελέσματα να είναι ήδη απτά στην κλινική πράξη. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται η περιγραφή των κυριότερων θεραπευτικών εξελίξεων.

### 2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για περισσότερα από 30 χρόνια η δακαρβαζίνη αποτέλεσε τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής του μεταστατικού μελανώματος, ιδίως για τους ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι να λάβουν υψηλές δόσεις ιντερλευκίνης-2 (HD IL-2). Παρ' όλα αυτά, από την έγκρισή της στις ΗΠΑ το 1975 έως σήμερα, ποτέ δεν αποδείχθηκε σε μελέτες φάσης III ότι αυξάνει την επιβίωση συγκρινόμενη με ανακουφιστική φροντίδα μόνο.<sup>5</sup> Προσπάθειες βελτίωσης των αποτελεσμάτων της χημειοθεραπείας δοκιμάζοντας νεότερα

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(1):28–35  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(1):28–35

**A. Ματίκας,  
Δ. Μαυρουδής**

*Παθολογική-Ογκολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης*

Advances in the treatment  
of metastatic melanoma

*Abstract at the end of the article*

#### Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοθεραπεία  
Βεμουραφενίμπη (vemurafenib)  
BRAF  
Ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab)  
Μελάνωμα  
PD-1

Υποβλήθηκε 28.4.2014  
Εγκρίθηκε 24.7.2014

φάρμακα,<sup>6,7</sup> χορηγώντας συνδυασμούς κυτταροτοξικών<sup>8,9</sup> και συνδυάζοντάς τη με ανοσοθεραπεία<sup>10</sup> δεν οδήγησαν σε αύξηση της επιβίωσης σε σχέση με μονοθεραπεία με δακαρβαζίνη σε μελέτες φάσης III. Εν τούτοις, πρόσφατα, σε μια μελέτη φάσης III διαπιστώθηκε για πρώτη φορά μια σημαντική διαφορά υπέρ της πακλιταξέλης, συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (nanoparticle albumin-bound paclitaxel, nab-paclitaxel), σε σχέση με τη δακαρβαζίνη. Πράγματι, η χορήγηση της nab-paclitaxel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ελεύθερου προόδου νόσου διαστήματος (progression-free survival, PFS), που ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, από 2,5–4,8 μήνες, χωρίς όμως η συγκεκριμένη διαφορά να μεταφράζεται σε σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS) (12,8 έναντι 10,7 μήνες,  $p=0,09$ ).<sup>11</sup> Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παρακάτω αναφερόμενα καλύτερα αποτελέσματα τόσο της ανοσοθεραπείας όσο και της στοχεύουσας θεραπείας, η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία φαίνεται να διαδραματίζει δευτερεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος.

### 3. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το ενδιαφέρον για την ανοσοθεραπεία στην αντιμετώπιση του μελανώματος υφίσταται ήδη από τη δεκαετία του 1980. Η χορήγηση ιντερφερόνης-α μετά από χειρουργική εξαίρεση ως επικουρική (adjuvant) θεραπεία αποτελεί το “standard of care” για ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή της νόσου.<sup>12</sup> Ως προς τη μεταστατική νόσο, η HD IL-2 αποτελούσε μέχρι πρόσφατα την καλύτερη επιλογή για ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση, καθώς οδηγούσε σε ανταποκρίσεις της τάξης του 15–20%, με τις μισές περίπου από αυτές να διαρκούν πολλά έτη.<sup>4</sup> Μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου αποτελεί η σημαντική τοξικότητα, η οποία, παθοφυσιολογικά, οφείλεται στο σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής που προκαλείται από την IL-2 και κλινικά εμφανίζεται με πυρετό, πτώση αρτηριακής πίεσης, οιδήματα, ολιγουρία, νευροτοξικότητα, αρρυθμίες και δύσπνοια. Το γεγονός αυτό έχει ως συνέπεια την ανάγκη χορήγησης της HD IL-2 σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) από προσωπικό με εμπειρία στη χορήγησή της. Προσπάθειες για βελτίωση των αποτελεσμάτων της HD IL-2 με χορήγηση λεμφοκυττάρων τα οποία διηθούν τον όγκο (tumor infiltrating lymphocytes, TILs), με ή χωρίς προηγηθείσα χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων (lymphodepletion), ήταν ενθαρρυντικές.<sup>13,14</sup> Παρά τις τεχνικές δυσκολίες και τη διαθεσιμότητα σήμερα και άλλων θεραπευτικών επιλογών, η HD IL-2 εξακολουθεί να συνιστάται ως αρχική αντιμετώπιση σε επιλεγμένους ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα.<sup>12</sup>

#### 3.1. Αναστολείς CTLA-4

Φυσιολογικά, ο υποδοχέας CTLA-4 στα Τ-λεμφοκύτταρα αναστέλλει την ενεργοποίηση της ανοσιακής απάντησης, καθώς ανταγωνίζεται το συν-ενεργοποιητικό μόριο CD28 για σύνδεση στα CD80 και CD86.<sup>15</sup> Αναστολή του CTLA-4 οδηγεί σε ενισχυμένη ανοσιακή απάντηση των Τ-λεμφοκυττάρων κατά του όγκου. Ο πρώτος αναστολέας CTLA-4 που εγκρίθηκε για χρήση στο μεταστατικό μελάνωμα ήταν το μονοκλωνικό αντίσωμα ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab), καθώς σε μελέτες φάσης III διαπιστώθηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, σε 676 προθεραπευμένους με χημειοθεραπεία ή IL-2, HLA-A\*0201 θετικούς ασθενείς χορηγήθηκε είτε ιπιλιμουμάμπη 3 mg/kg με ή χωρίς το πεπτιδικό εμβόλιο gp100 είτε το εμβόλιο μόνο. Η ολική επιβίωση ήταν 10, 10,1 και 6,4 μήνες στις τρεις ομάδες, αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό ελέγχου της νόσου ανήλθε στο 20,1%, 28,5% και 11%, διαφορές που ήταν στατιστικά σημαντικές. Επίσης, φάνηκε ότι επί προόδου νόσου μετά από αρχική ανταπόκριση στην ιπιλιμουμάμπη η επαναχορήγησή της οδήγησε σε εκ νέου έλεγχο της νόσου στα 2/3 των ασθενών.<sup>16</sup> Σε 502 μη προθεραπευμένους ασθενείς χορηγήθηκε δακαρβαζίνη με ή χωρίς ιπιλιμουμάμπη 10 mg/kg. Οι διαφορές στη συνολική επιβίωση (11,2 έναντι 9,1 μήνες) και στην τριετή επιβίωση (20,8% έναντι 12,2%) υπέρ του συνδυασμού ήταν στατιστικά σημαντικές, ενώ τα δύο σχήματα ήταν ισοδύναμα ως προς το ποσοστό ελέγχου της νόσου (33,2% έναντι 30,2%).<sup>17</sup>

Σχετικά με την ιπιλιμουμάμπη, θα πρέπει να τονιστεί ότι η τοξικότητα είναι δυνητικά σημαντική και αφορά σε εντεροκολίτιδα, ηπατίτιδα, εξανθήματα, ενδοκρυσπάθειες (υποϋποφυσιζμός, υποθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια), σύνδρομο Guillain-Barré, οφθαλμική τοξικότητα, παγκρεατίτιδα, κυτταροπενίες, σαρκοείδωση και αγγειιτιδικό σύνδρομο. Η προτεινόμενη αντιμετώπιση περιλαμβάνει την καθυστέρηση των επόμενων δόσεων με ή χωρίς κορτικοστεροειδή εάν η τοξικότητα είναι βαθμού 2 και τη μόνιμη διακοπή της ιπιλιμουμάμπης σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή εάν η τοξικότητα είναι βαθμού 3 ή 4.<sup>18</sup> Η εγκεκριμένη δοσολογία από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) είναι 3 mg/kg. Μια μελέτη φάσης II έδειξε καλύτερα αποτελέσματα ως προς το ποσοστό ανταπόκρισης, όχι όμως ως προς την επιβίωση, καθώς και μεγαλύτερη τοξικότητα με υψηλότερη δόση, όπως 10 mg/kg.<sup>19</sup> Τα δύο αυτά δοσολογικά σχήματα πρόκειται να συγκριθούν σε τρέχουσα μελέτη φάσης III (NCT01515189).

Επί πλέον, τα κριτήρια RECIST (response evaluation criteria in solid tumors, κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων) ενδεχομένως να μην είναι κατάλληλα για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της

ανοσοθεραπείας του καρκίνου, καθώς η ανταπόκριση μπορεί να είναι καθυστερημένη και μάλιστα να ακολουθεί αρχική επιδείνωση της νόσου, ενώ ενδέχεται να παρατηρείται παρατεταμένη, κλινικά σημαντική σταθεροποίηση της νόσου. Για το λόγο αυτόν έχουν προταθεί τα κριτήρια ανοσιακής απόκρισης (immune response), τα οποία λαμβάνουν υπ' όψη τα παραπάνω.<sup>20</sup> Οι ανταποκρίσεις στην ιπιλιμουμάμπη τείνουν να είναι παρατεταμένες, με όλους σχεδόν τους ασθενείς που εισήλθαν σε πλήρη ύφεση (<10% του συνόλου) να παραμένουν εν ζωή για >5 έτη σε μια αναδρομική σειρά.<sup>21</sup>

Ένα δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CTLA-4, η τρεμελιμουμάμπη (tremelimumab), συγκρίθηκε με χημειοθεραπεία (δακαρβαζίνη ή τεμοζολομίδη) σε μια μελέτη φάσης III. Η διαφορά δύο μηνών στη συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται και στο επιτρεπόμενο cross-over της μελέτης σε ιπιλιμουμάμπη των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη χημειοθεραπεία.<sup>22</sup>

### 3.2. Αναστολείς της πρωτεΐνης programmed death-1

Μέσω της σύνδεσής της με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται στον όγκο, η programmed death-1 protein (PD-1), που αποτελεί υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων, προκαλεί αναστολή της ενεργοποίησής τους και ευοδώνει τη διαφυγή του όγκου από την ανοσοεπιτήρηση.<sup>23</sup> Μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PD-1 και του PD-L1 έχουν ήδη δοκιμαστεί σε μελέτες φάσης I σε ποικιλία συμπαγών όγκων, όπως το μελάνωμα, ο καρκίνος του νεφρού και ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, με σχετική επιτυχία.

Το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της PD-1, η νιβολουμάμπη (nivolumab), χορηγήθηκε σε διάφορες δόσεις ανά δύο εβδομάδες έως και για δύο έτη σε 107 ασθενείς με προθεραπευμένο μεταστατικό μελάνωμα σε μια μελέτη φάσης I/II. Η συνολική επιβίωση ήταν 17 μήνες και οι ανταποκρίσεις (με βάση τα κριτήρια RECIST) ανήλθαν στο 31%. Αντίθετα με ό,τι συμβαίνει με την ιπιλιμουμάμπη, οι ανταποκρίσεις ήταν εμφανείς σε σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ 43% των ασθενών επιβίωσαν μετά από 2 έτη.<sup>24</sup>

Ένα δεύτερο αντίσωμα κατά της PD-1, η πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab), ελέγχθηκε σε μια μελέτη φάσης I σε ποικίλα δοσολογικά σχήματα σε προθεραπευμένους και μη ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα. Το ποσοστό των ανταποκρίσεων με βάση τα κριτήρια RECIST ανήλθαν στο 38%, ενώ τα καλύτερα αποτελέσματα προέκυψαν με το σχήμα των 10 mg/kg ανά δύο εβδομάδες. Το PFS ήταν >7 μήνες, με το 80% των ανταποκρίσεων να εξελίσσονται κατά τη στιγμή της ανάλυσης.<sup>25</sup>

Ο αναστολέας PD-L1 BMS-936559 πέτυχε 17% αντα-

πόκριση μεταξύ 52 ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα σε μια μελέτη φάσης I που περιλάμβανε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους.<sup>26</sup>

Σχετικά με την αναστολή PD-1/PD-L1, θα πρέπει να τονιστεί ότι καταβάλλεται προσπάθεια να βρεθούν βιοδείκτες που προβλέπουν ανταπόκριση στους εν λόγω παράγοντες. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του PD-L1 στον όγκο φαίνεται να είναι ένας από αυτούς. Τα νεοπλασματικά κύτταρα του μελανώματος εκφράζουν PD-L1 στο 71% των ασθενών (American Association for Cancer Research, 2014). Είναι σημαντικό ότι το 46% των εν λόγω ασθενών ανταποκρίθηκαν στην πεμπρολιζουμάμπη, έναντι 17% των ασθενών των οποίων το μελάνωμα δεν παρουσίαζε έκφραση του PD-L1, ενώ, συγχρόνως, και το PFS ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με θετική έκφραση.<sup>27</sup>

Η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν αναστολή PD-1/PD-L1 παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κόπωση, εξανθήματα, διάρροιες. Η τοξικότητα αυτή είναι βαθμού 3 ή 4, σε ποσοστό 20% περίπου των ασθενών.<sup>24,25</sup>

Ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη πολλές μελέτες, οι οποίες θα καθορίσουν καλύτερα τη θέση των ανωτέρω παραγόντων στη θεραπευτική του μεταστατικού μελανώματος. Η νιβολουμάμπη (nivolumab) μελετάται στην πρώτη γραμμή σε BRAF wild type ασθενείς έναντι δακαρβαζίνης (NCT01721772), στην πρώτη γραμμή έναντι ιπιλιμουμάμπης σε συνδυασμό με αυτή (NCT01844505) και στη δεύτερη γραμμή μετά από ιπιλιμουμάμπη έναντι χημειοθεραπείας (NCT01721746). Η πεμπρολιζουμάμπη συγκρίνεται με χημειοθεραπεία στη δεύτερη γραμμή μετά από ιπιλιμουμάμπη (NCT01704287) και στην πρώτη γραμμή έναντι της ιπιλιμουμάμπης (NCT01866319).

### 3.3. Συνδυασμένη ανοσοθεραπεία

Ο όρος double immune checkpoint inhibition αφορά στο συνδυασμό αντισωμάτων κατά του CTLA-4 και του PD-1/PD-L1. Το θεωρητικό πλεονέκτημα έγκειται στο γεγονός ότι, καθώς προκαλούν άρση της ανοσοκαταστολής μέσω διαφορετικών στόχων, ενδεχομένως να έχουν αθροιστική ή και συνεργική δράση όταν συγχωρηγούνται. Σε μια μελέτη φάσης I, η νιβολουμάμπη και η ιπιλιμουμάμπη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Η ταυτόχρονη θεραπεία συνδυάστηκε με ένα ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης της τάξης του 40%, έναντι 20% της διαδοχικής, με τις περισσότερες ανταποκρίσεις να είναι μεγάλης διάρκειας. Ωστόσο, η μεγαλύτερη δραστηριότητα συνοδεύεται και από μεγαλύτερη τοξικότητα.<sup>28</sup> Ο σχετικός συνδυασμός αποτελεί αντικείμενο μιας μελέτης φάσης III που αναφέρθηκε παραπάνω (NCT01844505) και μιας μελέτης φάσης II (NCT01927419).

#### 4. ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το μονοπάτι της ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (mitogen activated protein kinase, MAPK) κατέχει κεντρικό ρόλο στη βιολογία του μελανώματος και είναι ενεργοποιημένο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.<sup>29</sup> Μεταλλάξεις του BRAF, οι οποίες οδηγούν σε αυτόματη ενεργοποίηση του μονοπατιού, παρατηρούνται στους μισούς περίπου ασθενείς με μελάνωμα, με το 80–90% των περιπτώσεων αυτών να αφορά στη μετάλλαξη V600E και στις υπόλοιπες περιπτώσεις κατά κύριο λόγο στη V600K,<sup>30</sup> ενώ ακολουθούν οι μεταλλάξεις του NRAS σε ποσοστό 10–15% των ασθενών. Η διαπίστωση της εν λόγω εξάρτησης του κακοήθους μελανώματος από τις ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του BRAF οδήγησε στην ανάπτυξη αναστολέων αυτού. Τα αρχικά αποτελέσματα όμως σε μη επιλεγμένο πληθυσμό και με το μη εκλεκτικό αναστολέα σοραφενίμη (sorafenib) ήταν απογοητευτικά.<sup>31</sup> Έκτοτε, αναπτύχθηκαν εκλεκτικοί αναστολείς του μεταλλαγμένου BRAF, όπως η βεμουραφενίμη (vemurafenib) και η νταμπραφενίμη (dabrafenib), που έδειξαν σημαντική κλινική δραστηριότητα.

##### 4.1. Αναστολείς του BRAF

Η πρώτη μελέτη που κατέδειξε θεαματικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένο μεταστατικό μελάνωμα οι οποίοι έλαβαν βεμουραφενίμη ήταν μια δοκιμή φάσης I που δημοσιεύτηκε το 2010.<sup>32</sup> Ακολούθησε η μελέτη φάσης III BRIM-3, όπου συγκρίθηκε η βεμουραφενίμη με τη δακαρβαζίνη σε 645 μη προθεραπευμένους ασθενείς, με τις διαφορές στα ποσοστά ανταποκρίσεων (48% έναντι 4%), στο PFS (5,3 μήνες έναντι 1,6) και στα ποσοστά εξάμηνης επιβίωσης (84% έναντι 64%) να είναι στατιστικά σημαντικές.<sup>33</sup> Ο δεύτερος διαθέσιμος αναστολέας του BRAF, η νταμπραφενίμη, συγκρίθηκε με τη δακαρβαζίνη σε 250 μη προθεραπευμένους ασθενείς, με τη συνολική ανταπόκριση (50% έναντι 7%) και το PFS (5,1 έναντι 2,7 μήνες) να διαφέρουν σημαντικά.<sup>34</sup>

Οι συγκεκριμένες μελέτες, εκτός από την προφανή δραστηριότητα και την υπεροχή των αναστολέων του BRAF έναντι της δακαρβαζίνης, ανέδειξαν και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών. Οι συχνότερες αφορούν στο δέρμα, όπως αλωπεκία, εξανθήματα, φωτοευαισθησία, κερατοακάνθωμα και πλακώδες καρκίνωμα δέρματος, το οποίο εμφανίζεται σε ποσοστό 12–26% των ασθενών που λαμβάνουν βεμουραφενίμη εντός 8–12 εβδομάδων.<sup>35</sup> Το βιολογικό υπόβαθρο πιθανότατα αφορά σε παράδοξη ενεργοποίηση της MAPK οδού στα κύτταρα που δεν φέρουν μεταλλάξεις BRAF. Το γεγονός αυτό φαίνεται να λαμβάνει χώρα ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν και upstream RAS μεταλλάξεις, ιδίως κατά τη λήψη της βεμουραφενίμης και λιγότερο

της νταμπραφενίμης, δεδομένου ότι πρόκειται για έναν περισσότερο εκλεκτικό αναστολέα της μεταλλαγμένης μορφής του BRAF.<sup>36</sup> Άλλες συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρθραλγίες, κόπωση, ραγοειδίτιδα στο 2%, πυρετός –ιδιαίτερα με την νταμπραφενίμη– και παράταση του QT, ιδίως με τη βεμουραφενίμη.

Παρά την εντυπωσιακή αρχική ανταπόκριση, πρακτικά όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του BRAF τελικά (συνήθως εντός 6–12 μηνών) θα παρουσιάσουν πρόοδο της νόσου. Η επίκτητη αντίσταση μπορεί να αποκτάται με πολλαπλούς μηχανισμούς, όπως νέες υπερδραστικές μεταλλάξεις του BRAF, μεταλλάξεις του MEK ή του NRAS, ενεργοποίηση παράπλευρων μονοπατιών όπως το PI3K/AKT/mTOR ή ενεργοποίηση της κινάσης COT.<sup>37</sup>

##### 4.2. Αναστολείς του MEK

Στην οδό MAPK, η κινάση MEK1/2 βρίσκεται downstream του BRAF, επομένως αναστολή της οδού στο σημείο αυτό θεωρητικά θα έχει δράση σε BRAF μεταλλαγμένο μελάνωμα. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε όταν ο αναστολέας του MEK τραμετινίμη (trametinib) χορηγήθηκε σε ασθενείς με μετάλλαξη BRAF που είχαν λάβει ή δεν είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα του BRAF. Ποσοστό 25% των μη προθεραπευμένων ασθενών ανταποκρίθηκαν στην τραμετινίμη, με ένα PFS 4,0 μήνες και μια συνολική επιβίωση 14,2 μήνες. Αντίθετα, η τραμετινίμη δεν εμφάνισε κάποια δράση στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα του BRAF.<sup>38</sup> Επίσης, στη μελέτη φάσης III METRIC σε 322 μη προθεραπευμένους ασθενείς με μετάλλαξη BRAF, η τραμετινίμη υπερέιχε της χημειοθεραπείας ως προς την πιθανότητα ανταπόκρισης, το PFS και τα ποσοστά εξάμηνης επιβίωσης.<sup>39</sup> Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η αναστολή του MEK δεν προκαλεί δερματική τοξικότητα.

##### 4.3. Συνδυασμένη αναστολή BRAF/MEK

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, η αναστολή στο μονοπάτι MAPK προκαλεί, αρχικά τουλάχιστον, σημαντικό κλινικό όφελος. Προκειμένου να ελεγχθεί αν μπορεί να επιβραδυνθεί η ανάπτυξη αντίστασης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, συγκρίθηκε ο συνδυασμός νταμπραφενίμης με τραμετινίμη σε πλήρεις δόσεις (150 mg δύο φορές την ημέρα και 2 mg την ημέρα, αντίστοιχα) με μόνο την νταμπραφενίμη. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (76% έναντι 54%) και το PFS (9,6 μήνες έναντι 5,8 μήνες) διέφεραν σημαντικά υπέρ του συνδυασμού. Επί πλέον, η επίπτωση πλακώδους καρκίνου του δέρματος ήταν χαμηλότερη με το συνδυασμό (7% έναντι 19%), γεγονός που οφείλεται στην προστατευτική δράση της αναστολής MEK.<sup>40</sup> Η συνδυασμέ-

νη αναστολή BRAF/MEK μελετάται σε δύο μελέτες φάσης III, είτε έναντι νταμπραφενίμης (NCT01597908). Ο άλλος αναστολέας του BRAF που είναι εγκεκριμένος για χρήση σήμερα, η βεμουραφενίμη (vemurafenib), συνδυάστηκε με τον αναστολέα MEK κομπιμετινίμη (cobimetinib).<sup>41</sup> Μεταξύ των 32 ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως βεμουραφενίμη ως μονοθεραπεία το ποσοστό ανταπόκρισης ανήλθε στο 19% και όλοι οι 25 μη προθεραπευμένοι ασθενείς παρουσίασαν ανταποκρίσεις της νόσου, ενώ μόλις το 1,6% εκδήλωσε πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος. Ο εν λόγω συνδυασμός αξιολογείται και σε μια μελέτη φάσης III, όπου ολοκληρώθηκε η ένταξη των ασθενών το Δεκέμβριο του 2013 και τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται (NCT01689519). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι ο ρόλος των αναστολέων MEK στη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος είναι ενδεχομένως τριπλός: Αυξάνουν το ποσοστό ανταπόκρισης σε σχέση με μονοθεραπεία με αναστολέα του BRAF, επιβραδύνουν την ανάπτυξη αντίστασης και ελαττώνουν τη δερματική τοξικότητα.

#### 4.4. KIT αναστολείς

Μεταλλάξεις του kit παρατηρούνται στο 15% των ασθενών με μελάνωμα, συχνότερα σε μελάνωμα των άκρων ή των βλεννογόνων. Ο αναστολέας του c-kit, ιματινίμη (imatinib), που χρησιμοποιείται με επιτυχία στη θεραπευτική των γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (gastrointestinal stromal tumor, GIST), χορηγήθηκε αρχικά σε μη επιλεγμένους ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, με απογοητευτικά αποτελέσματα.<sup>42</sup> Σε άλλη μελέτη, σε 43 προθεραπευμένους ασθενείς με μεταλλάξεις ή ενίσχυση του kit, η χορήγηση ιματινίμης οδήγησε σε ποσοστό ανταπόκρισης 23,3%, με 3,5 μήνες PFS και 14 μήνες OS.<sup>43</sup>

#### 4.5. Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

Τα τελευταία χρόνια, πολλοί αντιαγγειογενετικοί παράγοντες έχουν εισαχθεί στην ογκολογική θεραπευτική, είτε υπό τη μορφή μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του αγγειογενετικού αυξητικού παράγοντα (VEGF), όπως η μπεβασιζουμάμη (bevacizumab) που χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων συμπλεγών νεοπλασμάτων, είτε υπό τη μορφή αναστολέων κινάσων διαφόρων υποδοχέων, π.χ. των VEGF, PDGFR κ.λπ., όπως η παζοπανίμη (pazopanib), η σουνιτινίμη (sunitinib), η σοραφενίμη (sorafenib) και η αξιτινίμη (axitinib), που χρησιμοποιούνται κυρίως στον καρκίνο του νεφρού αλλά και σε άλλα νεοπλάσματα, όπως σαρκώματα (παζοπανίμη), GIST (σουνιτινίμη) και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (σοραφενίμη). Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα πάντως δεν στηρίζουν τη χρήση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων στο μεταστατικό μελάνωμα.<sup>44,45</sup>

## 5. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

### 5.1. Αλληλουχία της θεραπείας

Καθώς πλέον τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα στην αντιμετώπιση ιδιαίτερα των BRAF μεταλλαγμένων ασθενών είναι πολλά, παραμένει το ερώτημα για το ποια είναι η αλληλουχία εκείνη των θεραπευτικών χειρισμών που οδηγεί στα βέλτιστα αποτελέσματα. Σε αναδρομικές σειρές φάνηκε ότι μετά από αποτυχία της βεμουραφενίμης η πρόοδος νόσου είναι ταχεία, με αποτέλεσμα οι περισσότεροι ασθενείς να μην προλαβαίνουν να ολοκληρώσουν τη θεραπεία με ιπιλιμουμάμη. Αντίθετα, δεν φαίνεται να ισχύει το ίδιο για τους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία πριν από τον αναστολέα του BRAF.<sup>46-48</sup> Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία προοπτικών δεδομένων, συνιστάται από ειδικούς η αρχική ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με μετάλλαξη BRAF που έχουν μικρό φορτίο νόσου και είναι ασυμπτωματικοί, ενώ γι' αυτούς με έντονα συμπτώματα, μεγάλο φορτίο σπλαγχνικής νόσου ή αυξημένη LDH είναι μάλλον προτιμότεροι οι αναστολείς του BRAF λόγω της ταχείας ανταπόκρισης που επιτυγχάνουν.<sup>49</sup> Με την εισαγωγή όμως των PD-1/PD-L1 αναστολέων στην κλινική πράξη, οι οποίοι οδηγούν σε ταχύτερες ανταποκρίσεις σε σχέση με την ιπιλιμουμάμη, η ανάγκη για προοπτικές μελέτες καθίσταται επιτακτική.

### 5.2. Συνδυασμένες θεραπείες

Ο συνδυασμός των διαθέσιμων θεραπευτικών μέσων είναι ελκυστικός, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε επιβράδυνση της εμφάνισης αντίστασης. Ο συνδυασμός βεμουραφενίμης με ιπιλιμουμάμη όμως φάνηκε να προκαλεί υπερβολική ηπατοτοξικότητα σε μια μελέτη φάσης I.<sup>50</sup> Πολλές μελέτες φάσης I/II βρίσκονται σε εξέλιξη αυτό το χρονικό διάστημα και εξετάζουν διάφορους συνδυασμούς, όπως βεμουραφενίμη με ιπιλιμουμάμη (NCT01400451), νταμπραφενίμη με ή χωρίς τραμετινίμη και ιπιλιμουμάμη (NCT01767454 και NCT01940809).

### 5.3. Νεότεροι παράγοντες

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς επίκτητης αντίστασης στη χορήγηση αναστολέων του BRAF.<sup>37</sup> Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες φάσης I και II με συνδυασμούς αναστολέων του BRAF και PI3K, όπως ο παράγοντας BKM120, ή αναστολείς mTOR, όπως το εβερόλιμους (everolimus), τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται με ενδιαφέρον καθώς ενδέχεται να προσθέσουν νέες επιλογές στο θεραπευτικό οπλοστάσιο κατά του μελανώματος. Επίσης, η ταυτόχρονη αναστολή της οδού μεταγωγής σήματος MAPK σε συνδυασμό με στο-

χειμένη θεραπεία κατά της απορρύθμισης του κυτταρικού κύκλου με τη χρήση των αναστολέων κυκλινιοεξαρτώμενων κινασών αποτελεί μια νέα προσέγγιση, η εφαρμογή της οποίας μόλις έχει αρχίσει σε κλινικές μελέτες.<sup>51</sup>

## 6. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, είναι προφανές ότι η αποκρυπτογράφηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη βιολογία του μελανώματος έχει οδηγήσει σε

μια πραγματική έκρηξη ανακάλυψης νέων δραστικών παραγόντων για τη συγκεκριμένη νόσο. Στο άμεσο μέλλον αναμένεται να βελτιστοποιηθεί η κλινική εφαρμογή των καινοτόμων θεραπειών, με αποτέλεσμα το μελάνωμα να αποτελέσει πράγματι το πρότυπο της εξατομικευμένης ογκολογικής θεραπείας, όπως είχαν προβλέψει πριν από 4 έτη οι Smalley και Sondak<sup>52</sup> σε άρθρο σύνταξης στο *New England Journal of Medicine*, και το μεταστατικό μελάνωμα από ταχέως θανατηφόρο πιθανόν να μετατραπεί σε χρόνιο νόσημα.

## ABSTRACT

### Advances in the treatment of metastatic melanoma

A. MATIKAS, D. MAVROUDIS

*Department of Medical Oncology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(1):28–35*

Until recently, the only treatment options for metastatic melanoma were immunotherapy with high dose interleukin-2 (IL-2), which has severe adverse effects and is not widely available, and palliative chemotherapy with dacarbazine, which has not been shown to improve survival. The prognosis was poor and for over 20 years no single drug or drug combination was introduced that led to improvement in overall survival. The clarification over the past few years of the molecular biology of malignant melanoma has led to the development and successful clinical use of the BRAF and MEK inhibitors. In addition, the understanding of the mechanisms of tumor evasion from immune surveillance led to the development of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 monoclonal antibodies, which are active in melanoma and are already being tested for the treatment of a variety of solid tumors. This explosion in new knowledge has resulted for the first time in improved survival and better quality of life for patients with metastatic melanoma. Many questions remain unanswered, however, such as what is the optimal sequencing of drugs, whether drug combinations can improve the results and whether new drugs such as PI3K/AKT/mTOR inhibitors have a place in the treatment of melanoma. This review article covers the literature regarding the use of the new drugs cited in current guidelines for the treatment of metastatic melanoma.

**Key words:** BRAF, Immunotherapy, Ipilimumab, Melanoma, PD-1, Vemurafenib

## Βιβλιογραφία

- JEMAL A, SARAIYA M, PATEL P, CHERALA SS, BARNHOLTZ-SLOAN J, KIM J ET AL. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992–2006. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65(Suppl 1):S17–S25
- GARBE C, LEITER U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009, 27:3–9
- BALCH CM, GERSHENWALD JE, SOONG SJ, THOMPSON JF, ATKINS MB, BYRD DR ET AL. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009, 27:6199–6206
- ATKINS MB, KUNKEL L, SZNOL M, ROSENBERG SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: Long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000, 6(Suppl 1):S11–S14
- CROSBY T, FISH R, COLES B, MASON MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001215
- PATEL PM, SUCIU S, MORTIER L, KRUIT WH, ROBERT C, SCHADEN-DORF D ET AL. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011, 47:1476–1483
- AVRIL MF, AAMDAL S, GROB JJ, HAUSCHILD A, MOHR P, BONERANDI JJ ET AL. Fostemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 2004, 22:1118–1125
- CHAPMAN PB, EINHORN LH, MEYERS ML, SAXMAN S, DESTRO AN, PANAGEAS KS ET AL. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with

- metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999, 17:2745–2751
9. DAPONTE A, SIGNORIELLO S, MAIORINO L, MASSIDDA B, SIMEONE E, GRIMALDI AM ET AL. Phase III randomized study of fotevastatin and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon- $\alpha$  in advanced malignant melanoma. *J Transl Med* 2013, 11:38
  10. IVES NJ, STOWE RL, LORIGAN P, WHEATLEY K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007, 25:5426–5434
  11. HERSH E, DEL VECCHIO M, BROWN M, KEFFORD R, LOQUAI C, TESTORI A ET AL. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) versus dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM). *Pigment Cell Melanoma Res* 2012, 25:863 (abstract)
  12. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Melanoma (version 3.2014). Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)
  13. ROSENBERG SA, YANNELLI JR, YANG JC, TOPALIAN SL, SCHWARTZENTRUBER DJ, WEBER JS ET AL. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1159–1166
  14. ROSENBERG SA, YANG JC, SHERRY RM, KAMMULA US, HUGHES MS, PHAN GQ ET AL. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011, 17:4550–4557
  15. KRUMMEL MF, ALLISON JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995, 182:459–465
  16. HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF, WEBER RW, SOSMAN JA, HAANEN JB ET AL. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363:711–723
  17. ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, O'DAY S, WEBBER J, GARBE C ET AL. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011, 364:2517–2526
  18. MEDICINES COMPENDIUM UK. Summary of Product Characteristics for Yervoy 5 mg/mL concentrate for solution for infusion. eMC, UK. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24779/SPC/YERVOY+5+mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/>
  19. WOLCHOK JD, NEYNS B, LINETTE G, NEGRIER S, LUTZKY J, THOMAS L ET AL. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010, 11:155–164
  20. WOLCHOK JD, HOOS A, O'DAY S, WEBER JS, HAMID O, LEBBÉ C ET AL. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009, 15:7412–7420
  21. PRIETO PA, YANG JC, SHERRY RM, HUGHES MS, KAMMULA US, WHITE DE ET AL. CTLA-4 blockade with ipilimumab: Long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012, 18:2039–2047
  22. RIBAS A, KEFFORD R, MARSHALL MA, PUNT CJ, HAANEN JB, MARMOL M ET AL. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013, 31:616–622
  23. BLANK C, MACKENSEN A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: An update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother* 2007, 56:739–745
  24. TOPALIAN SL, SZNOL M, McDERMOTT DF, KLUGER HM, CARVAJAL RD, SHARFMAN WH ET AL. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014, 32:1020–1030
  25. HAMID O, ROBERT C, DAUD A, HODI FS, HWU WJ, KEFFORD R ET AL. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013, 369:134–144
  26. BRAHMER JR, TYKODI SS, CHOW LQ, HWU WJ, TOPALIAN SL, HWU P ET AL. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012, 366:2455–2465
  27. DAUD IA, HAMID O, RIBAS A, HODI FS, HWU JW, KEFFORD R ET AL. Antitumor activity of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in melanoma (MEL): Correlation of tumor PD-L1 expression with outcome. AACR 2014, San Diego, California, abstract CT104
  28. WOLCHOK JD, KLUGER H, CALLAHAN MK, POSTOW MA, RIZVI NA, LESOKHIN AM ET AL. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013, 369:122–133
  29. OMHOLT K, PLATZ A, KANTER L, RINGBORG U, HANSSON J. NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clin Cancer Res* 2003, 9:6483–6488
  30. DAVIES H, BIGNELL GR, COX C, STEPHENS P, EDKINS S, CLEGG S ET AL. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002, 417:949–954
  31. HAUSCHILD A, AGARWALA SS, TREFZER U, HOGG D, ROBERT C, HERSEY P ET AL. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009, 27:2823–2830
  32. FLAHERTY KT, PUZANOV I, KIM KB, RIBAS A, McARTHUR GA, SOSMAN JA ET AL. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363:809–819
  33. CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C, HAANEN JB, ASCIERTO P, LARKIN J ET AL. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507–2516
  34. HAUSCHILD A, GROB JJ, DEMIDOV LV, JOUARY T, GUTZMER R, MILLWARD M ET AL. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012, 380:358–365
  35. ANFORTH R, FERNANDEZ-PEÑAS P, LONG GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol* 2013, 14:e11–e18
  36. SU F, VIROS A, MILAGRE C, TRUNZER K, BOLLAG G, SPLEISS O ET AL. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012, 366:207–215
  37. SOLIT DB, ROSEN N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med* 2011, 364:772–774
  38. KIM KB, KEFFORD R, PAVLICK AC, INFANTE JR, RIBAS A, SOSMAN JA ET AL. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib

- in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013, 31:482–489
39. FLAHERTY KT, ROBERT C, HERSEY P, NATHAN P, GARBE C, MILHEM M ET AL. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012, 367:107–114
  40. FLAHERTY KT, INFANTE JR, DAUD A, GONZALEZ R, KEFFORD RF, SOSMAN J ET AL. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012, 367:1694–1703
  41. GONZALEZ R, RIBAS A, DAUD A, PAVLICK A, GAJEWSKIT, PUZANOV I ET AL. Phase Ib study of vemurafenib in combination with the MEK inhibitor, GDC00973, in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600-mutated melanoma (BRIM7). *Ann Oncol* 2012, 23(Suppl 9):abstract LBA28\_PR
  42. WYMAN K, ATKINS MB, PRIETO V, ETON O, McDERMOTT DF, HUBBARD F ET AL. Multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: Significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006, 106:2005–2011
  43. GUO J, SI L, KONG Y, FLAHERTY KT, XU X, ZHU Y ET AL. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011, 29:2904–2909
  44. KIM KB, SOSMAN JA, FRUEHAUF JP, LINETTE GP, MARKOVIC SN, McDERMOTT DF ET AL. BEAM: A randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2012, 30:34–41
  45. FRUEHAUF J, LUTZKY J, McDERMOTT D, BROWN CK, MERIC JB, ROSSBROOK B ET AL. Multicenter, phase II study of axitinib, a selective second-generation inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3, in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2011, 17:7462–7469
  46. ACKERMAN A, McDERMOTT DF, LAWRENCE DP, GUNTURI A, FLAHERTY K, GIOBBIE-HURDER A ET AL. Outcomes of patients with malignant melanoma treated with immunotherapy prior to or after vemurafenib. *J Clin Oncol* 2012, 30(Suppl):abstract 8569
  47. ASCIERTO PA, SIMEONE E, GIANNARELLI D, GRIMALDI AM, ROMANO A, MOZZILLO N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: A possible algorithm for clinical use. *J Transl Med* 2012, 10:107
  48. ASCIERTO PA, SIMEONE E, SILENI VC, DEL VECCHIO M, MARCHETTI P, CAPPELLINI GC ET AL. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: Data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Invest* 2014, 32:144–149
  49. JANG S, ATKINS MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol* 2013, 14:e60–e69
  50. RIBAS A, HODI FS, CALLAHAN M, KONTO C, WOLCHOK J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* 2013, 368:1365–1366
  51. MILLER DM, FLAHERTY KT. Cyclin-dependent kinases as therapeutic targets in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014, 27:351–365
  52. SMALLEY KS, SONDAK VK. Melanoma – an unlikely poster child for personalized cancer therapy. *N Engl J Med* 2010, 363:876–878
- Corresponding author:*
- A. Matikas, University Hospital of Heraklion, P.O. Box 1352, Voutes-Stavrakia, GR-711 10 Heraklion, Crete, Greece  
e-mail: almatikas@gmail.com