

Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie czerniaków BRAF+ w świetle obowiązujących programów lekowych

Treatment of BRAF+ melanoma in the light of current drug programs

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rutkowski P, Świtaj T. Treatment of BRAF+ melanoma in the light of current drug programs. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 275–280. DOI: 10.5603/OCP.2017.0036.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 w Warszawie
 e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

STRESZCZENIE

W ciągu ostatniej dekady poczyniono znaczące postępy w poznaniu patogenezы molekularnej czerniaków skóry. Obecnie wiadomo, że mutacje w onkogenie *BRAF* odgrywają podstawową rolę jako zwalidowany cel molekularny dla leczenia ukierunkowanego tego nowotworu. Na podstawie kilku badań potwierdzono, że skuteczne leczenie w grupie chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* obejmuje zastosowanie inhibitora *BRAF* i *MEK*, a obecnie zarejestrowane i refundowane w Polsce są dwie takie terapie skojarzone: vemurafenib z kobimetynibem i dabrafenib z trametynibem. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przekracza rok, a przeżycia całkowitego (OS) wynosi około 2 lat. Obecnie opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia czerniaka *BRAF*-dodatniego stanowi również immunoterapia za pomocą przeciwciał anty-PD-1 (leczenie skojarzone inhibitorami PD-1/CTLA-4 również może stanowić opcję terapii w specyficznych grupach chorych, choć nierefundowaną w Polsce).

Słowa kluczowe: czerniak, *BRAF*, inhibitory *BRAF*, inhibitory *MEK*

ABSTRACT

The past decade has seen significant advances in the understanding of molecular pathogenesis of cutaneous melanoma. Currently, mutations of *BRAF* oncogene have been a well established and powerful predictive role as validated target in recently developed molecular targeted therapy for melanoma. It has been proven in a number of studies that the effective treatment for this group of patients consists of the combination of a *BRAF* inhibitor and *MEK* inhibitor, two such combinations are currently registered and reimbursed in Poland — vemurafenib and cobimetinib, dabrafenib and trametinib. Median progression-free survival (PFS) exceeds one year for *BRAF* and *MEK* combined therapy, and overall survival (OS) reaches approximately 2 years. Currently, the first line therapeutic option for *BRAF*-mutated advanced melanoma include also immunotherapy with anti-PD-1 antibodies (combination of PD-1/CTLA-4 blockers can be an option in a specific group of patients, although not reimbursed in Poland).

Key words: melanoma, *BRAF*, *BRAF* inhibitor, *MEK* inhibitor

Copyright © 2017 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

Czerniaki są w Polsce nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań: w latach 1982–2012 liczba zachorowań zwiększyła się niemal trzykrotnie. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 2,33/100 tys. u mężczyzn i 1,53/100 tys. u kobiet (co odpowiada w ostatnich latach ok. 7,6 tys. i 6,35 tys. zgonów z powodu czerniaka); liczba zachoro-

wań w 2014 roku u kobiet przekraczała 1,6 tys. nowych przypadków, a u mężczyzn wynosiła około 1,5 tys. [1–3].

Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków są związane ze specyficznymi mutacjami. Mutacje *BRAF* (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) występują u 40–60% chorych na czerniaka skóry, a mutacje *NRAS* (*neuroblastoma RAS viral [v-ras] oncogene homolog*) — u 10–20%. W większości przypadków występowanie tych mutacji wzajemnie się wyklucza.

W komórkach większości czerniaków obserwuje się nadaktywność szlaku RAS/RAF/MEK/ERK przekazującego sygnały z receptorów dla czynników wzrostu, co odgrywa główną rolę w regulacji proliferacji komórkowej, inwazji nowotworu i przeżyciu jego komórek [4–9]. Najczęściej wynika to z obecności mutacji aktywujących poszczególne składowe tego szlaku, w ponad połowie czerniaków — genu *BRAF* [5, 6]. Najczęstsza mutacja *BRAF* — p.V600E (74–90%) — jest punktową mutacją typu zmiany sensu spowodowaną substytucją waliny (V) przez kwas glutaminowy (E) w pozycji 600 egzonu 15 (1799) [5, 10–13]. Substytucja V600E prowadzi do pięćsetkrotnego zwiększenia aktywności kinazy *BRAF* w porównaniu z prawidłowym (*wild-type*) *BRAF* [12]. Stwierdza się ją głównie w czerniakach skóry powstających w miejscach nienarażonych na przewlekłe działanie promieni słonecznych (NCSD, *non chronic sun damage*) [7] i występujących w młodszym wieku, jak również w dużym odsetku łagodnych znamion barwnikowych skóry. Substytucja V600E występuje jedynie w 10% czerniaków powstających na błonach śluzowych i miejscach narażonych na ciągłe działanie promieni słonecznych (CSD, *chronic sun damaged*). Nie stwierdza się jej natomiast w czerniakach gałki ocznej.

Rzadziej występująca (16–29%) mutacja p.V600K charakteryzuje się substytucją waliny (V) przez lizynę (K) [15–17]. *BRAF* V600E powoduje konstytutywną aktywację szlaku sygnałowego ERK, czego rezultatem są stymulacja proliferacji komórek i przyrost masy guza. *BRAF* V600E ma również wpływ na neoangiogenezę guza poprzez stymulację sekrecji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [18]. Bez wątpienia zmutowany *BRAF* jest istotny w procesie powstawania czerniaka, ale obecność samej mutacji *BRAF* V600E nie jest wystarczająca do transformacji melanocytów w kierunku nowotworu złośliwego [19, 20]. Warto podkreślić fakt, że mutacja *BRAF* występuje w większości łagodnych znamion barwnikowych (do 80%) [21, 22], które jednak w rzadkich przypadkach ulegają zezłośliwieniu. W procesie rozwoju czerniaka niezbędne są więc dodatkowe zaburzenia molekularne [22, 23]. Dokładne poznanie roli mutacji *BRAF* w patogenezie czerniaka miało silny wpływ na rozwój dalszych badań nad lekami ukierunkowanymi molekularnie. Pierwszym skutecznym lekiem ukierunkowanym molekularnie u chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* był wemurafenib; obecnie stosuje się rutynowo inhibitory *BRAF* w skojarzeniu z inhibitorami MEK — leki te są aktualnie badane w leczeniu uzupełniającym oraz w skojarzeniu lub sekwencyjnie z immunoterapią.

U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym (a także może być uzasadnione w sytuacji dużego ryzyka nawrotu

choroby — stopień IIIB, IIIC i IIID); opcjonalnie bada się również geny *KIT* oraz *NRAS*. Nie ma konieczności dodatkowego pobierania materiału w celu weryfikacji obecności zaburzeń molekularnych z ognisk przerzutowych [2, 24].

Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków jest ostatnie pięciolecie, co wiąże się z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii [1, 2, 24, 25]. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. W ostatnich 5 latach w Europie zarejestrowano: wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab oraz talimogene laherparepvec (T-VEC) [1, 2, 24, 25]. W Polsce w ramach programów lekowych dostępnych jest obecnie 7 nowych terapii: wemurafenib z kobimetynibem, dabrafenib z trametynibem, ipilimumab, pembrolizumab i niwolumab. Niestety ich pełne wskazania refundacyjne odbiegają nadal od tych stosowanych w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych.

Obecnie podstawę leczenia systemowego stanowią leczenie skojarzone lekami ukierunkowanymi molekularnie i immunoterapia. Co więcej, najnowsze dane dają nadzieję również na postęp w leczeniu uzupełniającym u chorych o dużym ryzyku nawrotu choroby.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Wyniki badań II i III fazy wykazały medianę przeżyć u chorych na uogólnione czerniaki leczonych wemurafenibem lub darafenibem na poziomie 13–18 miesięcy (podobne wyniki uzyskano w grupie ok. 180 chorych leczonych w naszym kraju wemurafenibem w ramach rutynowej praktyki klinicznej), co znacznie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych [1].

W badaniu coBRIM, w którym zastosowano wemurafenib lub wemurafenib z kobimetynibem, potwierdzono, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitora *BRAF* i MEK przynosi lepsze efekty niż monoterapia inhibitorem *BRAF* bez zwiększenia toksyczności: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynosiło odpowiednio 7,20 vs. 12,3 miesiąca (HR 95% CI: 0,58), a całkowite odpowiedzi (CR, *complete response*) otrzymano odpowiednio u 10,5% oraz 15,8%. Mediana przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) wyniosła 22,3 miesiąca dla leczenia skojarzonego w porównaniu z 17,4 miesiąca dla monoterapii (p = 0,005) [26]. Odległe wyniki badania fazy Ib BRIM7 nad zastosowaniem leczenia skojarzonego wemurafe-

nibem i kobimety nibem u osób leczonych (V-PD) lub nieleczonych (BRAFi-naive) wcześniej wemurafenibem potwierdziły medianę PFS w grupie BRAFi-naive na poziomie 13,8 miesiąca oraz medianę OS — 31,2 miesiąca (odsetek 3-letnich OS wyniósł 37%) [27].

Najnowsze wyniki badań (COMBI-d i COMBI-v) wykazały, że mediana OS przy tych kombinacjach leków wydłużyła się do około 25 miesięcy (czyli ok. 2 lat), a jeszcze 3 lata temu wynosiła 6 miesięcy. Odsetek dwuletnich OS przy zastosowaniu łącznie dabrafenibu i tramety nibu wyniósł 51%, a przy stosowaniu tylko pojedynczego leku jest około 10% mniejszy. Mediana czasu do progresji choroby w grupie chorych leczonych dabrafenibem oraz tramety nibem wynosiła 11 miesięcy i była znamienne wyższa niż w przypadku dabrafenibu stosowanego samodzielnie — 8,8 miesiąca. Obiektywne odpowiedzi (odpowiedź częściowa i całkowita) wynosiły odpowiednio 70% w porównaniu z 50%. Zaktualizowane wyniki badania COMBI-d były następujące: odsetek 3-letnich OS wyniósł 44% w grupie chorych leczonych dabrafenibem z tramety nibem oraz 32% w grupie otrzymującej monoterapię dabrafenibem. Trzyletnie przeżycia wolne od progresji choroby (PFS) wyniosły odpowiednio 22% i 12% [28–30]. Najlepsze wyniki osiągnięto u chorych z prawidłowym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i nie więcej niż z 3 ogniskami przerzutowymi choroby. Skojarzenie nowych inhibitorów BRAF (enkorafenibu, ENCO) i MEK (binimety nibu, BINI) oceniono również w badaniu fazy Ib/II w grupie chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAFV600*. Odsetek potwierdzonych odpowiedzi wyniósł 72–78%. Mediana przeżyć wolnych od progresji w grupie chorych z podwyższoną aktywnością LDH wyniosła 6,8 miesiąca, a w grupie z prawidłowymi wartościami LDH — 20 miesięcy. Tolerancja leczenia była dobra; podobne wyniki uzyskano w badaniu III fazy [31].

Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji. W badaniu II fazy wykazano, że u 8 z 25 chorych (32%) uzyskano przy ponownym wdrożeniu leczenia dabrafenibem i tramety nibem częściową remisję choroby, a u kolejnych 40% stabilizację, przy czym mediana PFS na tzw. *rechallenge* wyniosła 4,9 miesiąca. W 2017 roku podczas kongresu ASCO analizie poddano 116 chorych na zaawansowanego czerniaka, którzy otrzymywali leczenie z inhibitorem BRAF i po przerwie w terapii (z powodu progresji) ponownie otrzymali leczenie inhibitorem BRAF +/- MEK. Mediana czasu trwania leczenia inhibitorem iBRAF +/- iMEK wyniosła 9,4 miesiąca za pierwszym razem oraz 7,7 miesiąca przy powrocie do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Po powrocie do leczenia inhibitorem

iBRAF +/- iMEK odsetek odpowiedzi wyniósł 43%: całkowite odpowiedzi (CR) — 3%, częściowe odpowiedzi (PR) — 39%; stabilizacja choroby — 24%, progresja choroby (PD) — 30%, brak danych — 4%. Mediana przeżycia całkowitego od rozpoczęcia ponownego leczenia wyniosła 9,8 miesiąca [32, 33].

Podsumowanie wyników terapii ukierunkowanej molekularnie u chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* przedstawiono w tabeli 1.

Wstępne wyniki analizy polskich programów lekowych w terapii zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* za pomocą wemurafenibu z kobimety nibem lub dabrafenibem z tramety nibem przedstawione na *Warsaw Skin Cancer Conference* w 2017 roku wskazują na odsetek przeżyć całkowitych rocznych około 70%, co jest porównywalne z wynikami uzyskiwanymi z badań klinicznych, oraz brak różnic w OS między leczeniem skojarzonym wemurafenibem z kobimety nibem a dabrafenibem z tramety nibem [34].

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie z inhibitorami BRAF i MEK w leczeniu uzupełniającym po resekcji przerzutów do węzłów chłonnych przyczynia się do poprawy przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych, ale ostateczne ich miejsce w terapii adjuwantowej wymaga oceny pełnych wyników badań klinicznych [35].

Immunoterapia

Immunoterapia nieswoista (głównie za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA-4 — ipilimumabu oraz anty-PD-1 — niwolumabu i pembrolizumabu) doprowadziła również do istotnej poprawy wyników leczenia chorych na uogólnione czerniaki. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) — po leczeniu inhibitorami.

Obecnie ciężar leczenia zaawansowanych czerniaków z zastosowaniem immunoterapii przesunął się w kierunku leczenia przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem), działającymi na punkty kontrolne układu immunologicznego (jak receptor PD-1 i jego ligand PD-L1) i stymulującymi czynność limfocytów T głównie poprzez blokowanie negatywnych cząsteczek sygnałowych dla ich aktywacji, lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anty-CTLA-4 i anty-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej). Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki

Tabela 1. Zarejestrowane leki ukierunkowane molekularnie stosowane w ramach programów lekowych w Polsce w leczeniu chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*

Nazwa leku	Rejestracja/ /badania kliniczne	Skuteczność	Działania niepożądane/uwagi
Wemurafenib (inhibitor <i>BRAF</i>) w monoterapii lub w skojarzeniu z kobimetynibem (inhibitor MEK)	Zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych u chorych z wykazaną mutacją w genie <i>BRAF</i>	Mediana OS: 17 miesięcy (22,3 mies. dla leczenia skojarzonego) Mediana PFS: 5,3–7,2 miesiąca (12,3 mies. dla leczenia skojarzonego z kobimetynibem); ORR — 48% Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi: 1,4 miesiąca	Typowe działania niepożądane: ból stawów, wysypka, zmęczenie, nadwrażliwość na światło, rozwinięcie raka kolczystokomórkowego skóry lub rogowiała kolczystokomórkowego (zdarzenia niepożądane związane ze skórą występują istotnie rzadziej przy skojarzeniu z kobimetynibem). Szybkie uzyskanie odpowiedzi. Wykazana aktywność u chorych z przerzutami do mózgu
Dabrafenib (inhibitor <i>BRAF</i>) w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem (inhibitor MEK)	Zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych u chorych z wykazaną mutacją w genie <i>BRAF</i>	Mediana OS: 18,2 miesiąca (25,1–25,6 mies. w skojarzeniu z trametynibem); 2-letnie OS (w leczeniu skojarzonym): 51–52%, 3-letnie OS: 44% Mediana PFS: 5,1–8,8 miesiąca w monoterapii (11–11,4 mies. w leczeniu skojarzonym); odsetek PFS dla leczenia skojarzonego: 2-letnich — 30%, 3-letnich — 22% Odsetek odpowiedzi: 54% w monoterapii lub 64–69% w leczeniu skojarzonym	Typowe działania niepożądane: toksyczność skórna, gorączka, ból stawów, zmęczenie; zmniejszenie toksyczności skórnej przy leczeniu skojarzonym (za to występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z inhibitorami MEK). Szybkie uzyskanie odpowiedzi. Wykazana aktywność u chorych z nieleczonymi przerzutami do mózgu
Trametynib (inhibitor MEK)	Zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych (w skojarzeniu z dabrafenibem) i w Europie (w monoterapii) u chorych z wykazaną mutacją w genie <i>BRAF</i>	Mediana PFS: 4,8 miesiąca Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia: 81%	Typowe działania niepożądane: wysypka, biegunka, obrzęki obwodowe. W monoterapii wykazują niższą aktywność od inhibitorów <i>BRAF</i> . Obecnie stosowany w połączeniu z dabrafenibem. Wykazano również aktywność u chorych na czerniaki z obecnością mutacji <i>NRAS</i>

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; ORR (*objective response rate*) — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80% oraz przy mniejszej toksyczności niż w wypadku zastosowania ipilimumabu [36–38].

Podsumowanie

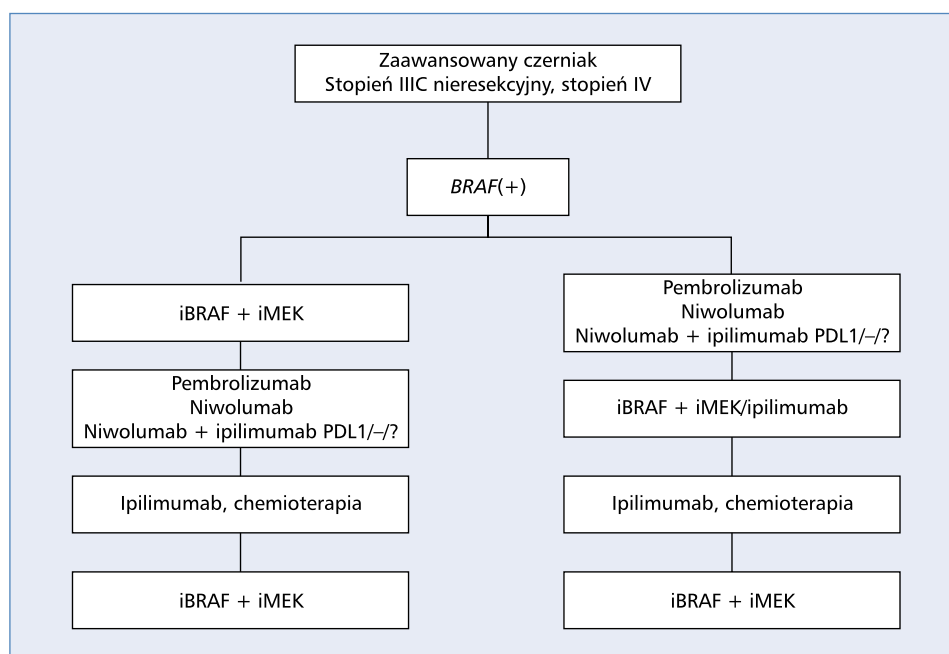
W przypadku stwierdzenia obecności mutacji *BRAF* u chorego na przerzutowego czerniaka leczeniem ukierunkowanym molekularnie z wyboru jest skojarzenie inhibitora *BRAF* i MEK w pierwszej lub drugiej linii terapii lub immunoterapia (tab. 2, ryc. 1).

Podsumowując, przeciwciała anty-PD-1 oraz leczenie skojarzone inhibitorami *BRAF* i MEK są zalecane przez rekomendacje polskie, europejskie (ESMO) oraz amerykańskie (NCCN) jako standardowa opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności w terapii zaawansowanych czerniaków [1, 2, 24, 25]. Zarówno dla pembrolizumabu/niwololumabu, jak i dla terapii skojarzonej inhibitorami *BRAF* i MEK w grupie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* mediana OS z badań klinicznych wynosi obecnie około 2 lat (to ok. 4 razy dłużej niż przed 5 laty). Nie jest ostatecznie wiadomo, czy należy rozpoczynać w tej grupie leczenie od immunoterapii, czy od leków

Tabela 2. Porównanie leczenia inhibitorami BRAF +/- MEK oraz immunoterapią inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego

Cecha	Leczenie ukierunkowane	Immunoterapia anty-PD-1
Schemat dawkowania	Ciągle, codzienne, doustne	IV co 2–3 tygodnie
Bezpieczeństwo (AE)	Zdarzenia w stopniu 3/4 u 35–52% otrzymujących inhibitor BRAF+MEK Zmniejszenie dawki u około 1/4 chorych i zaprzestanie terapii z powodu nietolerancji u 9–13%	Zdarzenia w stopniu 3./4. u 8–16% i zaprzestanie terapii z powodu AE u 2–9%
Obiektywne odpowiedzi	ORR — 64–67%	ORR — około 40% przy anty-PD-1 ORR — 43–62% przy kombinacji anty-PD-1/anty-CTLA-4 (38–52% przy BRAF+)
Przeżycia	Mediana OS: 25 miesięcy; 2-letni odsetek OS: 51% Nieznana trwałość odpowiedzi (szczególnie po odstawieniu terapii)	Mediana: 17–31 miesięcy; 2-letni odsetek OS: 57–60% Odpowiedzi długotrwałe, utrzymujące się po odstawieniu terapii; 2-letnie OS dla anty-PD-1/anty-CTLA-4 64–79%

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; ORR (*objective response rate*) — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

**Rycina 1.** Schemat postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowane czerniaki w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF*

ukierunkowanych molekularnie, stąd konieczność pozostawienia możliwości decyzji zespołowi leczącemu. W ramach obowiązujących w Polsce programów lekowych istnieje obecnie możliwość wyboru pierwszej linii terapii u chorych z obecnością mutacji *BRAF*: rozpoczynać można leczenie do immunoterapii lub leczenie inhibitorami BRAF+MEK, a w przypadku ewentualnej progresji zastosować leczenie alternatywne. Ponieważ inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują

szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności leki te zawsze powinno się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu.

Obecnie obowiązujący schemat postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowane czerniaki w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* przedstawiono na rycinie 1.

Piśmiennictwo

- Rutkowski P. Złośliwe nowotwory skóry. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract.* 2015; 11: 216–231.
- Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. *Cancer in Poland in 2014.* Ministerstwo Zdrowia Warszawa 2016.
- Hocker TL, Singh MK, Tsao H. Melanoma genetics and therapeutic approaches in the 21st century: moving from the benchside to the bedside. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(11): 2575–2595, doi: [10.1038/jid.2008.226](https://doi.org/10.1038/jid.2008.226), indexed in Pubmed: [18927540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18927540/).
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417(6892): 949–954, doi: [10.1038/nature00766](https://doi.org/10.1038/nature00766), indexed in Pubmed: [12068308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12068308/).
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(26): 4340–4346, doi: [10.1200/JCO.2006.06.2984](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2984), indexed in Pubmed: [16908931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908931/).
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2135–2147, doi: [10.1056/NEJMoa050092](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050092), indexed in Pubmed: [16291983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291983/).
- Garrido MC, Bastian BC. KIT as a therapeutic target in melanoma. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(1): 20–27, doi: [10.1038/jid.2009.334](https://doi.org/10.1038/jid.2009.334), indexed in Pubmed: [19847190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847190/).
- Kumar R, Angelini S, Snellman E, et al. BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol.* 2004; 122(2): 342–348, doi: [10.1046/j.0022-202X.2004.22225.x](https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2004.22225.x), indexed in Pubmed: [15009715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15009715/).
- Platz A, Eghazi S, Ringborg U, et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol.* 2008; 1(4): 395–405, doi: [10.1016/j.molonc.2007.12.003](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2007.12.003), indexed in Pubmed: [19383313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383313/).
- Satymoorthy K, Li G, Gerrero MR, et al. Constitutive mitogen-activated protein kinase activation in melanoma is mediated by both BRAF mutations and autocrine growth factor stimulation. *Cancer Res.* 2003; 63(4): 756–759, indexed in Pubmed: [12591721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12591721/).
- Gray-Schopfer VC, da Rocha Dias S, Marais R. The role of B-RAF in melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2005; 24(1): 165–183, doi: [10.1007/s10555-005-5865-1](https://doi.org/10.1007/s10555-005-5865-1), indexed in Pubmed: [15785879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15785879/).
- Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol.* 2010; 80(5): 561–567, doi: [10.1016/j.bcp.2010.03.019](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.03.019), indexed in Pubmed: [20350535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350535/).
- Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(24): 1878–1890, indexed in Pubmed: [14679157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679157/).
- Rubinstein JC, Sznol M, Pavlick AC, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *J Transl Med.* 2010; 8: 67, doi: [10.1186/1479-5876-8-67](https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-67), indexed in Pubmed: [20630094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630094/).
- Jewell R, Chambers P, Harland M, et al. Clinicopathologic features of V600E and V600K melanoma — letter. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(24): 6792; author's reply p. 6793, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-2974](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2974), indexed in Pubmed: [23169438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169438/).
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(10): 1239–1246, doi: [10.1200/JCO.2010.32.4327](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.4327), indexed in Pubmed: [21343559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343559/).
- Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, et al. Mutant V599E-Braf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res.* 2005; 65(6): 2412–2421, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-04-2423](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2423), indexed in Pubmed: [15781657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781657/).
- Smalley KSM. A pivotal role for ERK in the oncogenic behaviour of malignant melanoma? *Int J Cancer.* 2003; 104(5): 527–532, doi: [10.1002/ijc.10978](https://doi.org/10.1002/ijc.10978), indexed in Pubmed: [12594806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594806/).
- Michaloglou C, Vredeveld LCW, Soengas MS, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature.* 2005; 436(7051): 720–724, doi: [10.1038/nature03890](https://doi.org/10.1038/nature03890), indexed in Pubmed: [16079850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079850/).
- Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev.* 2006; 20(16): 2149–2182, doi: [10.1101/gad.1437206](https://doi.org/10.1101/gad.1437206), indexed in Pubmed: [16912270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16912270/).
- Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet.* 2003; 33(1): 19–20, doi: [10.1038/ng1054](https://doi.org/10.1038/ng1054), indexed in Pubmed: [12447372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12447372/).
- Miller A, Mihm M. Melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 51–65, doi: [10.1056/nejmra052166](https://doi.org/10.1056/nejmra052166).
- Rutkowski P. Nowe terapie w czerniakach. *Via Medica* (2 wydanie), Gdańsk 2017.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v. 1. 2016.
- Ascierto P, McArthur G, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30122-x](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-x).
- Daud A, Pavlick AC, Ribas A, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl.): abstract.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl. 6), doi: [10.1093/annonc/mdw435.37](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.37).
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1631–1639, doi: [10.1093/annonc/mdx176](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176), indexed in Pubmed: [28475671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/).
- Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 45–55, doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.033](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.033), indexed in Pubmed: [28648698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648698/).
- Sullivan RJ, et al. A phase Ib/II study of BRAF inhibitor (BRAFi) encorafenib (ENCO) plus MEK inhibitor (MEKi) binimetinib (BINI) in cutaneous melanoma patients naive to BRAFi treatment. *ASCO 2015*, Streszczenie nr. ; 9007.
- Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(4): 464–472, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7), indexed in Pubmed: [28268064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268064/).
- Valpione S, Carlino MS, Mangana J, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(suppl): abstr 9512.
- Kosela-Paterczyk H. Polskie wyniki programów lekowych z przeciwciałami anty-PD-1 oraz inhibitorami BRAF+MEK. *Warsaw Skin Cancer Conference 2017*.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1813–1823, doi: [10.1056/NEJMoa1708539](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539), indexed in Pubmed: [28891408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891408/).
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093), indexed in Pubmed: [25891173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/).
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/NEJMoa1412082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: [25399552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/).
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345–1356, doi: [10.1056/NEJMoa1709684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684), indexed in Pubmed: [28889792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889792/).