

## CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

# Treatment of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma: Immunotherapy or Target Therapy?

## Tratamento do Melanoma Maligno Metastático BRAF Mutado: Imunoterapia ou Terapêutica Dirigida?

Received/Recebido  
2021/01/27Accepted/Aceite  
2021/03/15Published/Publicado  
2021/06/30Ana Sofia Rodrigues<sup>1\*</sup>, Ana Brinca<sup>2</sup><sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Coimbra, Portugal<sup>2</sup>Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**ABSTRACT** – Metastatic melanoma has been associated with a poor prognosis, with overall survival rates at 5 years of 10%. Until 2011, the only treatments available for metastatic melanoma were chemotherapy and immunotherapy with interleukin-2. The more in-depth knowledge about the molecular biology of melanoma and the identification of BRAF mutations, which are the most frequently found, allowed us to find new therapeutic targets that came to modify the prognosis of these patients. Currently, the treatments available for metastatic melanoma with BRAF mutation are immunotherapy with immunological checkpoint inhibitors (anti-PD-1 to anti-CTLA-4) and targeted therapy with BRAF inhibitors and MEK inhibitors. However, the first-line therapy to be instituted in these patients remains unknown.

**KEYWORDS** – Immunotherapy; Melanoma/therapy; Molecular Targeted Therapy; Mutation; Protein Kinase Inhibitors/therapeutic use.

**RESUMO** – O melanoma metastático tem sido associado a mau prognóstico, apresentando taxas de sobrevivência global aos 5 anos de 10%. Até 2011, os únicos tratamentos disponíveis para o melanoma metastático eram a quimioterapia e a imunoterapia com interleucina-2. O conhecimento mais aprofundado sobre a biologia molecular do melanoma e a identificação de mutações BRAF, que são as mais frequentemente encontradas, permitiram encontrar novos alvos terapêuticos que vieram alterar o prognóstico destes doentes. Atualmente, os tratamentos disponíveis para o melanoma metastático com mutação BRAF são a imunoterapia com inibidores do checkpoint imunológico (anti-PD-1 e anti-CTLA-4) e a terapêutica dirigida com inibidores BRAF e inibidores MEK. No entanto, permanece ainda controverso qual a terapêutica de primeira linha a instituir nestes doentes.

**PALAVRAS-CHAVE** – Imunoterapia; Inibidores de Proteínas Quinases/uso terapêutico; Melanoma/tratamento; Mutação; Terapia de Alvo Molecular.

## INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia que tem origem nas células produtoras de melanina (melanócitos), e ocorre preferencialmente na pele. Apesar de representar menos de 5% de todos os tumores cutâneos, está associado a uma maior mortalidade devido ao seu potencial metastático.<sup>1,2</sup> Nas últimas décadas, a incidência do melanoma tem vindo a aumentar de forma significativa, estimando-se que atinja os 6-8 casos por 100 000 habitantes, em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Regional.<sup>3</sup>

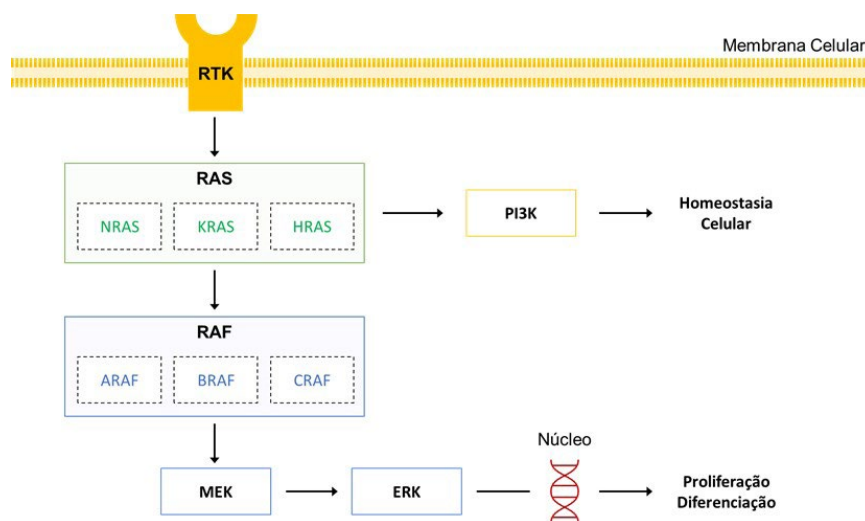
A exposição solar à radiação ultravioleta (UV) é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento de melanoma, sobretudo se for intensa e intermitente. Associadamente, a suscetibilidade genética (olhos e pele clara, cabelo ruivo), que confere uma maior sensibilidade à exposição solar, o número de nevos melanocíticos e a história familiar de melanoma também são importantes fatores de risco a considerar neste tipo de cancro cutâneo.<sup>2</sup>

A taxa de sobrevivência está relacionada com o estágio da doença no momento do diagnóstico. No melanoma em estágio inicial, a cirurgia é potencialmente curativa, contrariamente ao melanoma em estágio IV ou metastático em que, até 2011, a taxa de sobrevivência aos 5 anos era cerca de 10%. Até essa data, os únicos tratamentos

aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) eram a quimioterapia sistémica e a imunoterapia com interleucina-2 (IL-2).<sup>1,4</sup> Ao longo dos últimos anos surgiram novas abordagens terapêuticas que permitiram alterar o prognóstico dos doentes com melanoma metastático, nomeadamente a terapêutica dirigida e a imunoterapia baseada em inibidores do *checkpoint* imunológico.

### Via MAPK

A via MAPK (Fig. 1) é uma via de sinalização intracelular essencial para o crescimento e proliferação celular. Em células normais, os estímulos externos, como fatores de crescimento, ligam-se ao recetor tirosina quinase (RTK), que leva à ativação de proteínas da família do sarcoma de rato (RAS): NRAS, KRAS, HRAS, podendo estas sinalizar duas vias diferentes: MAPK e PI3K, sendo esta última a segunda via mais frequentemente ativada no melanoma e a responsável pela homeostase celular. A via MAPK é ativada quando RAS dimeriza as proteínas quinases serina-treonina da família do fibrossarcoma acelerado (RAF), como ARAF, BRAF, CRAF, iniciando-se, assim, uma cascata de sinalização em que há fosforilação da quinase da proteína quinase ativada por mitogénos (MEK) que, por sua vez, atuam nas quinases reguladas por sinal extracelular (ERK). ERK é responsável pela transdução do sinal até ao núcleo contribuindo, desta forma,



**Figura 1** - Via da proteína quinase ativada por mitogénos (MAPK).

Adaptado de Arch V, et al. Molecular genetic and immunotherapeutic targets in metastatic melanoma. *Virchows Arch.* 2017;471:281-93.<sup>5</sup>

para a expressão de genes importantes para a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular.<sup>2,5-9</sup>

### Mutação BRAF

As mutações *BRAF* ocorrem em 40%-60% dos melanomas cutâneos. Em mais de 75% dos casos deve-se a uma mutação *V600E* em que há a substituição de valina por glutamina no códon 600.<sup>6</sup> Estes casos estão mais associados à exposição à radiação UV intermitente e tende a afetar indivíduos mais jovens (<55 anos).<sup>2</sup> A segunda mutação mais comum (5%-12%)<sup>2</sup> é a *V600K* (substituição de valina por lisina) e, contrariamente à anterior, ocorre em indivíduos mais velhos e em pele exposta cronicamente aos raios UV.<sup>5</sup> Existem outras mutações menos comuns como a *V600D* (substituição de valina por ácido aspártico) e a *V600R* (substituição de valina por arginina), que correspondem a menos de 5% dos casos.<sup>7</sup>

A descoberta e a melhor compreensão da biologia do melanoma com mutação *BRAF* permitiu desenvolver terapêuticas dirigidas, como os inibidores *BRAF* e *MEK*, contribuindo, desta forma, para uma melhoria significativa do prognóstico destes doentes.<sup>10</sup>

### Tratamento do melanoma maligno metastático BRAF mutado

Historicamente, o melanoma metastático tem sido associado a um mau prognóstico por apresentar uma sobrevivência média de 8 a 10 meses e uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 10%.<sup>11</sup> Até 2011, os únicos tratamentos disponíveis para o melanoma em estágio IV eram a quimioterapia (QT) e a imunoterapia com IL-2.

A partir de 2011, a imunoterapia com inibidores dos pontos de verificação imunológicos e a terapêutica dirigida com inibidores *BRAF* e *MEK* passaram a ser o padrão de tratamento no melanoma metastático BRAF mutado.

#### 1. Imunoterapia

Em condições normais, o sistema imunológico é capaz de controlar a duração e a magnitude das suas respostas, prevenindo, desta forma, a autoimunidade. Isto é conseguido pela interação de receptores específicos das células T com os seus ligantes, que ativam os chamados pontos de controlo imunológicos, com consequente

bloqueio da resposta imune.<sup>12</sup> Os dois recetores inibitórios das células T mais importantes são o antígeno 4 associado a linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína da morte celular programada 1 (PD-1).<sup>13</sup>

CTLA-4 e CD28, ambos expressos na superfície das células T naïve, vão competir pela ligação ao CD80 (B7-1) e ao CD86 (B7-2) presentes nas células apresentadoras de antígenos (APC). A molécula CD28 é coestimulatória, pois ativa as células T, mas como CTLA-4 tem maior afinidade para os ligantes, vai haver um bloqueio da resposta imune por inibição das células T (Fig. 2).<sup>14-18</sup>

PD-1 é expresso na superfície das células T efetoras, das células B e das células *natural killer* (NK).<sup>16</sup> Quando este recetor interage com os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, habitualmente presentes nas células tumorais, há inibição da proliferação das células T e, consequentemente, diminuição da resposta imune (Fig. 2).<sup>12</sup>

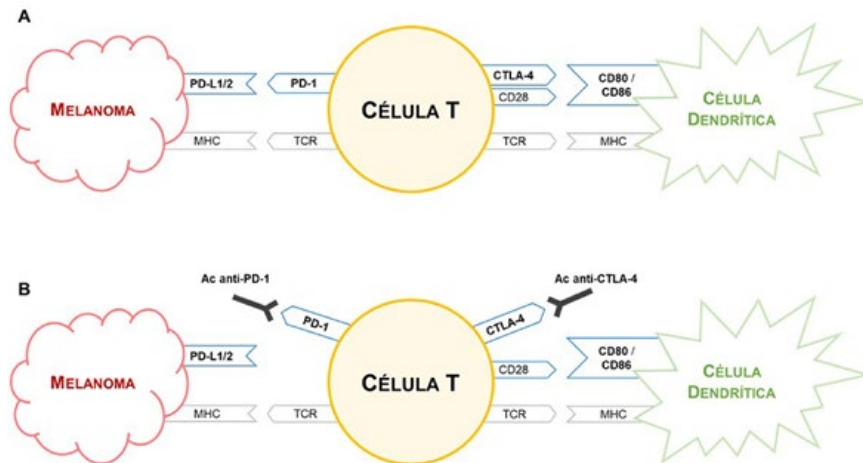
O melanoma consegue escapar ao controlo do sistema imunológico por hiperativação dos pontos de verificação imunológicos.<sup>12</sup> O desenvolvimento de inibidores desses pontos de controlo veio revolucionar o tratamento dos doentes com melanoma metastático e tem sido um dos grandes avanços na área da imunoterapia.

Os inibidores dos pontos de verificação imunológicos são anticorpos monoclonais direcionados aos recetores PD-1 e CTLA-4, que impedem a sua ligação aos ligantes e são essenciais para a ativação do sistema imunológico e consequente destruição das células tumorais (Fig. 2).<sup>19</sup>

Atualmente estão disponíveis três anticorpos monoclonais para o tratamento do melanoma metastático: ipilimumab (anticorpo anti-CTLA-4), nivolumab e pembrolizumab (anticorpos anti-PD-1).

#### 1.1. Ipilimumab

Ipilimumab (YERVOY®) é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 e foi o primeiro inibidor do ponto de verificação imunológico a ser aprovado, com base em dois ensaios clínicos de fase III: MDX010-20<sup>16,19,21-23</sup> e CA184-024<sup>11,16,17,19,21,24,25</sup> que demonstraram uma melhoria significativa na sobrevivência global (SG) em doentes com melanoma metastático.<sup>21</sup> Com os resultados destes estudos, em 2011, a FDA aprovou o seu uso em doentes com melanoma metastático irresssecável. Só mais tarde, em 2013, é que foi aceite pela



**Figura 2** - Regulação da resposta das células T. (A) Inibição da resposta das células T. (B) Anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4 ativam a resposta das células T.

Adaptado de Davis LE, et al. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019;20:1366-79.<sup>20</sup>

Agência Europeia do Medicamento (EMA). O regime de tratamento aprovado consiste numa infusão de 3 mg/kg durante 90 minutos, a cada 3 semanas, num total de 4 doses.<sup>25</sup>

Apesar do ipilimumab ter sido o primeiro fármaco a ser aprovado para uso clínico no melanoma metastático, é necessário ter em consideração os efeitos adversos associados a este tratamento, nomeadamente os que estão relacionados com o sistema imunológico, por ativação do mesmo. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são ao nível intestinal (diarreia, colite), hepático (elevação das enzimas hepáticas, hepatite), hipofisário e de outras glândulas endócrinas (hipofisite, hipotireoidismo, tiroidite, insuficiência da suprarrenal) e cutâneo (erupção cutânea, prurido e vitiligo). Mais raramente pode verificar-se o aparecimento de uveíte, conjuntivite, citopenias, pneumonite, nefrite, pancreatite, neuropatia e miopatia. Geralmente estes efeitos adversos são reversíveis com a interrupção ou descontinuação do tratamento, associado a imunossuppressores como os corticosteroides.<sup>13,26,27</sup>

Posteriormente, com a aprovação de fármacos anti-PD1, o ipilimumab deixou de ser a terapêutica de primeira linha no melanoma metastático.

### 1.2. Nivolumab

Nivolumab (OPDIVO®) é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o recetor PD-1. Foi aprovado pela FDA em 2014<sup>17</sup> e pela EMA em 2015<sup>28</sup> para o tratamento do melanoma maligno metastático, com base em dois estudos de fase III: CheckMate-037<sup>6,19,29,30</sup> e CheckMate-066<sup>29,31</sup> (Tabela 1).

Com base nestes dois estudos, que revelaram resultados promissores nomeadamente na duração da resposta e na tolerabilidade, as doses de nivolumab aprovadas pela FDA no melanoma metastático consistem em 240 mg a cada duas semanas ou 480 mg a cada quatro semanas, numa infusão durante 30 minutos, até à progressão da doença ou até a toxicidade não ser tolerada.<sup>32</sup>

No que diz respeito aos efeitos adversos relacionados com o nivolumab, é importante realçar que a taxa de eventos de grau 3-4 foi inferior (5%-10% dos doentes) às relatadas com o ipilimumab (22%-24% dos doentes).<sup>14</sup> Os EA mais comumente observados foram fadiga, prurido, erupção cutânea, artralguas, diarreia, náuseas e hipotireoidismo.<sup>11</sup>

### 1.3. Pembrolizumab

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) foi o segundo anticorpo anti-PD-1 a ser aprovado pela FDA em 2014 e pela EMA em 2016 para o tratamento do melanoma maligno metastático. Os ensaios KEYNOTE-001, KEYNOTE-002<sup>22,31</sup> e KEYNOTE-006<sup>17,18,32,33</sup> (Tabela 1) contribuíram para que este fármaco fosse aprovado para uso clínico no melanoma metastático na dose de 200 mg em infusão durante 30 minutos, a cada 3 semanas, até progressão da doença ou toxicidade não tolerada.<sup>34</sup>

No ensaio clínico KEYNOTE-006 foi possível constatar que, após descontinuação do tratamento com pembrolizumab ao fim de 24 meses, a maioria dos doentes que obteve resposta completa ou parcial (78,4%) manteve um controlo da doença durante 2 anos de acompanhamento. Estes resultados reforçam a ideia de que se obtém memória imunológica, que contribui para respostas sustentadas e prolongadas ao longo do tempo.<sup>16,33</sup>

### 1.4. Nivolumab + Ipilimumab

Os resultados clínicos obtidos com os inibidores do ponto de controlo imunológico contribuíram para que se começasse a investigar a possibilidade de combinar diferentes agentes de imunoterapia com diferentes mecanismos de ação.<sup>16</sup> Foram realizados três ensaios clínicos para avaliar a terapêutica combinada de nivolumab com ipilimumab: CheckMate-064, CheckMate-067<sup>35-37</sup> e CheckMate-069.<sup>38</sup>

Apesar de nos três estudos se ter verificado que a combinação de nivolumab e ipilimumab apresentou uma maior taxa de efeitos adversos (diarreia e elevação da lipase), a eficácia foi superior comparativamente ao nivolumab e ipilimumab em monoterapia.<sup>35,36</sup>

A FDA e a EMA aprovaram, em 2016, a combinação de nivolumab e ipilimumab para o tratamento do melanoma metastático, no seguinte esquema de dosagem: nivolumab 1 mg/kg em infusão durante 60 minutos, seguido de ipilimumab no mesmo dia, a cada 3 semanas, até 4 doses. A dose subsequente de nivolumab é de 240 mg a cada 2 semanas, até progressão da doença.<sup>32</sup>

### 1.5. Pembrolizumab + Ipilimumab

A combinação de nivolumab e ipilimumab demonstrou melhor eficácia mas toxicidade elevada, pelo que foi conduzido um estudo, KEYNOTE-029, com o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade

**Tabela 1** - Estudos realizados com anticorpos anti-PD-1 para o tratamento do melanoma metastático.

Estudo	Braços do Tratamento	RR (%)	SG					SLR (M)	EA (%)
			M	1A (%)	2A (%)	3A (%)	5A (%)		
MDX010-20 <sup>16,19,22-24</sup>	Ipilimumab	10,9	10,1	45,6	23,5	-	-	2,9	-
	Ipilimumab + Vacina gp100	5,7	10,0	43,6	21,6	-	-	2,8	-
	Vacina gp100	1,5	6,4	25,3	13,7	-	-	2,8	-
CA184-024 <sup>11,16,17,19,21,35</sup>	Dacarbazina + Ipilimumab	15,2	11,2	47,3	28,5	20,8	18,8	-	56,3
	Dacarbazina	10,3	9,1	36,3	17,9	12,2	8,8	-	27,5
CheckMate-037 <sup>16,19,29,30</sup>	Nivolumab	27,2	15,7	-	-	-	-	3,1	9
	QT	9,8	14,4	-	-	-	-	3,7	31
CheckMate-066 <sup>29,31</sup>	Nivolumab	40	-	72,9	-	51,2	-	5,1	11,7
	QT	13,9	-	42,1	-	21,6	-	2,2	17,6
Keynote-00 <sup>222,31</sup>	Pembrolizumab 2 mg/kg	21	13,4	-	-	-	-	5,4	11
	Pembrolizumab 10 mg/kg	25	14,7	-	-	-	-	5,2	14
	QT	4	11	-	-	-	-	3,6	26
Keynote-002 <sup>22,31</sup>	Pembrolizumab 2 mg/kg	21	13,4	-	-	-	-	5,4	11
	Pembrolizumab 10 mg/kg	25	14,7	-	-	-	-	5,2	14
	QT	4	11	-	-	-	-	3,6	26
Keynote-006 <sup>17,19,33</sup>	Pembrolizumab 10 mg/kg 2S	33,7	32,7	74,1	-	-	38,7	5,6	13,3
	Pembrolizumab 10 mg/kg 3S	32,9	-	68,1	-	-	-	4,1	10,1
	Ipilimumab	11,9	15,9	58,2	-	-	31	2,8	19,9
CheckMate-067 <sup>35-37</sup>	Nivolumab + Ipilimumab	58	-	-	-	58	52	11,5	59
	Nivolumab	45	36,9	-	-	52	44	6,9	23
	Ipilimumab	19	19,9	-	-	34	26	2,9	28
CheckMate-069 <sup>38</sup>	Ipilimumab + Nivolumab	59	-	73,4	63,8	-	-	-	54
	Ipilimumab	11	-	64,8	53,6	-	-	4,4	20

A: ano(s); M: média; RR: response rate; SG: sobrevivência global; SLR: sobrevivência livre de recorrência; EA: efeitos adversos

de pembrolizumab em combinação com ipilimumab. Os doentes receberam pembrolizumab 2 mg/kg em combinação com ipilimumab 1 mg/kg, a cada 3 semanas, até 4 doses, seguido de pembrolizumab 2 mg/kg, a cada 3 semanas, até 2 anos ou até progressão da doença ou toxicidade não tolerada. Os resultados disponíveis até ao momento revelaram que a taxa de efeitos adversos de grau 3-4 foi de 27% e que a descontinuação do tratamento devido a EA ocorreu em 14% dos doentes com esta combinação, comparativamente a 8% e a 9% nos casos de descontinuação apenas de ipilimumab e pembrolizumab, respetivamente. Após um acompanhamento de 17 meses, a taxa de resposta foi de 61% e as taxas de sobrevivência global e sobrevivência livre de recorrência em 1 ano foram de 69% e 89%, respetivamente. Os resultados da SG e da SLR médias ainda não foram alcançados e esperam-se novos resultados em 2021, que corresponde à data estimada de conclusão deste estudo.<sup>16,39</sup>

## 2. Terapêutica dirigida

A compreensão da via MAPK e a descoberta de mutações somáticas BRAF levou ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Os inibidores BRAF foram desenvolvidos com o objetivo de inibir a via MAPK, nos doentes com melanoma metastático com mutação BRAF V600. Apesar de apresentarem uma rápida taxa de resposta, o principal desafio prende-se com o desenvolvimento de resistências ao fim de 6 a 8 meses após o início da terapêutica, sobretudo por reativação da via MAPK, com consequente progressão da doença. A

combinação de inibidores BRAF (vemurafenib, dabrafenib e encorafenib) e inibidores MEK (trametinib, cobimetinib e binimetinib) tornou-se a terapêutica padrão do melanoma metastático com mutação BRAF, por atrasar o desenvolvimento de resistências, ao permitir uma maior inibição da via MAPK, e por diminuir as toxicidades associadas à monoterapia com inibidores BRAF.<sup>7,8</sup>

### 2.1. Vemurafenib

Vemurafenib (ZELBORAF<sup>®</sup>) foi o primeiro inibidor BRAF a ser aprovado pela FDA, em 2011, e pela EMA, em 2012, na dose de 960 mg, por via oral, duas vezes por dia, com base no ensaio BRIM-3 (Tabela 2). Quase todos os doentes relataram pelo menos um efeito adverso, sendo os mais comuns a erupção cutânea, artralgias, alopecia, fadiga e reações de fotossensibilidade. Os efeitos adversos graves foram observados em 49% dos doentes do grupo do vemurafenib, dos quais os mais frequentes foram o carcinoma espinhocelular e o queratoacantoma (11%), que geralmente surgem ao fim de 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Pensa-se que o desenvolvimento deste tipo de cancro cutâneo não melanoma se deve a uma ativação paradoxal da via MAPK.<sup>8,41</sup>

### 2.2. Dabrafenib

Com base no estudo BREAK-3<sup>6,42</sup> (Tabela 2), dabrafenib (TAFINLAR<sup>®</sup>) foi o segundo inibidor BRAF a ser aprovado pela FDA e pela EMA, em 2013, na dose de 150 mg, por via oral, duas vezes por dia,

**Tabela 2** - Estudos realizados com inibidores BRAF e inibidores MEK para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF.

Estudo	Braços do Tratamento	RR (%)	SG					SLR (M)	
			M	1A (%)	2A (%)	3A (%)	4A (%)		5A (%)
BRIM-3 <sup>8,41</sup>	Vemurafenib	48	13,6	55,7	30,2	20,8	17	-	6,9
	Dacarbazina	5	9,7	46	24,5	18,9	15,6	-	1,6
BREAK-3 <sup>6,42</sup>	Dabrafenib	53	-	-	-	-	-	-	5,1
	Dacarbazina	6	-	-	-	-	-	-	2,7
METRIC <sup>6,44,45</sup>	Nivolumab	22	15,6	60,9	32	20,6	14,9	13,3	4,8
	QT	8	11,3	49,6	29,4	22,6	20,4	17	1,5
COMBI-d <sup>47-49</sup>	Trametinib + Dabrafenib	69	25,1	74	51	44	-	-	11
	Dabrafenib	53	18,7	68	42	32	-	-	8,8
COMBI-v <sup>50,51</sup>	Trametinib + Dabrafenib	66	25,6	72	-	-	-	-	12,6
	Vemurafenib	53	18	65	-	-	-	-	7,3
coBRIM <sup>53,55</sup>	Vemurafenib + Cobimetinib	68	22,3	74,5	48,3	37,4	-	-	12,3
	Vemurafenib	45	17,4	63,8	38	31,1	-	-	7,2
COLUMBUS <sup>56-59</sup>	Encorafenib + Binimetinib	63	33,6	-	-	-	-	-	14,9
	Encorafenib	51	23,5	-	-	-	-	-	9,6
	Vemurafenib	40	16,9	-	-	-	-	-	7,3

A: ano(s); M: média; RR: *response rate*; SG: sobrevivência global; SLR: sobrevivência livre de recorrência; EA: efeitos adversos

por ter demonstrado uma taxa de resposta, SLR e SG superior relativamente à dacarbazina.<sup>43</sup>

Os efeitos adversos mais comuns com dabrafenib foram erupção cutânea, fadiga, cefaleias e artralguas. Em 6% dos doentes deste grupo constatou-se o aparecimento de carcinoma espinhocelular.<sup>6,42</sup>

### 2.3. Trametinib

Trametinib (MEKINIST®) foi o primeiro inibidor MEK a ser aprovado para uso clínico em doentes com melanoma metastático com mutação BRAF, com base no estudo METRIC, que avaliou a eficácia e a segurança de trametinib em monoterapia em comparação com a quimioterapia. Relativamente aos efeitos adversos associados ao tratamento com trametinib, os mais frequentemente observados foram erupção cutânea, diarreia, fadiga, edema periférico, náuseas e dermatite acneiforme.<sup>6,44,45</sup>

Após os resultados deste estudo (Tabela 2), que beneficiaram o trametinib, este foi aprovado pela FDA, em 2013, e pela EMA, em 2014, para o tratamento do melanoma metastático BRAF mutado, na dose de 2 mg, por via oral, uma vez por dia, até à progressão da doença ou até a toxicidade não ser tolerada.<sup>44,46</sup>

### 2.4. Trametinib + Dabrafenib

O inibidor MEK, trametinib, e o inibidor BRAF, dabrafenib, foram aprovados em monoterapia para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF. Com base em dois estudos, COMBI-d<sup>47-49</sup> e COMBI-v,<sup>50,51</sup> a combinação destes fármacos mostrou benefício tanto ao nível da sobrevivência global como da sobrevivência livre de recorrência e da taxa de resposta, sem estar associada a um aumento da toxicidade global em relação às monoterapias de dabrafenib e vemurafenib, pelo que foi aprovada pela FDA, em 2014, e pela EMA, em 2015 no seguinte esquema de dosagem: dabrafenib 150 mg, por via oral, duas vezes por dia, associado a trametinib 2 mg, por via oral, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade não tolerada.<sup>43,46</sup>

Os resultados permitiram constatar que com a combinação destes fármacos se observou uma menor incidência de efeitos adversos relacionados com a pele, nomeadamente hiperqueratose, queratocantoma e carcinoma espinhocelular, assim como uma diminuição da frequência de alopecia, provavelmente por uma menor ativação paradoxal da via MAPK. Pelo contrário, verificou-se que os doentes apresentavam mais frequentemente febre, fadiga, náuseas, calafrios, diarreia e edema periférico.<sup>47,50</sup>

### 2.5. Cobimetinib + Vemurafenib

O cobimetinib (COTELLIC®) é um inibidor MEK que foi aprovado pela FDA e pela EMA, em 2015, em combinação com vemurafenib, para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF, no seguinte esquema de dosagem: 60 mg, por via oral, uma vez por dia, durante 21 dias, seguido de um intervalo de 7 dias, até à progressão da doença ou toxicidade não tolerada.<sup>52</sup>

A eficácia desta combinação foi demonstrada pelos estudos BRIM-7 e coBRIM (Tabela 2), que permitiram, ainda, verificar que os efeitos adversos mais específicos relacionados com o inibidor MEK foram a retinopatia serosa, a diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o aumento dos valores de creatina quinase.<sup>53-55</sup>

### 2.6. Encorafenib + Binimetinib

O estudo COLUMBUS, um RCT de fase III, dividido em duas partes, foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da combinação de encorafenib (inibidor BRAF) e binimetinib (inibidor MEK), em doentes com melanoma metastático BRAF mutado. Verificou-se que a SG média, SLR e taxa de resposta foram superiores com esta combinação, quando comparada ao encorafenib e vemurafenib em monoterapia, assim como uma menor incidência de efeitos adversos. Os mais frequentes foram efeitos gastrointestinais (diarreia, dor abdominal e obstipação), aumento da creatina quinase e visão turva.<sup>56-59</sup>

Comparando de uma forma geral os efeitos adversos mais frequentes entre os três grupos de combinação de inibidores BRAF e MEK,

pode-se concluir que as reações febris são mais comuns com dabrafenib e trametinib, assim como a disfunção ventricular esquerda, que está particularmente relacionada com o trametinib. Por outro lado, reações de fotossensibilidade estão mais associadas à combinação de vemurafenib e cobimetinib. Por último, os efeitos gastrointestinais são observados com maior frequência com encorafenib e binimetinib. Em todos os grupos foi comum o aparecimento de toxicidades oculares, que já são conhecidas dos inibidores MEK.<sup>59</sup>

A combinação de encorafenib (BRAFTOVI®) e binimetinib (MEKTO-VI®) foi aprovada pela FDA e pela EMA, em 2018, no seguinte esquema de dosagem: encorafenib 450 mg, por via oral, uma vez por dia, associado a binimetinib 45 mg, por via oral, duas vezes por dia, até à progressão da doença ou toxicidade não tolerada.<sup>60,61</sup>

## CONCLUSÃO

Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado uma alteração no paradigma do tratamento do melanoma metastático. Desde a aprovação do ipilimumab, em 2011, até à atualidade (Fig. 3), o prognóstico destes doentes mudou drasticamente.

Atualmente estão disponíveis vários padrões de tratamento de primeira linha para o melanoma metastático BRAF mutado: anti-PD-1 em monoterapia (nivolumab e pembrolizumab), combinação de anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (nivolumab associado a ipilimumab), inibidores BRAF (vemurafenib e dabrafenib) e inibidores MEK (trametinib) em monoterapia ou em combinação (dabrafenib com trametinib, vemurafenib com cobimetinib e encorafenib com binimetinib).

Com base nos estudos clínicos desenvolvidos, a combinação de inibidores BRAF e MEK mostrou vantagem sobretudo no facto de apresentar taxas de resposta mais altas e permitir um rápido controlo tumoral. No entanto, a durabilidade da resposta é limitada, que foi demonstrada pelos diversos estudos em que a sobrevivência livre de recorrência foi de aproximadamente 12 meses e a sobrevivência global de 24 meses, o que reflete a aquisição de mecanismos de resistência na maioria dos doentes, sobretudo por reativação da via MAPK. Pelo contrário, a imunoterapia, apesar de ter um início de ação mais lento comparativamente à terapêutica dirigida, é responsável por

respostas sustentadas e duráveis a longo prazo, por conseguir manter uma memória imunológica contra o tumor. Este facto é apoiado pela manutenção da resposta após a interrupção da imunoterapia.<sup>62</sup>

A decisão sobre a terapêutica sistémica de primeira linha a instituir nos doentes com melanoma metastático com mutação BRAF ainda permanece incerta. No entanto, nos casos de doença sintomática, com grande carga tumoral e com um rápido ritmo de progressão, associada a metástases no sistema nervoso central (SNC), tem-se optado por tratar com a combinação de inibidores BRAF e inibidores MEK, assim como nos doentes que progrediram após terapêutica inicial com imunoterapia. Pelo contrário, nos doentes que têm um bom estado geral, sem metástases no SNC e em que não é necessário um controlo rápido da doença por apresentarem uma carga tumoral limitada e um ritmo mais lento de progressão, a terapêutica com inibidores do checkpoint imunológico é a preferida. É importante ainda referir que a rápida progressão tumoral está associada a fatores como o nível elevado de LDH, ECOG (do inglês *Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\geq 1$  e a presença de metástases cerebrais.<sup>4,63</sup>

Alguns estudos demonstraram ainda que o início do tratamento com inibidores da via MAPK pode reduzir a resposta subsequente da imunoterapia. Um desses é o KEYNOTE-006 (pembrolizumab versus ipilimumab), em que os doentes com melanoma BRAF mutado, sem tratamento prévio, apresentaram uma sobrevivência livre de recorrência mais longa do que os que tinham recebido previamente um inibidor BRAF (7 meses versus 2,8 meses, respetivamente). Por outro lado, há outros dados que sugerem que a imunoterapia em primeira linha não tende a afetar a terapêutica seguinte com inibidores BRAF.<sup>4</sup>

Muito se tem especulado sobre a possível combinação da imunoterapia e da terapêutica dirigida, que tem potencial para aumentar as taxas de resposta e contribuir para uma sustentabilidade das mesmas. Foi realizado, inicialmente, um estudo de fase I que testou a combinação de vemurafenib e ipilimumab, em doentes não previamente tratados, mas foi interrompido pela toxicidade hepática grave. Outro estudo de fase I foi desenvolvido com o intuito de avaliar a segurança da combinação de dabrafenib e ipilimumab, com e sem trametinib. Como alguns doentes do braço triplo de tratamento apresentaram colite com perfuração, o estudo acabou também por ser encerrado.<sup>21</sup>

O estudo COMBI-I de fase III está ainda a decorrer e pretende

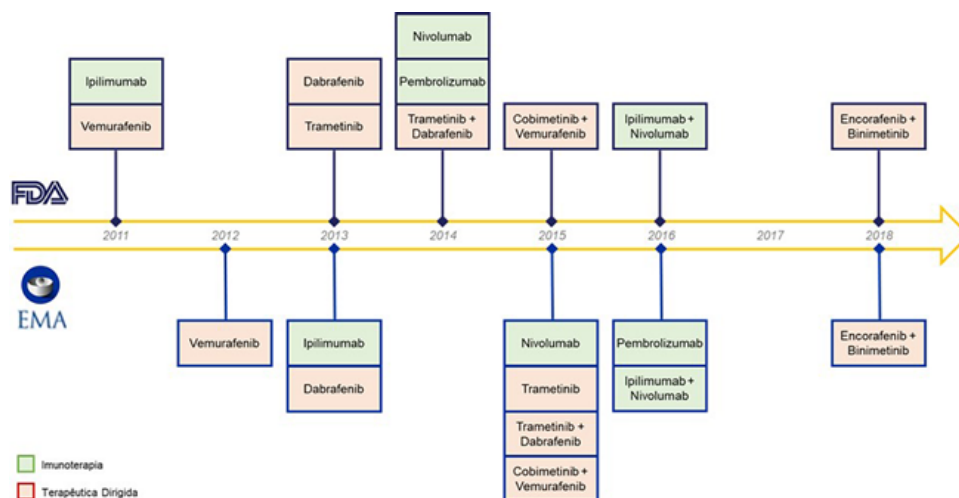


Figura 3 - Cronologia da aprovação pela FDA e pela EMA das terapêuticas disponíveis até à atualidade para o melanoma metastático com mutação BRAF.

demonstrar a eficácia da associação de espartalizumab (anti-PD-1) ao dabrafenib e trametinib. Ainda não estão disponíveis resultados e estima-se que a data de conclusão deste estudo seja em julho de 2023.<sup>64</sup>

Existem, ainda, estudos que têm demonstrado outras opções de tratamento no melanoma metastático, nomeadamente a terapêutica sistêmica logo de início, com o intuito de minimizar a progressão e a carga tumoral, tornando, posteriormente, a cirurgia uma possibilidade nestes casos em que o melanoma se converte num tumor ressecável. No entanto, a seleção dos doentes que são candidatos é de extrema importância. Por exemplo, os que apresentam doença oligometastática têm uma melhor SG com a cirurgia, assim como aqueles que têm um estadiamento M1a, contrariamente ao M1c. Assim, uma das hipóteses é, então, iniciar o tratamento com terapêutica dirigida com inibidores BRAF, com o objetivo de induzir uma resposta rápida e converter para uma doença oligometastática, sendo posteriormente indicada a cirurgia, seguida de tratamento com imunoterapia para aumentar a resposta imunológica.<sup>65</sup> Serão necessários mais estudos que combinem a terapia sistêmica com outros tratamentos, para se conseguir fazer propostas de tratamento baseadas na evidência.

Novas combinações de fármacos, sobretudo terapêutica dirigida associada a imunoterapia, assim como estudos de sequenciação (DREAMseq; dabrafenib e trametinib seguido de ipilimumab e nivolumab e sequência inversa; SECOMBIT: encorafenib e binimetinib seguido de ipilimumab e nivolumab e o inverso; ImmunoCobiVem: vemurafenib e cobimetinib seguido de atezolizumab e o contrário) estão em andamento em vários ensaios clínicos. Espera-se que, num futuro próximo, os resultados dos estudos clínicos que estão a ser desenvolvidos permitam tirar novas conclusões e definir com mais clareza qual o melhor tratamento a ser instituído como primeira linha nos doentes com melanoma metastático com mutação BRAF, culminando, assim, numa melhoria substancial do prognóstico.

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.



Ana Sofia Rodrigues: <http://orcid.org/0000-0003-0862-4072>  
Ana Brinca: <https://orcid.org/0000-0002-7539-9912>

**Corresponding Author:** Ana Sofia Rodrigues

Address: Bairro de Santo Estêvão Lote B r/c direito Viseu  
3510-145 Viseu  
E-mail: [asofiar@sapo.pt](mailto:asofiar@sapo.pt)

© Author(s) (or their employer(s)) 2021 SPDV Journal. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2021 Revista SPDV. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

## REFERÊNCIAS

1. Kwong A, San Lorenzo Lorenzo M, Rappersberger K, Vujic I. Update on advanced melanoma treatments : small molecule targeted therapy , immunotherapy , and future combination therapies. Springer-Verlag Wien Med Wochenschr; 2017. doi: 10.1007/s10354-016-0535-1

- Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy. Int J Oncol. 2018;52:1071-80. doi: 10.3892/ijo.2018.4287
- Moura C. Melanoma por Cecília Moura. Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo. 2012. [Accessed 21-11-2020] Available from: <http://www.apcancrocuteano.pt/index.php/saiba-mais/artigos-de-opiniao/29-melanoma-por-cecilia-moura>
- Vanella V, Festino L, Trojaniello C, Vitale MG, Sorrentino A, Paone M, et al. The Role of BRAF-Targeted Therapy for Advanced Melanoma in the Immunotherapy Era. Curr Oncol Rep. 2019;21:76. doi: 10.1007/s11912-019-0827-x.
- Arch V, Melis C, Rogiers A, Bechter O, Oord JJ Van Den. Molecular genetic and immunotherapeutic targets in metastatic melanoma. Virchows Arch. 2017;471:281-93. doi: 10.1007/s00428-017-2113-3.
- Broman KK, Dossett LA, Sun J, Eroglu Z. Update on BRAF and MEK inhibition for treatment of melanoma in metastatic, unresectable, and adjuvant setting. Expert Opin Drug Saf. 2019;18:381-92. doi: 10.1080/14740338.2019.1607289.
- Tétu P, Baroudjian B, Céleste L. Targeting BRAF and MEK inhibitors in melanoma in the metastatic, neoadjuvant and adjuvant setting. Curr Opin Oncol; 2020;1-6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000614
- Sun J, Carr MJ, Khushalani NI. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. Surg Clin North Am. 2020;100:175-88. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.013.
- Sanches MM, Almeida LS De, Freitas JP. Genes e Melanoma. Rev Soc Port Dermatol Venereol. 2017;75:231-8.
- Atkinson V. Recent advances in malignant melanoma. Intern Med J. 2017;47:1114-21. doi: 10.1111/imj.13574
- Redman JM, Gibney GT, Atkins MB. Advances in immunotherapy for melanoma. BMC Med. 2016;1-11. doi: 10.1186/s12916-016-0571-0
- Moreira RS, Bicker J, Musicco F, Pereira AMPT. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced metastatic melanoma: State of art and future challenges. Life Sci. 2019;. doi:10.1016/j.lfs.2019.117093
- Callahan MK, Flaherty CR, Postow MA. Checkpoint Blockade for the Treatment of Advanced Melanoma. Zurich: Springer; 2016.
- Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. J Can Res Ther. 2018;14:1167-75. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_1290\_16
- Marques Link RD, Garicochea B, de Paula Costa RL. Cancer immunology and melanoma immunotherapy. An Bras Dermatol. 2017; 92; 830-5.
- Queirolo P, Boutros A, Tanda E, Spagnolo F, Quagliano P. Immune-checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: a model of cancer immunotherapy. Semin Cancer Biol. 2019;59:290-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.001.
- Glitz Oliva IC, Alqusairi R. Immunotherapy for Melanoma. Adv Exp Med Biol. 2018;995:43-63. doi: 10.1007/978-3-030-02505-2\_2.
- George DD, Armenio VA, Katz SC. Combinatorial immunotherapy for melanoma. Cancer Gene Ther. 2016;24:141-7. doi: 10.1038/cgt.2016.56
- Herscher H, Robert C. Immune checkpoint inhibitors in melanoma in the metastatic, neoadjuvant, and adjuvant setting. Curr Opin Oncol. 2020;32:106-13. doi: 10.1097/CCO.0000000000000610.
- Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ, Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Cancer Biol Ther. 2019;20:1366-79. doi: 10.1080/15384047.2019.1640032.
- Malissen N, Jacques J. Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives. Drugs. 2018;78:1197-209. doi: 10.1007/s40265-018-0945-z
- Mitchell TC, Feld E. Immunotherapy in melanoma. Immunotherapy. 2018;10:987-98.
- Onitilo AA, Wittig JA. Principles of Immunotherapy in Melanoma. Surg Clin N Am. 2019 doi: 10.1016/j.suc.2019.09.009
- Achkar T, Tarhini AA. The use of immunotherapy in the treatment of melanoma. J Hematol Oncol. 2017; 10:88; doi: 10.1186/s13045-017-0458-3
- Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - ipilimumab. 2011;1-32. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125377s087lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s087lbl.pdf)
- Maio M, Grob J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015 ;33:1191-6. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6018
- Ascierto PA, Vecchio M Del, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;2045:1-12. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0
- Franklin C, Livingstone E, Roesch A, Schilling B, Schadenford D. Immunotherapy in melanoma:

- Recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:604–11. doi: 10.1016/j.ejso.2016.07.145
29. Gomes F, Serra-bellver P, Lorigan P. The role of nivolumab in melanoma. *Future Oncol*. 2018;14:1241–52. doi: 10.2217/fon-2017-0484
  30. Weber JS, Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;2045:1–10. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
  31. Amaral T, Meraz-torres F, Garbe C. Immunotherapy in managing metastatic melanoma: Which treatment when? *Exp Opin Biol Therap*. 2017;2598. doi: 10.1080/14712598.2017.1378640
  32. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - nivolumab. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125554s070lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s070lbl.pdf)
  33. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;4:1–13. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2
  34. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - pembrolizumab. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf)
  35. Larkin J, Chiarion-sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;1–11. doi: 10.1056/NEJMoa1910836
  36. Hodi FS, Chiarion-sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1480–92. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
  37. Larkin J, Chiarion-sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. 2015;373:1270–1. doi: 10.1056/NEJMc1509660.
  38. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;1–11. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7
  39. Long G V, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, Mcneil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017;1:1–9. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30428-X
  40. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - vemurafenib. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf)
  41. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomised BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:2581–7. doi: 10.1093/annonc/mdx339.
  42. Hauschild A, Ascierto PA, Schadendorf D, Jacques J, Ribas A, Kiecker F, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. *Eur J Cancer*. 2020;125:114–20. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.033
  43. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - dabrafenib. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202806s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s008lbl.pdf)
  44. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto PA. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:745–54. doi: 10.1007/s40257-017-0292-y
  45. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K - mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;109:61–9. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.015
  46. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - trametinib. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/204114s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114s007lbl.pdf)
  47. Long G V, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600 – Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2018;36. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1025
  48. Sileni VC, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:626–36. doi: 10.1056/NEJMoa1904059
  49. Dhillon S. Dabrafenib plus Trametinib: a Review in Advanced Melanoma with a BRAF V600 Mutation. *Target Oncol*. 2016. doi: 10.1007/s11523-016-0443-8
  50. Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, Vanella V, Palla M, Ascierto PA. Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs*. 2017;31:51–61. doi: 10.1007/s40259-016-0208-z.
  51. Spain L, Julve M, Larkin J. Combination dabrafenib and trametinib in the management of advanced melanoma with BRAFV600 mutations. *Exp Opin Pharmacother*. 2016;17:1031–8. doi:10.1517/14656566.2016.1168805
  52. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - cobimetinib. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206192s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206192s000lbl.pdf)
  53. Keating GM. Cobimetinib Plus Vemurafenib: A Review in BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma. *Drugs*. 2016;76:605–15. doi: 10.1007/s40265-016-0562-7
  54. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maria A, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF V600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;2045:1–13. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X
  55. Boespflug A, Thomas L. Cobimetinib and vemurafenib for the treatment of melanoma. *Exp Opin Pharmacother*. 2016;17:1005–11. doi: 10.1517/14656566.2016.1168806
  56. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;2045:1–13. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6
  57. Trojaniello C, Festino L, Vanella V, Ascierto PA. Encorafenib in combination with binimetinib for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:259–66. doi: 10.1080/17512433.2019.1570847.
  58. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant. *Eur J Cancer*. 2020;126:33–44. doi:10.1016/j.ejca.2019.11.016
  59. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019;119:97–106. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.016
  60. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - encorafenib. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/210496s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210496s006lbl.pdf)
  61. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - binimetinib. [Accessed 21-11-2020] Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210498lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210498lbl.pdf)
  62. Swe T, Kim KB. Update on systemic therapy for advanced cutaneous melanoma and recent development of novel drugs. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35:503–20. doi: 10.1007/s10585-018-9913-y.
  63. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018;1–23. doi: 10.1186/s40425-018-0362-6
  64. U.S. National Library of Medicine. A Study of the Anti-PD1 Antibody PDR001, in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Advanced Melanoma (COMBI-1). [Accessed 06-12-2020] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02967692>
  65. Tyrell R, Antia C, Stanley S, Deutsch GB. Surgical resection of metastatic melanoma in the era of immunotherapy and targeted therapy. *Futur Med*. 2017;4: 61–8.



## TEST YOURSELF

- 1. As mutações *BRAF* ocorrem em 40%-60% dos melanomas cutâneos. Qual é a mutação mais frequentemente encontrada?**
  - a. V600E
  - b. V600K
  - c. V600D
  - d. V600R
  - e. V600L
- 2. Assinale a afirmação errada:**
  - a. Ipilimumab foi o primeiro fármaco a ser aprovado para o tratamento do melanoma metastático.
  - b. Ipilimumab e nivolumab são dois anticorpos anti-CTLA-4.
  - c. Nivolumab e pembrolizumab são dois anticorpos anti-PD-1.
  - d. Ipilimumab deixou de ser a terapêutica de primeira linha no melanoma metastático.
  - e. A combinação de pembrolizumab com ipilimumab ainda não foi aprovada pela FDA nem pela EMA.
- 3. Relativamente à terapêutica dirigida:**
  - a. A combinação de inibidores *BRAF* e inibidores *MEK* é a terapêutica padrão do melanoma metastático com mutação *BRAF*.
  - b. Vemurafenib, dabrafenib e trametinib são inibidores *BRAF*.
  - c. Cobimetinib e binimetinib foram aprovados para o tratamento do melanoma metastático em monoterapia.
  - d. Trametinib, cobimetinib e encorafenib são inibidores *MEK*.
  - e. Os inibidores *BRAF* e *MEK* não atuam na via *MAPK*.
- 4. Os inibidores *BRAF* estão mais associados a um efeito adverso por ativação paradoxal da via *MAPK*. Qual?**
  - a. Cefaleia
  - b. Artralgias
  - c. Febre
  - d. Carcinoma espinhocelular
  - e. Diarreia
- 5. Qual o efeito adverso que é comum aos inibidores *MEK*?**
  - a. Febre
  - b. Diarreia
  - c. Carcinoma espinhocelular
  - d. Artralgias
  - e. Retinopatia
- 6. Assinale a opção que não corresponde ao tratamento de primeira linha aprovado para o melanoma metastático *BRAF* mutado:**
  - a. Dabrafenib + Trametinib
  - b. Encorafenib + Cobimetinib
  - c. Nivolumab + Ipilimumab
  - d. Vemurafenib + Cobimetinib
  - e. Pembrolizumab