

Tratamento do melanoma (parte 2)*: doença avançada e perspectivas ASCO 2014

OMELANOMA CUTÂNEO REPRESENTA APENAS 4% DOS TUMORES DE PELE. A DESPEITO DE SUA RELATIVA BAIXA FREQUÊNCIA EM RELAÇÃO AOS DE-MAIS TIPOS HISTOLÓGICOS, o melanoma maligno é considerado o mais agressivo, com elevado potencial metastático, sendo o responsável pela maior mortalidade relacionada ao câncer de pele.

No cenário da doença metastática, diversas estratégias de tratamento têm sido debatidas, não havendo, entretanto, uma modalidade de tratamento considerada ideal para abordagem inicial. Estudos prévios demonstraram atividade de quimioterapia com dacarbazina com taxa de resposta (TR) na ordem de 5% a 12%, sobrevida livre de progressão (SLP) que varia de 1,6 a 3 meses e sobrevida global (SG) que raramente ultrapassa os 10 meses¹⁻⁴. Apesar de esses estudos sugerirem atividade, seu desempenho nunca foi testado em ensaios clínicos randomizados (ECR) em comparação a suporte clínico ou placebo. Mesmo assim, essa droga foi considerada por muito tempo como padrão no tratamento do melanoma e utilizada como braço controle em ECR de fase III, seja em comparação com outros agentes isoladamente ou em combinações. No entanto, a despeito de inúmeros ECR, pouco avanços foram obtidos com essa estratégia, sem evidência de ganhos em sobrevida global¹⁻⁴.

Na década de 90, estudos de fase II com interleucina-2 em altas doses (IL2-AD) apresentaram resultados promissores. Em uma das maiores séries publicadas, envolvendo 270 pacientes, Atkins e outros autores evidenciaram TR de 16%, sendo 6% de resposta completa (RC)⁵. Foram observados ainda

longos períodos de SLP em pacientes que atingiram resposta objetiva, não sendo observada progressão de doença em pacientes com RC mantida por mais 30 meses. Keilholz e outros autores, em estudo envolvendo 631 pacientes tratados com diferentes esquemas e doses de interleucina-2, observaram resultados semelhantes, chamando atenção novamente para cerca de 5% de pacientes com respostas duradouras⁶. A partir desses dados, com uma perspectiva de controle duradouro ou até mesmo de cura para um pequeno subgrupo de pacientes, essa droga recebeu aprovação no Brasil, nos EUA e em diversos outros países para o tratamento de pacientes com melanoma metastático. No entanto, o perfil de toxicidade e a complexidade envolvida no uso de IL2-AD dificultaram a realização de ECR ou mesmo o emprego dessa modalidade fora de centros de grande volume e expertise. A despeito das limitações e restrições ao emprego da IL2-AD, fortaleceu-se, assim, a importância da modulação imunológica no tratamento do melanoma.

Regulação do sistema imunológico e o papel dos *immune checkpoints*

Recentemente, avanços científicos permitiram um melhor entendimento sobre os mecanismos de regulação do sistema imunológico, possibilitando a identificação de novos alvos terapêuticos no tratamento de diversos tumores. A imunidade mediada por linfócitos T, importante nos processos de resposta imune ao câncer, se dá através de uma sequência de eventos, como apresentação de antígenos, ativação e expansão clonal, diferenciação e



Divulgação

Fábio Nasser Santos

*Hospital A.C. Camargo
Departamento de Oncologia Clínica

Contato:
fabnasser@yahoo.com.br

atividade efetora citotóxica. Esses processos fisiológicos são regulados através de interações entre diversos ligantes presentes na superfície celular, denominados de *immune checkpoints*, resultando em um sinal coestimulatório ou inibitório com o objetivo de modular a resposta imune, evitando reações inapropriadas e dano a tecidos normais. Assim, para uma ativação adequada das células T, é necessário não somente a interação entre complexo de histocompatibilidade principal (MHC) presente nas células apresentadoras de antígenos (APC) e receptor de células T (TCR) nos linfócitos, como também a interação de um segundo sinal coestimulatório, como por exemplo entre os ligantes B7-1 ou B7-2 na APC e CD28 no linfócito T. A interação entre ligantes com ação inibitória, como *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* (CTLA4) presente na superfície dos linfócitos, é responsável por suprimir a ativação linfocitária, interrompendo a resposta imune. Dessa forma, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados a determinados *immune checkpoints* tem se tornado alvo de pesquisa clínica como forma de bloquear os mecanismos de tolerância na resposta imune ao câncer⁷.

Bloqueio dos *immune checkpoints* como alvo terapêutico

O ipilimumabe (Yervoy[®]) foi o primeiro anticorpo monoclonal contra CTLA4 aprovado para o tratamento de melanoma. Sua eficácia foi demonstrada inicialmente em pacientes previamente tratados, apresentando ganhos em sobrevida livre de progressão (HR: 0,81; p<0,05 para ipilimumabe + vacina gp100 vs gp100 e HR: 0,64; p<0,001 para ipilimumabe vs gp100) e sobrevida global (HR: 0,68; P<0,001 para ipilimumabe + vacina gp100 vs gp100 e HR:0,66; P=0,003 para ipilimumabe vs gp100)⁸. Mais notadamente, observou-se sobrevida em dois anos de 21,6% e 23,5% em pacientes tratados com ipilimumabe com ou sem vacina gp100, respectivamente. A despeito dos benefícios em sobrevida, sua atividade em termos de taxa de resposta foi de apenas 11%, entretanto 60% desses pacientes mantiveram resposta em dois anos no grupo tratado com ipilimumabe isoladamente. De forma semelhante, os ganhos em sobrevida foram confirmados no tratamento de 1^a linha com o uso de ipilimumabe associado a dacarbazina quando

comparado a dacarbazina isoladamente (SG mediana dacarbazina + ipilimumabe: 11,2 meses vs dacarbazina + placebo: 9,1 meses; HR:0,72; p<0,001), atingindo 28,5% de sobrevida em dois anos no grupo tratado com ipilimumabe⁹.

Anticorpos monoclonais direcionados a outros *immune checkpoints* estão em diversas fases de desenvolvimento. Entre eles, aqueles cujos alvos são PD-1 e PD-L1 têm apresentado resultados promissores em estudos de fase I. Recentemente, no Congresso Anual da Sociedade Norte-Americana de Oncologia Clínica (ASCO), em Chicago, os resultados de um dos maiores estudos de fase I já realizados com pacientes com melanoma foram apresentados por Antoni Ribas¹⁰. Nesse estudo, 411 pacientes com melanoma metastático, previamente tratados ou não (incluindo pacientes refratários a ipilimumabe), foram submetidos a diversas dosagens de pembrolizumabe (também denominado MK-3475 ou previamente lambrolizumabe). Diferentemente do que se observava em estudos prévios com imunoterapia (p. ex. IL2-AD e ipilimumabe), 34% dos pacientes apresentaram respostas objetivas, rompendo o conceito de que tratamentos baseados na resposta imune estão relacionados a baixas taxas de resposta. Além disso, pacientes previamente tratados ou não com ipilimumabe se beneficiaram com tratamento com pembrolizumabe, apresentando TR de 28% e 40%, respectivamente. Esses dados suportam o conceito de que o bloqueio nas vias CTLA4 e PD1 não é redundante e que mesmo pacientes refratários a ipilimumabe podem ser resgatados com terapia anti-PD1. O resultado: 88% dos pacientes ainda mantinham resposta no momento da análise do estudo, sem ainda ter atingido a mediana da duração da resposta, atingindo 62% de sobrevida global em 18 meses na população total do estudo. Dados de toxicidade mostram também um perfil de segurança favorável, com apenas 12% dos pacientes apresentando efeitos adversos grau 3 ou mais, sendo necessária interrupção do tratamento por toxicidade em 4% dos pacientes. Embora preliminares e provenientes de uma fase inicial do desenvolvimento da droga, esses resultados são promissores e aguardam confirmação em estudos randomizados.

Com a perspectiva de incorporação dessas novas drogas no arsenal terapêutico, informações

“Recentemente, avanços científicos permitiram um melhor entendimento sobre os mecanismos de regulação do sistema imunológico, possibilitando a identificação de novos alvos terapêuticos no tratamento de diversos tumores”

sobre qual a melhor sequência ou o papel da combinação necessariamente serão abordadas em estudos clínicos. Nesse cenário, dados em modelos animais apontam para um efeito sinérgico do bloqueio combinado do CTLA4 e PD1. Em estudo de fase I apresentado recentemente, Sznol et al avaliaram combinação de ipilimumabe e nivolumabe (anticorpo anti-PD1) em três coortes com diferentes doses envolvendo 53 pacientes¹¹. Seus resultados de eficácia apontam para reduções significativas no volume tumoral com o uso da combinação, atingindo 42% de resposta objetiva e 17% de resposta completa, sem ainda ter alcançado a mediana na duração de resposta. Em termos de sobrevida, pacientes tratados com a combinação atingiram 88% de sobrevida em dois anos, resultado acima do observado em outros estudos que utilizaram esses agentes de forma isolada. Entretanto, esses potenciais ganhos em termos de eficácia vieram acompanhados de um aumento na incidência de efeitos adversos, com 62% de toxicidade grau 3 ou mais, principalmente relacionadas a alterações hepáticas (15%) e do trato gastrointestinal (9%).

Ipilimumabe no tratamento adjuvante

Quando o tumor é diagnosticado em estágio inicial, ressecções com margens amplas seguidas de avaliação e tratamento adequado da drenagem linfonodal representam a única modalidade de tratamento com intenção curativa. A despeito do tratamento cirúrgico, os pacientes permanecem sob o risco de recidiva, determinado principalmente pela profundidade de invasão (breslow), presença de ulceração ou comprometimento de linfonodo regional. Desde 1995, o tratamento com interferon permanece como única modalidade de tratamento sistêmico adjuvante aprovado no cenário adjuvante. Os resultados dos estudos de fase III com interferon em altas doses (IFN-AD) demonstram de forma consistente um ganho em SLP e ganho controverso em SG¹²⁻¹⁵. Ao longo de 30 anos de pesquisa clínica, entretanto, pouco se avançou no tratamento sistêmico adjuvante, permanecendo em debate qual a forma ideal do uso dessa medicação no que se refere a dosagem, tempo de exposição, via de administração ou mesmo seleção de pacientes¹⁶⁻²⁰. Dessa forma, incertezas e toxicidades elevadas têm dificultado o uso rotineiro de interferon em alguns centros.

Após a confirmação dos ganhos em sobrevida com ipilimumabe no cenário metastático, estudos randomizados estão em andamento para explorar o impacto dessa medicação no tratamento adjuvante. Os resultados do primeiro estudo nesse cenário foram apresentados no encontro da ASCO por Dr. Eggermont. Nesse estudo, conduzido pelo grupo do European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 951 pacientes de alto risco (estágio III) foram randomizados em dois grupos: (1) ipilimumabe 10mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses seguido de manutenção infusões a cada 12 semanas por no máximo 3 anos; e (2) placebo²¹. Com 2,7 anos de seguimento, o estudo atingiu seu objetivo primário demonstrando benefícios em sobrevida livre de recorrência (SLR) do grupo tratado quando comparado ao

grupo placebo [SLR mediana de 17,1 meses no grupo placebo versus 26,1 meses no grupo ipilimumabe; HR:0,75 (95%IC: 0,64- 0,90) p:0,0013]. Dados referentes a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de recorrência a distância (SLRD) ainda não foram abertos, sendo aguardados após seguimento mais longo. Em comparação com ipilimumabe no cenário metastático, observou-se uma maior incidência de eventos imunorrelacionados, chegando a 42% de eventos grau 3 ou 4, principalmente relacionados a alterações do TGI (16%), hepáticas (10,7%) e endocrinopatias (8,5%).

Esses dados sugerem um benefício de ipilimumabe comparável àqueles com IFN-AD (Tabela 1). No entanto, dados mais maduros de sobrevida serão importantes na decisão na abordagem desses pacientes. Resultados de outros estudos, como E1607, que randomizou pacientes a ipilimumabe em duas doses diferentes (3mg/kg ou 10mg/Kg) versus IFN-AD, permitirão ainda uma comparação direta entre os dois tratamentos.

Estudo	Tratamento	Inclusão	Seguimento (anos)	SLR		SG	
				HR	p-value	HR	p-value
EORTC 18071 ²¹	Ipilimumabe vs Obs	EC:III	2,7	0,75	0,001	NA	NA
E1684 ¹²	IFN AD vs Obs	T4, EC:III	6,9	0,61	0,001	0,67	0,01
		Rec LND	12,6	0,72	0,02	0,82	0,18
E1690 ¹⁴	IFN AD vs IFN LD vs Obs	T4, EC:III	4,3	0,78	0,05	1,0	ns
		Rec LND	6,6	0,81	0,09	1,0	ns
E1694 ¹³	IFN AD vs GM2	T4, EC:III	1,3	0,67	< 0,001	0,72	0,023
		Rec LND	3,1	0,75	0,006	0,76	0,04

Tabela 1 – Estudos clínicos randomizados e controlados com IFN-AD e ipilimumabe (EORTC18071) no tratamento adjuvante de melanoma. IFN AD: interferon em altas doses; Obs: observação; EC: Estágio; Rec LND: recidiva linfonodal; SLR: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

Inibidores de tirosina quinase

Além dos avanços na imunoterapia, o melhor conhecimento da biologia molecular, principalmente através do sequenciamento genético, tem possibilitado a identificação de mutações específicas cujos produtos são responsáveis por hiperativação das vias de sinalização intracelular que controlam a proliferação e sobrevivência tumoral. Essas proteínas têm se tornado alvo no desenvolvimento de inibidores de tirosina quinase mais seletivos em diversos tumores. Em melanoma, 40% a 60% dos tumores apresentam mutações no códon 600 do exon 15 do gene do BRAF (BRAF^{v600}). Essa mutação confere uma hiperativação da via do RAS-RAF-MEK-ERK através da ativação do BRAF independente da ativação do RAS, sendo importante na manutenção da viabilidade tumoral²². Estudos iniciais com inibidores do BRAF (ve-

murafenibe e dabrafenibe) apresentaram elevadas taxas de resposta (40-50%), permitindo o rápido desenvolvimento de drogas em estudos de fase III. Os ganhos em SLP e SG, quando comparados a quimioterapia, tornaram-se evidentes nesses ECR atingindo SG mediana de 13,6 e 18,2 meses em estudo de fase III com vemurafenibe e dabrafenibe, respectivamente, justificando a aprovação e uso clínico dessas medicações na prática clínica^{23,24}.

Estudo	n	Tratamento	TR(%)	mSLP	mSG
METRIC	214	Trametinibe	22%	4,8 meses	NR
BRIM-3 ²³	337	Vemurafenibe	48,4%	6,8 meses	13,6 meses
BREAK-3 ²⁴	187	Dabrafenibe	53%	5,1 meses	18,2 meses
Flaherty, 2012 ^{24,26} (fase I/II – Parte C)	39	Dabrafenibe 150 mg 2xd + Trametinibe 1mg	50%	9,2 meses	18,7 meses
	31	Dabrafenibe 150 mg 2xd + Trametinibe 2mg	76%	9,4 meses	23,8 meses
COMBI-d ²⁷	211	Dabrafenibe 150 mg 2xd+ Trametinibe 2mg	67%	9,3 meses	NR

Tabela 2 – Resultados dos braços de inibidores do BRAF ou inibidores do MEK, em monoterapia ou em combinação em ECR de fase II ou III. TR: taxa de resposta; mSLP: sobrevida livre de progressão mediana; mSG: mediana de sobrevida global. NR: não reportado

De uma forma geral, os pacientes apresentam respostas rápidas após a introdução da medicação, no entanto, mecanismos de resistência secundária podem se desenvolver precocemente resultando em progressões em curto intervalo de tempo. Estratégias para evitar a resistência secundária, principalmente através da combinação de inibi-

dores do BRAF com inibidores do MEK²⁵, estão em avaliação em ECR. Essa estratégia mostrou-se promissora em estudos de fase II, com superioridade em termos de TR (54% vs 76%), SLP [5,4 vs 9,8 meses, HR:0,39 (95% IC: 0,25 a 0,62), p:<0,001] no grupo combinação (dabrafenibe + trametinibe) comparado a dabrafenibe monoterapia, atingindo SG mediana de 23,2 meses²⁶. Resultados preliminares de ECR fase III corroboram os achados em estudos prévios, com elevadas TR (51% vs 67%, p:0,0015), SLP [8,8 vs 9,3 meses, HR:0,75 (0,57, 0,99), p:0,035]²⁷. Além do aumento de eficácia, o tratamento combinado reduziu a incidência de carcinoma espinocelular (CEC) cutâneo secundário a ativação paradoxal da via RAS-RAF-MEK-ERK (32% vs 3%). Por outro lado, efeitos adversos como febre, calafrios, rash e edema foram mais frequentes no grupo combinação.

Novas perspectivas

Ao longo de um curto intervalo de tempo, observamos a inclusão de novas drogas no arsenal terapêutico no tratamento do melanoma, com alvos e mecanismos de ação diferentes, mas ganhos expressivos em sobrevida. Estudos preliminares sugerem ainda que, possivelmente, outras novas drogas serão incluídas entre as opções de tratamento. No entanto, diversos aspectos do tratamento, mesmo daqueles já disponíveis na prática clínica, ainda permanecem em investigação, no tocante a dose, sequência, combinação, havendo nesse cenário inúmeras possibilidades a serem exploradas. Dessa forma, torna-se cada vez mais relevante a condução de estudo que identifique o tratamento ideal para cada paciente, através da busca de biomarcadores ou de elaboração de estratégias que minimizem toxicidade, mantendo ou mesmo melhorando em eficácia.❖❖

Referências bibliográficas:

1. Avril MF. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 23;22(6):1118–25.
2. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):158–66.
3. 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 Aug 24;17(9):2745–51.
4. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III Trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Groups study. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1743–51.
5. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999 Jul 1;17(7):2105–16.
6. Keilholz U, Conradt C, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, Thatcher N, et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol.* 1998 Sep 1;16(9):2921–9.
7. Pardoll DM. The blockade of checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Publishing Group;* 2012 Apr 1;:1–13.
8. 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 Aug 19;363(8):711–23.
9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517–26.
10. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, Hamid O, Daud A, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9000A)

11. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, Postow MA, Gordon RA et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9003[^])
12. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):7–17.
13. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2370–80.
14. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000 Jun 1;18(12):2444–58.
15. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004 Mar 1;10(5):1670–7.
16. Eggermont AMM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WHJ, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observational one in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008 Jul 12;372(9633):117–26.
17. Eggermont AMM, Suciú S, Testori A, Santinami M, Kruit WHJ, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 30;30(31):3810–8.
18. Eggermont AMM, Suciú S, Mackie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 1;366(9492):1189–96.
19. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, Polyzos A, Tsoutsos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):939–44.
20. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Apr 7;102(7):493–501.
21. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9008)
22. Ribas A, Flaherty KT. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nature Reviews Clinical Oncology.* Nature Publishing Group; 2011 May 24;8(7):426–33.
23. 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 Jun 30;364(26):2507–16.
24. Hauschild A, Grob JJ, Demidov IV, Jouary T, Gutzmer R et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9013)
25. Flaherty K, Daud A, Weber JS, Sosman JA, Kim K et al. Updated overall survival (OS) for BRF113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9010[^])
26. Nijenhuis CM, Haanen JBAG, Schellens JHM, Beijnen JH. Is combination therapy the next step to overcome resistance and reduce toxicities in melanoma? *Cancer Treat Rev.* 2013 Jun 1;39(4):305–12.
27. 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 Nov;367(18):1694–703.
28. Long GV, Stroyakovskiy DL, Gogas H, Levchenko E, Braud F et al. COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9011[^])

*Na *Onco&* edição 23, de maio/junho de 2014, saiu a primeira parte do artigo: Tratamento do melanoma: doença localizada. Veja a edição virtual no site <http://revistaonco.com.br/edicao-virtual/>