

Melanoma

Una guía para periodistas sobre el melanoma y su tratamiento

Contenidos

Parte 1: Melanoma

i. ¿Qué es el melanoma?	2
ii. Causas y factores de riesgo	3
iii. Diagnóstico	4

Parte 2: Opciones de tratamiento

i. Melanoma que no se ha propagado (melanoma localizado y localmente avanzado)	5
ii. Melanoma que se ha propagado (melanoma metastásico)	6

Parte 3: Vemurafenib

i. ¿Qué es vemurafenib?	8
-------------------------	---

Parte 4: Pruebas clínicas con vemurafenib

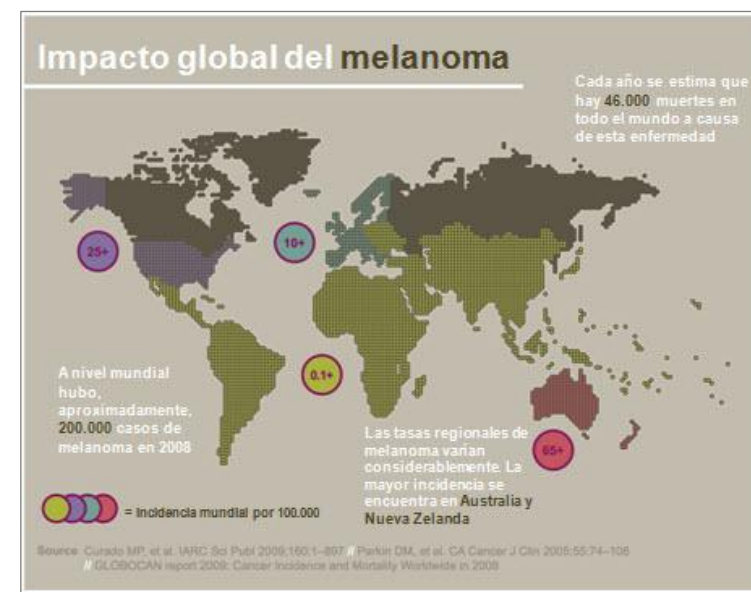
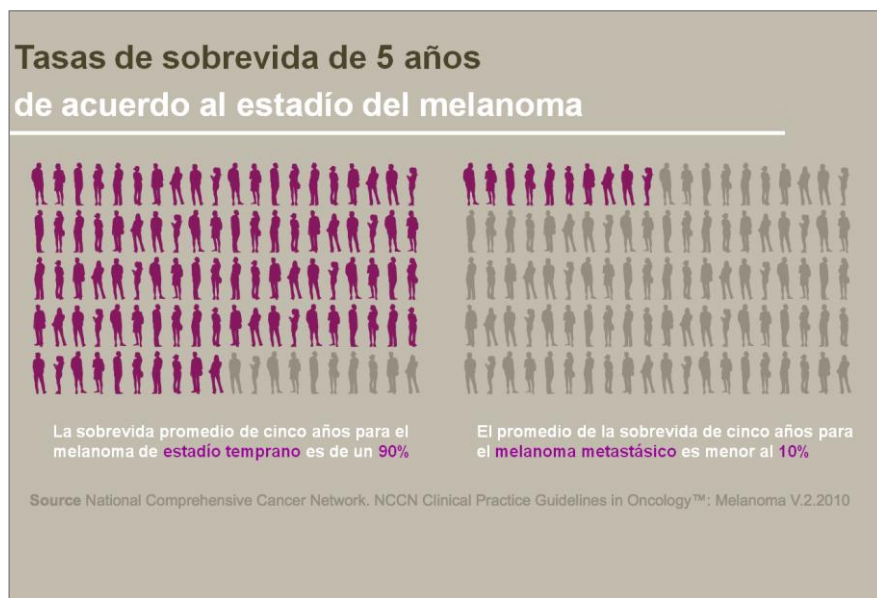
i. Estudios	10
ii. Pruebas actuales y próximas pruebas	11
iii. Estudio de seguridad global	12

Referencias	14
-------------	----

Parte 1: Melanoma

i. ¿Qué es el melanoma?

El melanoma es el tipo más grave de cáncer de piel, **cada vez más frecuente**.¹ En 2008, hubo aproximadamente 200.000 nuevos casos en el mundo en comparación al año 2002, donde hubo 160.000.² Cuando el melanoma se diagnostica de manera temprana, generalmente, es curable.^{2,3} Sin embargo, si no se trata, el melanoma puede extenderse hacia otras partes del cuerpo, incluyendo el hígado, los pulmones, los huesos, y el cerebro.⁴ A esto se lo conoce como melanoma metastásico y es el tipo de cáncer de piel más agresivo y mortal.⁵ El melanoma metastásico puede tener un efecto devastador en los pacientes y sus familias.⁶ Hasta hace poco tiempo, estos pacientes tenían una expectativa de vida de tan sólo seis a nueve meses, después del diagnóstico.⁷



ii. Causas y factores de riesgo

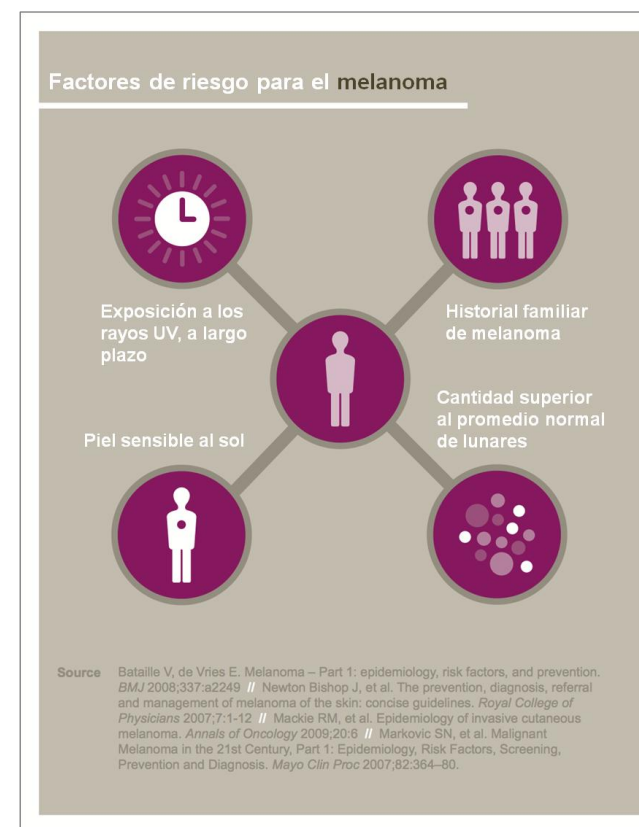
¿Qué genera el melanoma?

El melanoma se desarrolla en las células llamadas melanocitos, que se encuentran en la epidermis, la capa externa de la piel. Los melanocitos producen el pigmento de la melanina, que le da color a la piel, el pelo y los ojos, y además forma lunares (ocasionalmente manchas en la piel que la oscurecen, debido a una alta concentración de melanina).¹⁸ La exposición a los rayos UV hace que los melanocitos incrementen la producción de melanina, lo cual vuelve a la piel más oscura y bronceada. La exposición excesiva a los rayos UV, puede causar mutaciones en los melanocitos. El melanoma aparece cuando estas mutaciones estimulan el crecimiento irregular y proliferación de células, generando tumores.^{9 11}

Factores de riesgo del melanoma

Cualquier persona que haya experimentado una exposición excesiva, o a largo plazo, a los rayos UV (del sol o camas solares) corre el riesgo de desarrollar melanoma.^{11 12} Sin embargo, los riesgos son mayores para ciertas personas:

- Personas con piel blanca, sensible al sol, más propensa a broncearse, y/o con una mayor cantidad de lunares, se encuentran en un mayor riesgo.^{13 14} En contraste, las personas con mayor pigmentación y de piel oscura, son menos propensas a desarrollar melanoma.⁸
- Aquellos con un historial familiar de melanoma, también tienen un mayor riesgo a contraerlo. Entre el 5 y el 10% de las personas diagnosticadas con melanoma, tienen un parentesco con alguien que también padeció la enfermedad.¹⁵
- Las personas con parientes directos (madre, padre, hermano, o hermana) que fueron diagnosticados con melanoma, son más propensas a desarrollar la patología en comparación con aquellos que no tienen un historial familiar de la enfermedad.¹⁶



iii. Diagnóstico

La detección temprana del melanoma maligno sigue siendo el factor clave en la reducción de mortalidad por este tipo de cáncer. El melanoma que no se expandió, puede ser operado exitosamente.⁵ Diferenciar un lunar normal de un melanoma puede resultar dificultoso. El acrónimo conocido como el “ABCDE del melanoma”, fue ideado como una ayuda a este problema. Alienta a las personas a controlar sus lunares, con cinco características claves que pueden señalar la aparición de un melanoma:^{15 18}

- Asimetría en la forma
- Borde irregular
- Variación en el color
- Cambio de diámetro
- Evolución, es decir, cualquier cambio de tamaño, forma, color, espesor, etc.

Quienes noten cualquiera de estas características, inmediatamente debe consultar a su médico.

Una vez diagnosticado, el método más utilizado clasificar el melanoma es el Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM, por sus siglas en inglés), un sistema de estadificación, desarrollado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC).^{15 19}

- La ‘T’ corresponde a las características del tumor original (también llamado primario) incluyendo espesor y ulceración.
- La ‘N’ indica si el tumor se expandió hacia los nódulos o ganglios linfáticos. Para realizar esta evaluación, se utiliza el procedimiento conocido como “la biopsia del nódulo centinela”.
- La ‘M’ indica si el cáncer hizo metástasis (es decir, si se expandió a otras partes del cuerpo).

Este sistema ayuda a los profesionales a determinar la gravedad o el estadio del melanoma. Además, ayuda a determinar si está localizado, localmente avanzado, o si ha hecho metástasis. Esto influye en la recomendación del tratamiento.



para

Parte 2: Opciones de tratamiento

Las opciones de tratamiento varían dependiendo de la gravedad o estadio del melanoma.

i. Melanoma localizado y localmente avanzado (no se ha propagado)

Cirugía²⁰

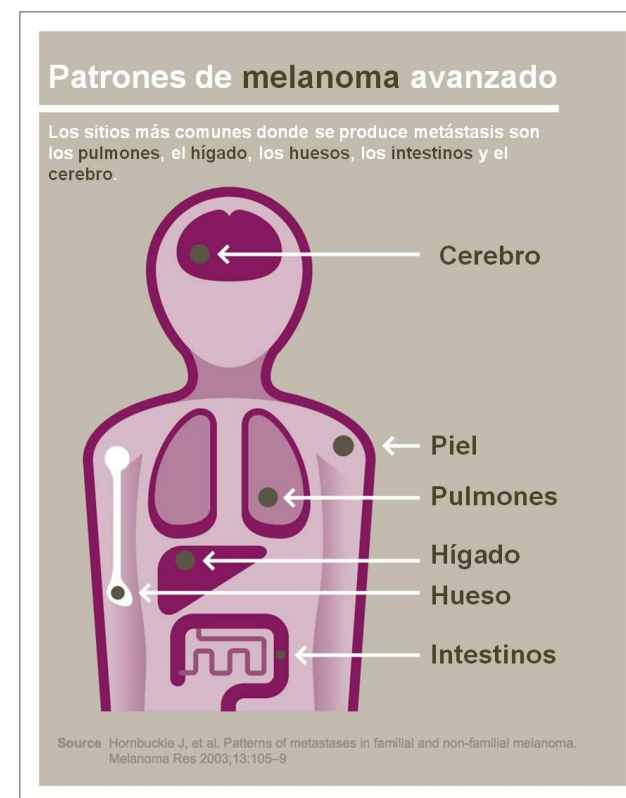
- La cirugía es la principal opción de tratamiento para el melanoma que está situado en un área particular de la piel (melanoma localizado).
- El tumor, así como una pequeña zona de piel sana (el “margen de seguridad”) alrededor de él, se remueven para asegurar que no permanezca nada.
- La extensión del margen de seguridad alrededor del tumor, depende del tamaño y el espesor del tumor original.
- La biopsia de un nódulo linfático se puede llevar a cabo para evaluar si el melanoma se expandió a otros nódulos cercanos. De ser así, también serán removidos junto al tumor.

Terapia adyuvante

- La terapia adyuvante (que se recomienda en adición a la cirugía) puede ayudar a eliminar cualquier célula cancerígena remanente, y minimizar el riesgo de que vuelva a aparecer la enfermedad.
- Esto puede consistir en el uso de la inmunoterapia, tratamientos en investigación en el marco de estudios clínicos, o, en algunos casos, radioterapia.^{20 21}
- La inmunoterapia, conocida como interferón, puede ser utilizada como terapia adyuvante en pacientes con melanoma.^{20 21} El interferón alfa-2b está aprobado por la FDA (autoridad sanitaria de los EEUU) y la EMA (la Agencia Europea de Medicamentos), para los pacientes con melanoma en los que hay un alto riesgo de que el cáncer regrese.^{22 23}

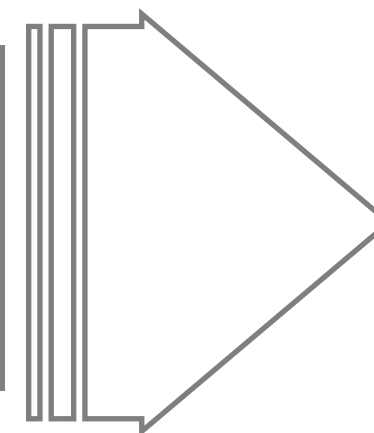
ii. Melanoma metastásico (el tumor se ha propagado)

No hay cura para el melanoma metastásico. Hasta hace poco, las opciones de tratamiento que incluían quimioterapia e inmunoterapia, ⁷ eran de eficacia limitada.



Hitos en el tratamiento

1970s	1980s	1990s	2000s	2010s
1975: La quimioterapia <u>DTIC</u> recibe la aprobación de la FDA de los EEUU para el melanoma metastásico		1998: La inmunoterapia (<u>Interleukin-2 (IL-2)</u>) recibe la aprobación de la FDA		2011: La inmunoterapia (<u>Ipilimumab</u>) recibe la aprobación de la FDA 2011: La terapia personalizada vemurafenib (<u>Zelboraf de Roche</u>) recibe la aprobación de la FDA



Quimioterapia

- Hay una serie de tipos de quimioterapia que se utilizan para el tratamiento del melanoma metastásico. La dacarbazina intravenosa (también conocida como DTIC) es el único tipo de quimioterapia aprobado por la FDA y la EMA para este tipo de cáncer. ^{24 26}

Inmunoterapia

- Interleukin-2 (IL2) fue aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento del melanoma metastásico, después de demostrar tasas de remisión completa durables, en una minoría de pacientes (4%-6%). No se condujo ningún estudio fase III confirmatorio, y actualmente, no se han identificado biomarcadores predictivos, que permitan indicar qué pacientes podrían responder al tratamiento. ²⁷ El uso de IL2 ha decaído recientemente, ya que nuevas terapias han sido aprobadas, o se encuentran bajo investigación en estudios clínicos. ²⁸
- En 2011, ipilimumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento en pacientes con un melanoma en estadio avanzado (metastásico), y por la EMA en adultos que previamente fueron tratados por un melanoma avanzado. ^{29 30} Este anticuerpo monoclonal se aplica por vía intravenosa y funciona estimulando el sistema inmunológico para reconocer y destruir las células cancerosas en pacientes con melanoma metastásico. ²⁹
- Actualmente otros tipos de inmunoterapias contra el melanoma están en desarrollo. ³¹

Radioterapia

- El melanoma fue considerado, históricamente, como un tumor resistente a la radioterapia. ³² Sin embargo, esta terapia es también efectiva en el alivio de los síntomas en pacientes que sufrieron una metástasis en los huesos, en el cerebro, el tejido blando y el hígado. ³³

Estudios clínicos

- Estas pruebas representan, para la mayoría de los pacientes, el pilar del tratamiento.

Una nueva era – tratamiento personalizado con vemurafenib (Zelboraf de Roche)

- En 2011, el vemurafenib se convirtió en la primera terapia personalizada, aprobada para el tratamiento del melanoma con una mutación genética especial, el BRAF V600.
- Vemurafenib es una pequeña molécula oral, inhibidora de la quinasa, especialmente diseñada para atacar e inhibir las formas mutantes de la proteína BRAF, que se encuentra **en la mitad de los casos de melanoma**.^{34 35} Bloquear la acción de la anomalía de la proteína BRAF, puede ayudar a pacientes con melanomas inoperables o metastásicos, de mutación BRAF V600 positiva, de dos maneras: viviendo más, y deteniendo el crecimiento o expansión del cáncer (PFS).^{36 39}
- Vemurafenib es el único medicamento de su clase, que ha demostrado incrementar las tasas de supervivencia, y extender la esperanza de vida en muchos pacientes.
- La experiencia clínica con vemurafenib crece cada día. Muchos países cuentan con su aprobación y fue utilizado para el tratamiento de miles de pacientes en el mundo.
- Es importante destacar, que vemurafenib fue desarrollado junto a un diagnóstico, el cobas® 4800 BRAF Mutation Test. Esto significa que en el diagnóstico se identifica a los pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento reduciendo los gastos en el sistema de salud, al evitar la indicación del tratamiento en pacientes que no son candidatos a responder.

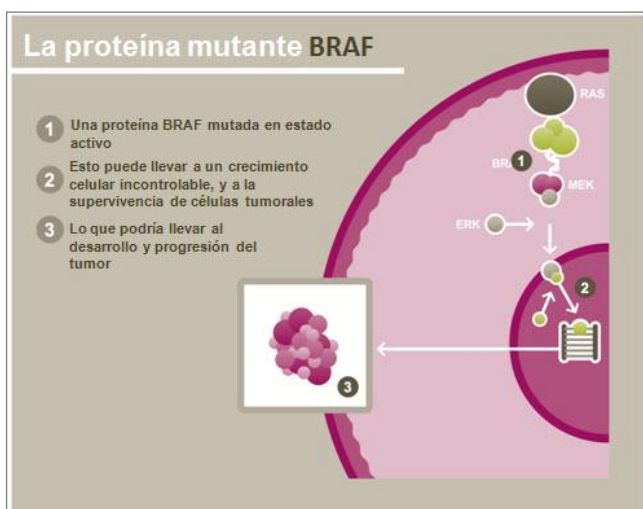
Parte 3: Vemurafenib

i. ¿Qué es vemurafenib?

Vemurafenib, es un medicamento oral diseñado para inhibir, específicamente, la actividad de la proteína mutante BRAF.³⁴ Es la primera y única terapia personalizada o dirigida aprobada, que demostró mejorar la supervivida de personas con melanomas inoperables o metastásicos, de mutación BRAF V600 positiva.⁴⁰ El desarrollo de vemurafenib es producto de un convenio de colaboración entre Roche y Plexxikon, miembro del Daiichi Sankyo Group.

¿Cómo funciona vemurafenib?

La proteína BRAF es un componente clave en la vía “RAS-BRAF”, implicada en el crecimiento celular normal y en la supervivida.⁴¹ En algunos cánceres, ocurre que las mutaciones bloquean la proteína BRAF en un estado activo y causan un “exceso de señales”.³⁵ Esto puede conducir al crecimiento y la supervivida de células, que impulsan el desarrollo y la progresión del tumor.^{42 43} Vemurafenib está diseñado para inhibir la actividad mutante de la proteína BRAF que aparece en aproximadamente, la mitad de los casos de melanoma.³⁵ Las mutaciones BRAF V600 son el tipo más común de mutaciones BRAF, y aparecen en más del 90% de todos los melanomas que tienen una mutación BRAF.⁴³

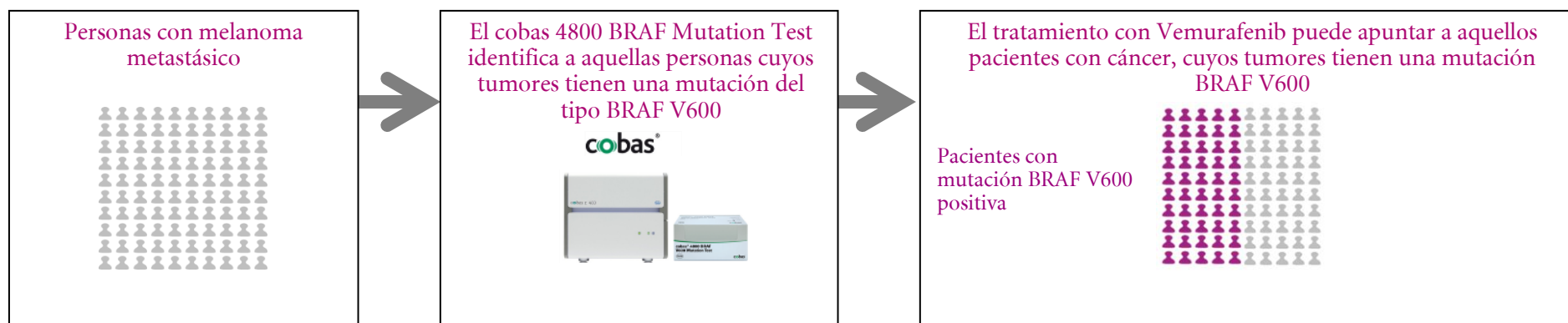


Efectos adversos

Todos los tratamientos contra el cáncer están asociados con efectos adversos. Los reportes más comunes, asociados al vemurafenib incluyen dolor en articulaciones, erupción, pérdida del cabello, cansancio, sensibilidad al sol, náuseas, picazón, o verrugas. Las investigaciones clínicas y la creciente experiencia con el medicamento, sugiere que estos síntomas son, generalmente, manejables y pueden ser tratados.

Test diagnóstico que lo acompaña

Vemurafenib debe ser utilizado únicamente en personas con melanomas inoperables o metastásicos con mutación BRAF V600 positiva, previamente confirmados por un examen de gran validez como el cobas 4800 BRAF Mutation Test. Este test identifica a aquellas personas cuyos tumores presentan la mutación BRAF V600, y por lo tanto, son los pacientes más apropiados para recibir Vemurafenib.⁴⁴



Parte 4: Pruebas clínicas con Vemurafenib

i. Estudios

Vemurafenib es la primera y única medicina personalizada oral para el cáncer de piel, que mejora la supervivencia de pacientes que recibieron un tratamiento anterior (BRIM2), y que no han sido tratados previamente (BRIM3).^{40 45}

El estudio BRIM3:

El estudio BRIM3 es un estudio global, multicéntrico, randomizado, abierto, controlado, de fase III, que comparó a vemurafenib con la quimioterapia dacarbazina, en 675 pacientes con melanomas inoperables o metastásicos con mutación BRAF V600 positiva. Los objetivos primarios del estudio BRIM3 fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). Otras variables incluídas evaluaron la tasa de respuesta global.

- En los primeros análisis del estudio fase III BRIM3, con un seguimiento de 3.8 meses, el riesgo de muerte fue reducido en un 63% en personas que recibieron vemurafenib, en comparación a aquellos que recibieron un tratamiento estándar (hazard ratio [HR]=0.37, $p < 0.0001$). En este análisis, el promedio de supervivencia no fue alcanzado.
- Con un seguimiento intermedio de 12.5 meses, un análisis actual del estudio BRIM3, presentado en la última reunión de la Sociedad Americana de Oncología, (ASCO 2012), confirmó que vemurafenib mejoró la supervivencia global (SG), por sobre el tratamiento estándar, al proveer un promedio de supervivencia de 13.6 meses, en comparación a los 9.7 meses de quimioterapia (hazard ratio [HR]=0.72).

El estudio BRIM2:⁴⁰

El estudio BRIM2 es un estudio multicéntrico, de un único brazo de investigación, abierto y fase II con un enrolamiento de 132 pacientes con melanoma de mutación BRAF V600 positiva inoperables o melanoma metastásico que habían sido previamente tratados. El primer objetivo del estudio era confirmar la tasa de respuesta global por un análisis independiente

- En el estudio vemurafenib redujo los tumores en un 53 por ciento de los pacientes y demostró una media de supervivencia global de 15.9 meses.⁴⁰

Ambos estudios clínicos, confirman que vemurafenib funciona en todas las líneas terapéuticas.

ii. Pruebas actuales y próximas pruebas

Roche está desarrollando un amplio programa de investigación con vemurafenib, que incluye combinaciones con otros medicamentos (tanto aprobados como en fase de investigación, de Roche e incluso de otras compañías), subpoblaciones de pacientes con melanoma, así como estudios en pacientes con otros tumores.

Estudios combinados – enfoques de próximos tratamientos

A pesar de los progresos recientes, aún queda mucho por hacer, para asegurar que los pacientes con melanoma metastásico tengan opciones de tratamiento disponibles en todos los estadios de la enfermedad. Quizás en un futuro cercano, combinar terapias ayude a expandir el progreso ya logrado contra el melanoma metastásico. Con este objetivo, Roche sigue sumado a su extensa experiencia clínica diferentes estudios con vemurafenib dentro de los cuales se encuentran:

- **Vemurafenib en combinación con MEK-inhibidor:** MEK es una proteína involucrada en el crecimiento y supervivencia celular. Se piensa que al combinar vemurafenib con el inhibidor MEKL, se puede alcanzar una mejora en los resultados de personas con melanoma de mutación BRAF V600. Roche sponsorea un estudio (BRIM7) que combina vemurafenib con GDC-0973, un inhibidor MEK (otro tratamiento de investigación de Roche), en personas con melanoma de mutación BRAF V600 positiva, inoperables o metastásicos, que inicialmente respondieron al vemurafenib y luego su enfermedad progresó.⁴⁷
- **Vemurafenib en combinación con anti-PD-L1:** Roche inició recientemente un estudio fase Ib con rango de dosis en un solo brazo de investigación, que combina vemurafenib con el anti-PD-L1 (un anticuerpo monoclonal) en personas que no fueron previamente tratadas, y padecen un melanoma de mutación BRAF V600 positiva.

Estudios en metástasis de cerebro

Muchos pacientes con melanoma metastásico, desarrollarán metástasis en el cerebro, durante el curso de su enfermedad. La metástasis cerebral está asociada a un mal pronóstico y los pacientes con melanoma avanzado con este tipo de metástasis tienen menor tasa de supervivencia, de tan sólo unos meses sin tratamiento.⁴⁸

Roche está explorando el rol de vemurafenib en la mejora de los resultados para estos pacientes, y ha presentado información que muestra señales alentadoras.⁴⁹ En el actualidad, se está llevando adelante un estudio global, multicéntrico, de fase II, explora la eficacia y el perfil seguro de vemurafenib en personas con melanoma de mutación BRAF V600 positiva inoperables o metastásico, con metástasis en el cerebro.

Estudios en otro tipo de tumores

Roche además está estudiando vemurafenib en otros BRAF cánceres mutados.

iii. Estudio de seguridad global

El estudio de seguridad global, que incluye más de 2000 pacientes en el mundo, demostró que el perfil de seguridad de vemurafenib en la práctica clínica diaria fue consistente con el registrado en los estudios clínico pivotaes.⁴⁹ Estos resultados confirmaron que perfil de seguridad tiene un perfil seguro, predecible y manejable. Más información sobre este estudio, se encuentra disponible en Roche Clinical Trials Registry en www.roche-trials.com.

Referencias

- 1 Bandarchi B, et al. From melanocyte to metastatic malignant melanoma. *Dermatol Res Pract* 2010;2010(pii: 583748).
- 2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr> (Last accessed Sept 13, 2011).
- 3 Parkin DM, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- 4 Leong SP. Future perspectives on malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83(2):453-6.
- 5 Creagan ET. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. *Mayo Clin Proc* 1997;72(6):570-4.
- 6 Hornbuckle J, et al. Patterns of metastases in familial and non-familial melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:105-9.
- 7 Finn L et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Medicine* 2012, 10:23.
- 8 Kvam E, Tyrrell RM. The role of melanin in the induction of oxidative DNA base damage by ultraviolet A irradiation of DNA or melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1999;113(2):209-13.
- 9 Gallagher RP, et al. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can* 2010;29 Suppl 1:51-68.
- 10 Soehnge H, et al. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci* 1997;2:d538-51.
- 11 International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet I, skin c. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007;120(5):1116-22.
- 12 Gallagher RP, et al. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):562-6.
- 13 Newton Bishop J, et al. The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin: concise guidelines. *Royal College of Physicians* 2007;7:1-12.
- 14 Bataille V, de Vries E. Melanoma--Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ* 2008;337:a2249.
- 15 Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based disciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010;46:270-83.
- 16 Markovic SN, et al. Malignant melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention and Diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:364-80.
- 17 Rigel DS, et al. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin* 2010;60:301-16.
- 18 Abbasi NR, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma. *JAMA* 2004;292:2771-6.
- 19 Balch CM, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.
- 20 Dummer R, et al. Melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):194-7.
- 21 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Melanoma V.3.2011.
- 22 Intron-A [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2011.
- 23 Intron-A [summary of product characteristics]. Heist-op-den-Berg, Belgium: SP Labo N.V.; 2000.
- 24 National Cancer Institute. Available from www.cancer.gov
- 25 Bhatia S, et al. Treatment of metastatic melanoma: an overview *Oncology* 2009;23:488-96.
- 26 European Medicines Agency. Final decisions: dacarbazine faulting. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Dacarbazine_Faulting/human_referral_000093.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a&murl=menus/regulations/regulations.jsp (Last accessed Sept 13, 2012).
- 27 National Cancer Institute. Melanoma Treatment. Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/Page9#Section_457 (Last accessed Sept 13, 2011).
- 28 Dillman R, et al. Should high-dose interleukin-2 still be the preferred treatment for patients with metastatic melanoma? *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2012 27 (6).
- 29 US Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for a type of late-stage skin cancer [press release]. Available from <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm1193237.htm> (Last accessed Sept 13, 2012).
- 30 European Medicines Agency. Yervoy. Available from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/smops/Positive/human_smop_000227.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&murl=menus/medicines/medicines.jsp (Last accessed Sept 13, 2012).

- 31 Weber, J. Immunotherapy for melanoma. *Current Opinion in Oncology*. 2011; 23:163-169.
- 32 Testori A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 6):v122-9.
- 33 Clinical Practice Guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Available from www.nhmrc.gov.au (last accessed Sept 13, 2012).
- 34 Heikal Y, Kester M, Savage S. Vemurafenib (PLX4032): an orally available inhibitor of mutated BRAF for the treatment of metastatic melanoma. *Ann Pharmacother*. 2011;45(11):1399-405.
- 35 Flaherty KT, et al. BRAF, a target in melanoma. *Cancer* 2010;116:4902-13.
- 36 Yang H, et al. RG7204 (PLX4032), a selective BRAFV600E inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models. *Cancer Res* 2010;70:5518-27.
- 37 Søndergaard JN, et al. Differential sensitivity of melanoma cell lines with BRAFV600E mutation to the specific Raf inhibitor PLX4032. *J Transl Med* 2010;8:39.
- 38 Joseph EW, et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signalling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF selective manner. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14903-8.
- 39 Sala E, et al. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2008;6:751-9.
- 40 Sosman JA et al. Survival in BRAF V600 mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366:707-714.
- 41 Roskoski R. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399:313-7.
- 42 Wan PTC, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-67.
- 43 Garnett MJ, et al. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene *Cancer Cell* 2004;6:313-9.
- 44 Roche Zelboraf Summary of Product Characteristics available at <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26056/SPC/Zelboraf+240+mg+Film-coated+Tablets/>
- 45 Chapman et al, Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, openlabel, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. ASCO 2012.
- 46 Clinical Trials.gov. Ph I/II Ipilimumab Vemurafenib Combo. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400451?term=vemurafenib&rank=2>(Last accessed Sept 13, 2012).
- 47 Roche Media Release: Roche enters collaboration with Bristol-Myers Squibb to study combination therapy with vemurafenib and ipilimumab in advanced skin cancer. Available from: http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2011-06-02.htm (Last accessed Sept 13, 2012).
- 48 Meier S, et al. Survival and Prognostic Factors in Patients with Brain Metastases from Malignant Melanoma. *Onkologie* 2004; 27:145-149
- 49 Dummer R, et al. Open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma (mM) patients (pts) with symptomatic brain metastases. European Society of Medical Oncology September 2012, abstract number 1125P
- 50 Blank C, et al. An open-label, multicentre safety study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma. European Society of Medical Oncology September 2012, abstract number 1124P