

Nowe strategie terapeutyczne w leczeniu czerniaka skóry

New therapeutic strategies in the treatment of cutaneous melanoma

Adrianna Dadej, Daniela Dadej, Szymon Tomczak, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Czerniak skóry jest agresywnym nowotworem złośliwym odpowiadającym za około 90% zgonów związanych z nowotworami skóry. W patogenezie podstawową rolę przypisuje się promieniowaniu ultrafioletowemu. Leczeniem z wyboru czerniaka jest leczenie chirurgiczne. W przypadku zaawansowanych zmian bez przerzutów makroskopowych należy rozważyć terapię adjuwantową. Leczenie systemowe wdraża się u chorych z przerzutami i nieoperacyjnymi zmianami. Nowe metody leczenia – immunoterapia (inhibitory CTLA-4 oraz inhibitory PD-1) i terapia molekularnie ukierunkowana (inhibitory BRAF oraz inhibitory MEK) – zwiększyły przeżywalność pacjentów, są lepiej tolerowane i poprawiają jakość życia chorych. Celem artykułu jest przedstawienie charakterystyki powyższych leków w zakresie mechanizmu działania i działań niepożądanych w oparciu o aktualne doniesienia literaturowe. (*Farm Współ 2020; 13: 84-89*)

Słowa kluczowe: czerniak, inhibitor CTLA-4, inhibitor PD-1, inhibitor BRAF, inhibitor MEK

Abstract

Cutaneous melanoma is a malignant neoplasm responsible for up to 90% of deaths associated with skin cancers. The basic role in its pathogenesis is attributed to ultraviolet radiation. First line treatment of melanoma is surgical resection. In case of advanced melanoma without macroscopic metastases, adjuvant therapy may be considered. Systemic treatment is indicated in patients with distant metastases and inoperable lesions. New therapies, like immunotherapy (CTLA-4 inhibitors and PD-1 inhibitors) or molecularly targeted therapy (BRAF inhibitors and MEK inhibitors), have increased patients' survival, are well tolerated and improve quality of life. The aim of this article is to present the characteristics of aforementioned drugs in terms of mechanisms of action and adverse effects based on current literature reports. (*Farm Współ 2020; 13: 84-89*)

Keywords: skin melanoma, immunotherapy, CTLA-4 inhibitor, PD-1 inhibitor, BRAF inhibitor, MEK inhibitor

Czerniak jest wysoce agresywnym nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów - komórek wytwarzających naturalny barwnik – melaninę. Większość zmian zlokalizowanych jest w skórze, rzadziej rozwijają się w obrębie błon śluzowych, błony naczyniowej oka czy opon mózgowych [1]. Nawet niewielkie zmiany mogą być źródłem przerzutów, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Czerniak skóry jest przyczyną nawet 90% zgonów związanych z nowotworami skóry. W Polsce obserwujemy stały wzrost liczby zachorowań, z najwyższym odsetkiem przypadków około 50 roku życia [2,3]. W 2015 roku współczynniki zachorowalności w Polsce wynosiły 6,0/100 000 dla mężczyzn i 5,5/100 000 dla kobiet (odpowiednio 1777

i 1823 nowych zachorowań). Współczynniki umieralności kształtowały się na poziomie 3,44/100 000 dla mężczyzn i 4,11/100 000 dla kobiet (odpowiednio 682 i 764 zgony) [1].

Do głównych czynników ryzyka rozwoju czerniaka zalicza się jasną karnację, intensywną ekspozycję na promieniowanie UV, w szczególności poparzenia słoneczne w młodości, obecność znamion barwnikowych [1], długotrwałe drażnienie mechaniczne [3], a także wcześniejsze zachorowania na nowotwory złośliwe skóry oraz terapię immunosupresyjną [1]. Zdecydowana większość zmian ma charakter sporadyczny, ale 5-10% ma podłoże genetyczne [4].

W patogenezie czerniaka dominującą rolę przypisuje się promieniowaniu UV. Obecne w nadmiarze prowadzi do zmian genetycznych w wyniku generowania reaktywnych form tlenu, za co odpowiada promieniowanie UVA oraz poprzez bezpośredni wpływ promieniowania UVB na tworzenie mutacji i pęknięć DNA. Nagromadzenie mutacji genetycznych skutkuje niekontrolowaną proliferacją i wytworzeniem inwazyjnego fenotypu komórkowego [5].

Początkowo czerniak rozrasta się powierzchownie, przypomina znamię barwnikowe, często o niejednorodnym wybarwieniu i nieregularnych brzegach. Następnie, w fazie wzrostu pionowego, nacieka głębsze warstwy skóry, jednocześnie zyskuje zdolność przerzutowania. W obrębie pierwotnie płaskiej zmiany rozwija się guzek, niekiedy przybiera postać sączącego owrzodzenia [1,4].

Do szczególnie niepokojących objawów należą: powiększenie istniejącego znamienia, swędzenie lub bolesność zmiany, pojawienie się nowej, pigmentowanej zmiany u osoby dorosłej, nieregularny brzeg oraz różnica kolorów w obrębie zmiany barwnikowej wspólnie określanymi jako ABC-adło czerniaka (A – asymetria (ang. *asymmetry*), B – brzeg (ang. *border*), C – kolor (ang. *colour*), D – średnica (ang. *diameter*), E – ewolucja, uwypuklenie (ang. *elevation*)) [3,4]. Jednym z pierwszych objawów czerniaka mogą być także powiększone węzły chłonne w okolicy zmiany [1].

Rozpoznanie stawia się na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego po całkowitym wycięciu zmiany [6].

Zapobieganie rozwojowi czerniaka polega przede wszystkim na unikaniu nadmiernej ekspozycji na promieniowanie UV i stosowaniu środków barierowych. Istotne znaczenie ma również wczesna identyfikacja i obserwacja osób z czynnikami ryzyka [1]. Podsumowaniem zaleceń dotyczących profilaktyki czerniaka jest zasada „#7W przeciwko czerniakowi”, obejmująca siedem reguł: włóż koszulę, kapelusz, okulary z filtrem UV, wetrzyj krem z filtrem UV, wypoczywaj w cieniu w godzinach 10-14, wystrzegaj się solarium i „w te pędy do lekarza”, gdy pojawiają się niepokojące zmiany [7]. Profilaktyka wtórna obejmuje wczesne wykrycie zmian skórnych podejrzanych o rozwój czerniaka i ich właściwą dyagnostykę [1].

Leczenie

Leczeniem z wyboru czerniaka jest kompletna resekcja z zachowaniem odpowiedniego marginesu

zdrowych tkanek, którego wielkość uwarunkowana jest grubością nacieku nowotworowego [6]. Po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej, u chorych bez cech klinicznych przerzutów odległych i w węzłach chłonnych wykonuje się biopsję węzłów wartowniczych. W przypadku jawnego klinicznie zajęcia węzłów chłonnych procesem nowotworowym przeprowadza się limfadenektomię [3].

U chorych z wysokim ryzykiem mikroprzerzutów, bez potwierdzonych przerzutów makroskopowych rozważa się wprowadzenie terapii adjuwantowej. Leczenie uzupełniające stosowane jest u chorych w stadiach II-IV wg kryteriów *American Joint Committee on Cancer* po całkowitej resekcji zmiany lub u pacjentów z grubością zmiany przekraczającą 1,5 mm [8].

Pacjenci z nieoperacyjnymi zmianami miejscowymi oraz przerzutami odległymi kwalifikowani są do terapii systemowej (nieresekcyjny stopień III i stopień IV). Celem terapii staje się wówczas wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz ogólnego przeżycia, a także poprawa jakości życia chorych [8].

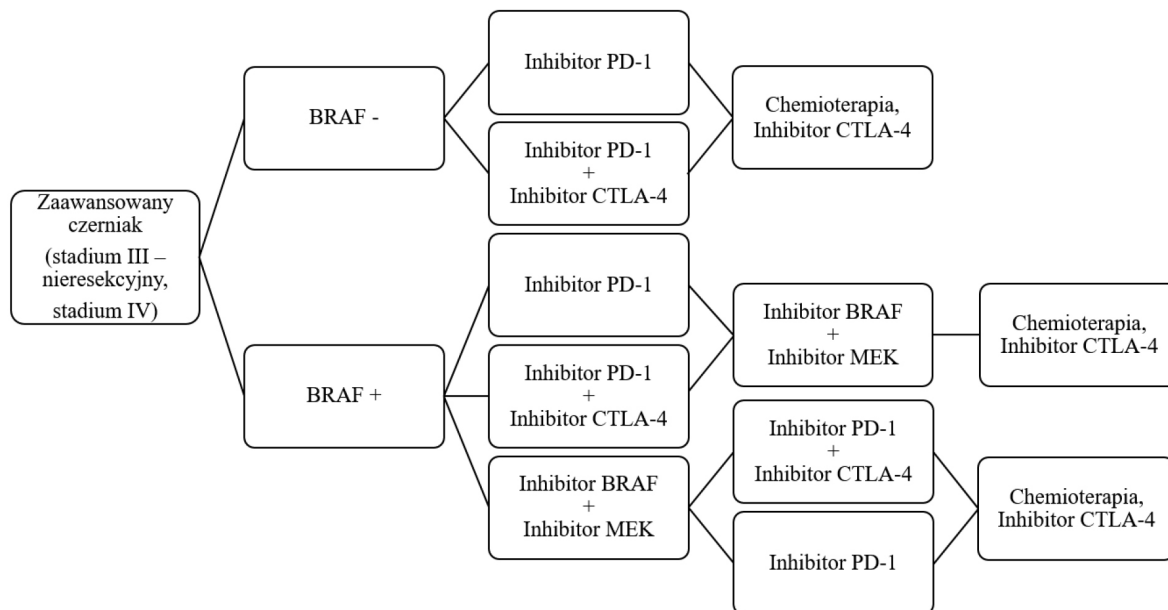
Przełomowym momentem dla terapii czerniaka było wprowadzenie inhibitorów punktów kontrolnych oraz leków ukierunkowanych molekularnie. Nowoczesne leki zastąpiły mniej skuteczne i gorzej tolerowane dakarbazynę i interleukinę 2 [8,9] (rycina 1).

Immunoterapia

Immunoterapia ma na celu przywrócenie właściwej aktywności komórek układu odpornościowego przeciwko komórkom nowotworowym. Nowotwory „wymykają się spod nadzoru immunologicznego” nasilając apoptozę komórek immunologicznych oraz ograniczając odpowiedź skierowaną przeciw nieprawidłowym komórkom.

Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego są nową grupą leków stosowanych w immunoterapii. W leczeniu czerniaka zastosowanie znalazły inhibitory CTLA-4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*) oraz inhibitory PD-1 (ang. *programmed death receptor 1*).

CTLA-4, cytotoksyczne białko 4 związane z limfocytami T, jest receptorem występującym na powierzchni limfocytów T modulującym ich aktywność. Oddziaływanie receptora z ligandami CD80 i CD86 (ang. *cluster of differentiation 80 i 86*) ogranicza odpowiedź immunologiczną limfocytów T skierowaną na własne tkanki. Supresja szlaku, poprzez zastosowanie inhibitorów CTLA-4, zwiększa aktywność układu



Rycina 1. Schemat terapii systemowej stosowanej w leczeniu czerniaka w stadium III nieresekcyjnym i IV [3]

Figure 1. Treatment regimen of systemic therapy used in non-resectable stage III and IV melanoma [3]

odpornościowego przeciwno komórkom nowotworowym m.in. czerniaka [10].

PD-1 jest receptorem białkowym programowanej śmierci komórek występującym na powierzchni limfocytów oraz monocytów [11]. Połączenie receptora z ligandami PD-L1 i PD-L2 prowadzi do zahamowania aktywacji układu odpornościowego. Inhibitory PD-1, blokując receptor PD-1 utrudniają jego interakcję z ligandem – promują aktywację, proliferację i przeżycie limfocytów T, nasilając działanie przeciwnowotworowe [9].

Lekami z powyższych grup zatwierdzonymi do leczenia są ipilimumab, niwolumab oraz pembrolizumab [12]. Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko białku CTLA-4 [13]. Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, a pembrolizumab humanizowanym przeciwciałem IgG4. Obie cząsteczki skierowane są przeciwko receptorowi PD-1. W porównaniu z innymi rodzajami przeciwciał, cząsteczki IgG4 charakteryzują się najniższym ryzykiem nadmiernej stymulacji odporności gospodarza [14].

Przeciwciała anti-PD-1 są lekami pierwszego rzutu w terapii nieoperacyjnych stadiów czerniaka (niezależnie od statusu BRAF V600) oraz lekami sto-

sowanymi w drugiej linii terapii u pacjentów z mutacją BRAF V600 i niepowodzeniem terapii skojarzonej lekami anti-BRAF i anti-MEK (opisane poniżej). Immunoterapia przeciwciałami anti-CTLA-4 może być stosowana jako systemowe leczenie pierwszego rzutu w połączeniu z przeciwciałami anti-PD-1 oraz jako leczenie drugiego rzutu w monoterapii przy nieskuteczności leczenia anti-PD-1. Obie grupy leków są stosowane w leczeniu adjuwantowym, należy jednak rozważyć ryzyko związane z działaniami niepożądanymi [12].

Działania niepożądane tej grupy leków wynikają z ich ingerencji w funkcjonowanie układu odpornościowego. Ipilimumab bardzo często wywołuje zmniejszenie apetytu, biegunkę, wymioty i nudności, wysypkę, świąd, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz gorączkę [15]. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zapalenie skóry, jelita grubego, wątroby, przysadki, tarczycy, niedoczynność tarczycy i niewydolność kory nadnerczy. Terapia inhibitorami PD-1 jest lepiej tolerowana [9]. Monoterapia niwolumabem najczęściej jest związana z działaniami niepożądanymi o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w postaci zmęczenia, wysypki, świądu, biegunki i nudności. Leczenie skojarzone

z ipilimumabem prowadzi również do pojawienia się gorączki, zmniejszenia łaknienia, niedoczynności tarczycy, zapalenia jelita grubego, bólu stawów, brzucha, głowy oraz duszności [16]. Natomiast pembrolizumab w monoterapii najczęściej wywołuje zmęczenie, biegunkę i nudności o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [17].

Leczenie molekularnie ukierunkowane

Serynowo-treolinowe kinazy MAP (MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*, kinazy aktywowane mitogenami) są aktywowane w odpowiedzi na sygnały zewnątrzkomórkowe np. czynniki wzrostu przekazywane przez receptory błonowe. Ich stymulacja prowadzi do aktywacji białka RAS i przekazania sygnału na kinazy RAF (wśród nich wyróżnia się BRAF, ARAF i CRAF). Te z kolei aktywują kolejne ogniwa szlaku - kinazy MEK, które pobudzają kinazy ERK. Kinazy te mogą fosforylować białka cytoplazmatyczne lub działać w obrębie jądra komórkowego jako czynniki transkrypcyjne. Poprzez modyfikację ekspresji genów oraz aktywności enzymatycznej wpływają na aktywność, proliferację, różnicowanie i apoptozę komórki. Zaburzenia w obrębie tego szlaku mogą prowadzić do rozwoju nowotworów złośliwych na skutek nadmiernego i niekontrolowanego pobudzenia jednej z kinaz [18].

Inhibitory BRAF

Mutacja w obrębie szlaku RAS/RAF/MEK/ERK występuje u 90% pacjentów z czerniakiem skóry [19]. Najczęstsza jest mutacja genu BRAF zwiększająca konstytutywną aktywność kinazy BRAF i dalszych etapów szlaku, co prowadzi do nadmiernej proliferacji komórek i wzrostu guza. Inhibitory BRAF hamują kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami zlokalizowanymi w kodonie 600 [20].

Pierwszym inhibitorem BRAF wprowadzonym do leczenia czerniaka był wemurafenib, następnie zatwierdzono dabrafenib i enkorafenib. Inhibitory BRAF są wskazane w leczeniu czerniaka nieoperacyjnego lub czerniaka z przerzutami, wyłącznie u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 [21-23]. Dwie pierwsze cząsteczki mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami MEK: wemurafenib z kobimetynibem i dabrafenib z trametynibem. Natomiast enkorafenib stosowany jest wyłącznie w połączeniu z binimetynibem [19,21-23].

Do najczęstszych działań niepożądanych wemu-

rafenibu i dabrafenibu należą bóle stawów, zmęczenie, biegunka, nudności, wysypka, nadwrażliwość na światło, hiperkeratoza i brodawczaki skóry. Działaniami niepożądanymi o trzecim stopniu nasilenia występującymi najczęściej są rogowiak kolczystokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry oraz zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy [19,21,22]. Enkorafenib w terapii skojarzonej najczęściej powoduje zmęczenie, ból brzucha, bóle stawowe i mięśniowe, nudności, wymioty, biegunkę, odwarstwienie siatkówki oraz wzrost stężenia kinazy kreatynowej [23,24].

W komórkach bez mutacji BRAF wemurafenib i dabrafenib wywołują paradoksalną aktywację kinazy MAP. Oznacza to, że lek będący inhibitorem BRAF prowadzi jednocześnie do stymulacji szlaku MAP indukując onkogenezę w postaci zmian skórnych, jak wspomniano powyżej. Dlatego leki te są przeciwwskazane u pacjentów bez mutacji BRAF oraz z aktywującymi mutacjami RAS [19].

Inhibitory MEK

Wprowadzenie do terapii inhibitorów BRAF pozwoliło uzyskać wyższą skuteczność leczenia w porównaniu do klasycznej chemioterapii. Jednakże nabywanie oporności przez komórki czerniaka sprawia, iż efekty terapii są często nietrwałe. Poprzez nagromadzenie kolejnych mutacji, zmian epigenetycznych czy wpływ na proces transkrypcji dochodzi do reaktywacji szlaku MAPK na dalszych etapach na skutek nasilenia aktywności kinaz MAP i ERK [5].

Dołączenie inhibitorów MEK do inhibitorów BRAF wydłuża odpowiedź kliniczną [5] poprzez opóźnienie lub powstrzymanie rozwoju oporności [25]. Terapia skojarzona charakteryzuje się również niższą częstością występowania powikłań [5], w tym płaskonabłonkowych nowotworów skóry, co jest związane z silniejszym hamowaniem szlaku MAPK [25].

Zatwierdzone w lecznictwie inhibitory MEK (trametynib, kobimetynib i binimetynib) są odwracalnymi, niekompetycyjnymi, allosterycznymi inhibitorami ATP kinaz MEK1 i MEK2. Są wskazane w przypadku zmian nieoperacyjnych lub przerzutowych u chorych z potwierdzoną mutacją BRAFV600. Trametynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, kobimetynib w terapii skojarzonej z wemurafenibem, a binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem [26-28].

Kolejnym wskazaniem terapeutycznym dla inhibitorów MEK jest leczenie czerniaków z mutacją NRAS

o znacznie gorszym rokowaniu w porównaniu do zmian z mutacją BRAF. Lekiem z wyboru jest wówczas binimetynib [5].

Wśród działań niepożądanych trametynibu najczęściej występują obrzęki obwodowe, wysypka, biegunka, odwracalne zaburzenia widzenia [19], trądzik [26] oraz zmęczenie. Terapia skojarzona z dabrafenibem posiada podobny profil działań ubocznych, z niższą częstością występowania raka płaskonabłonkowego skóry i wyższą częstością gorączki o poważniejszym przebiegu [29]. Mogą również wystąpić bóle głowy, dreszcze, kaszel i nadciśnienie [26].

Wemurafenib i kobimetynib stosowane łącznie najczęściej wywołują zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej i kinazy kreatynowej, biegunkę, nudności, wymioty, wysypkę, gorączkę oraz nadwrażliwość na światło [27]. Częstość zmian skórnych jest niższa w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Częściej natomiast występuje nadwrażliwość na światło [29].

Leczenie skojarzone enkorafenibem i binimetynibem charakteryzuje się niższą częstością występowania gorączki i fotowrażliwości w porównaniu z pozostałymi połączeniami leków. Do najczęstszych działań niepożądanych należą zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, stawów i mięśni, podwyższone stężenie kinazy kreatynowej oraz odwarstwienie siatkówki [24,28].

Nowoczesne leki charakteryzuje wyższa skuteczność w porównaniu do klasycznej chemioterapii. W badaniu Polkowskiej i in., porównującym efekty opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów w latach 2012-2016 w Polsce, wykazano istotną przewagę wemurafenibu oraz ipilimumabu w monoterapii nad klasyczną chemioterapią. W pierwszej linii terapii uzyskano średnie przeżycie całkowite wynoszące dla wemurafenibu 9,86 miesiąca oraz dla chemioterapii 7,39 miesiąca. W terapii drugiego rzutu średnie przeżycie całkowite kształtowało się na poziomie 7,20;5,91 oraz 4,70 miesiąca odpowiednio dla wemurafenibu, ipilimumabu oraz chemioterapii [30].

Czerniak jest nowotworem złośliwym skóry, o najwyższej dynamice wzrostu nowych zachorowań. Klasyczna chemioterapia charakteryzuje się niską

skutecznością i niekorzystnym profilem działań niepożądanych. Nowoczesne opcje terapeutyczne wydłużyły przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie ogólne chorych, a także poprawiły jakość ich życia. Trwają dalsze poszukiwania nowych leków i schematów terapeutycznych, które pozwolą uzyskać wyższy odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie. Niezwykle istotne jest jednak podniesienie świadomości społecznej na temat profilaktyki pierwotnej czerniaka poprzez unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie UV oraz kontrolę osób z czynnikami ryzyka, dzięki czemu uda się uzyskać redukcję liczby nowych zachorowań.

Wykaz skrótów:

BRAF protoonkogen B-Raf (ang. *B-Raf proto-oncogene serine/threonine-kinase*)

CD80/86 antygen różnicowania komórkowego 80/86 (ang. *cluster of differentiation 80/86*)

CTLA-4 cytotoksyczne białko 4 związane z limfocytami T (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*)

ERK kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (ang. *extracellular signal regulated kinase*)

MAPK kinazy aktywowane mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinases*)

MEK kinaza kinaz MAP (ang. *mitogen-activated protein kinase kinase*)

PD-1 receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*)

PD-L1/2 ligand1/2 receptora PD-1 (ang. *programmed death-ligand 1/2*)

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Adrianna Dadej

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61)854 66 46

✉ adriannad@op.pl

Piśmiennictwo/References

1. Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, et al. Wybrane nowotwory. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2018. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018. str. 2341-4.
2. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics–Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;126:141-58.
3. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract*. 2019;15.
4. Lazar A, Wang W, Skóra. W: Kumar V, Abbas A, Aster J (red.). Robbins Patologia. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2014:923-7.
5. Savoia P, Fava P, Casoni F, et al. Targeting the ERK Signaling Pathway in Melanoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1483.
6. Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P, et al. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1884-901.
7. <https://www.akademiaczerniaka.pl/artykuly/artykul/7w-przeciwno-czerniakowi-vi-tydzien-swiadomosci-czerniaka> (dostęp 27.06.2020).
8. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline for Melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;126:159-77.
9. Luther C, Swami U, Zhang J, et al. Advanced Stage Melanoma Therapies: Detailing the Present and Exploring the Future. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;133:99-111.
10. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom D. CTLA-4: A Moving Target in Immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58-67.
11. Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematol Pol*. 2012;43(2):132-45.
12. Leven C, Padelli M, Carré J. Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma: A Review of Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(11):1393-405.
13. Patel S, Woodman S. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:489-95.
14. Picardo S, Doi J, Hansen A. Structure and Optimization of Checkpoint Inhibitors. *Cancers*. 2019;12(1):38.
15. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170531138064/anx_138064_pl.pdf (dostęp 27.05.2020).
16. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730141869/anx_141869_pl.pdf (dostęp 27.05.2020).
17. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 27.05.2020).
18. Kośeła H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prak Klin*. 2011;7(5):246-53.
19. Roskoski R. Targeting oncogenic Raf protein-serine/threonine kinases in human cancers. *Pharmacol Res*. 2018;135:239-58.
20. Ilieva K, Correa I, Josephs D. Effects of BRAF Mutations and BRAF Inhibition on Immune Responses to Melanoma. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):2769-83.
21. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170518137702/anx_137702_pl.pdf (dostęp 27.05.2020).
22. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar https://www.novartis.pl/system/files/product-info/tafinlar_chpl_2019-11.pdf (dostęp 27.05.2020).
23. Charakterystyka produktu leczniczego Braftovi https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191029146351/anx_146351_pl.pdf (dostęp 27.05.2020).
24. Shirley M. Encorafenib and Binimetinib: First Global Approvals. *Drugs*. 2018;78:1277-84.
25. Sarkisian S, Davar D. MEK inhibitors for the treatment of NRAS mutant melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2553-65.
26. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_pl.pdf (dostęp 27.05.2020).
27. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/cotellic.pdf (dostęp 27.05.2020).
28. Charakterystyka produktu leczniczego Mektovi <https://baza-lekow.com.pl/download/mektovi-charakterystyka/> (dostęp 27.05.2020).
29. Grimaldi A, Simeone E, Festino L, et al. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):745-54.
30. Polkowska M, Ekk-Cierniakowski P, Czepielewska E, et al. Survival of melanoma patients treated with novel drugs: retrospective analysis of real-world data. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:2087-94.