

Vemurafenib-cobimetinib en pacientes con melanoma maligno metastásico BRAF-mutado en progresión

Vemurafenib-cobimetinib in patients with progressive BRAF-mutated metastatic malignant melanoma

Yanelis Mir Espinosa¹ <https://orcid.org/0000-0003-3894-9978>

Iraida Caballero Aguirrechu^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Rigoberto García Gómez² <https://orcid.org/0000-0001-6382-3635>

Susel Quesada Peña² <https://orcid.org/0000-0002-8491-7945>

Nino López Caballero³ <https://orcid.org/0000-0003-4651-2602>

Jorge Luis Soriano García² <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Marta de la Caridad Osorio¹ <https://orcid.org/0000-0003-2746-0739>

Elías Antonio Gracia Medina¹ <https://orcid.org/0000-0002-9389-9291>

Alexander Ortega Carballosa² <https://orcid.org/0000-0002-7331-2254>

Ernesto Arteaga Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-5538-9514>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA). La Habana, Cuba.

³Instituto de Ciencias Médicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: iraidacaballero@yahoo.es

RESUMEN

Introducción: El melanoma es un tumor cutáneo infrecuente, pero con alta mortalidad; los estudios moleculares y las terapias dirigidas modifican en la actualidad los principales indicadores de respuesta de la enfermedad metastásica.

Objetivo: Caracterizar los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo maligno metastásico con mutación del gen BRAF, la toxicidad y la respuesta al

tratamiento con inhibidores BRAF/MEK (vemurafenib y cobimetinib), en segunda línea.

Métodos: Se realizó un estudio longitudinal y observacional de 13 pacientes, tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", desde enero del 2017 hasta diciembre del 2019. Se utilizaron medidas de resumen de estadística descriptiva y estimaciones de supervivencia por método de Kaplan-Meier.

Resultados: El 92,3 % de los pacientes era de piel blanca y la edad media al diagnóstico de 45 años. Todos los pacientes tenían cirugía ampliada de lesión primaria, y primera línea de adyuvancia con quimioterapia (n = 9), radioterapia (n = 8) e interferón $\alpha 2r$ (n = 6). En más del 50 % se identificaron metástasis viscerales (69,2 % en pulmón), todos con buen estado general. Predominaron el subtipo nodular y la localización en miembros inferiores. Las principales toxicidades fueron dermatológicas (fotosensibilidad y rash grado II). La mediana de supervivencia global fue de 15,7 meses (IC 95 % = 3,99 - 27,47).

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con melanoma son jóvenes y de piel blanca y la combinación de vemurafenib/cobimetinib es segura y muestra también un beneficio en la respuesta clínica de los pacientes con tratamiento previo.

Palabras clave: melanoma metastásico; BRAF mutado; inhibidores BRAF/MEK.

ABSTRACT

Introduction: Melanoma is a rare skin tumor, but with high mortality; molecular studies and targeted therapies currently modify the main response indicators of metastatic disease.

Objective: To characterize patients diagnosed with metastatic malignant cutaneous melanoma with BRAF gene mutation, toxicity and response to treatment with BRAF/MEK inhibitors (vemurafenib and cobimetinib), in second line.

Methods: A longitudinal and observational study of 13 patients was carried out, treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology and at the "Hermanos Ameijeiras" Hospital, from January 2017 to December 2019. Summary

measures of descriptive statistics were used and survival estimates by the Kaplan-Meier method.

Results: 92.3% of the patients had white skin and the mean age at diagnosis was 45 years. All patients had extended surgery of the primary lesion, and first-line adjuvant chemotherapy (n = 9), radiotherapy (n = 8) and interferon $\alpha 2r$ (n = 6). Visceral metastases were identified in more than 50% (69.2% in the lung), all with good general condition. The nodular subtype and location in the lower limbs predominated. The main toxicities were dermatological (photosensitivity and grade II rash). Median overall survival was 15.7 months (95% CI = 3.99 - 27.47).

Conclusions: Most melanoma patients are young and fair-skinned, and the combination of vemurafenib/cobimetinib is safe and also shows a benefit in the clinical response of previously treated patients.

Keywords: metastatic melanoma; BRAF mutated; BRAF/MEK inhibitors.

Recibido: 18/04/2022

Aprobado: 04/08/2022

Introducción

El melanoma maligno es un tumor cutáneo de origen mesenquimal, se estiman 99,780 casos nuevos en Estados Unidos de América para el año 2022 (1,4 % de los tumores malignos).⁽¹⁾

La enfermedad tiene un buen pronóstico en pacientes a los cuales se les diagnostique en etapa precoz, donde el tumor primario alcanza 1 mm o menos de profundidad y con tasas de supervivencia global (SG) a los 5 años de más del 90 %.⁽²⁾ Para pacientes con melanoma localizado con más de 1 mm de profundidad la tasa de SG se reduce de un 50 a 60 %, que depende de la profundidad del tumor, de la ulceración y del índice mitótico.⁽³⁾

La probabilidad de diagnóstico de la enfermedad en estadio III, con presencia de ganglios positivos, aumenta según la profundidad de infiltración del tumor, y a los

5 años, se estima una supervivencia entre el 20 y el 70 %, según la carga ganglionar y la cirugía que se realice. En la enfermedad metastásica, el pronóstico se ensombrece, se estima una supervivencia inferior del 10 % a los 5 años.⁽⁴⁾

El tratamiento estándar del melanoma cutáneo maligno (MCM) es la cirugía, en etapas más avanzadas con o sin cirugía, se asocia la radioterapia y/o la terapia sistémica.⁽⁴⁾ En los últimos 20 años se han estandarizados diversos tratamientos sistémicos: la quimioterapia, el interferón (INF), anti CTL-4 (ipilimumab), terapias anti PD-1/PDL-1 (pembrolizumab, nivolumab) y terapia dirigida combinada con inhibidores BRAF/MEK por ejemplo, vemurafenib/cobimetinib para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.⁽⁵⁾

El gen BRAF (V-RAF homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino) es la mutación más frecuente en asociación con el melanoma cutáneo (el 50 %), se considera un evento adquirido y se relaciona con la exposición solar intermitente. Las mutaciones oncogénicas en BRAF provocan una activación de la ruta RAF-MEK-ERK que estimulan la proliferación celular y por ende la progresión tumoral. Las mutaciones BRAF más frecuentes en el melanoma cutáneo son: V600E (74-90 %), V600K (15-25 %), V600R y V600D.⁽⁶⁾

Con el análisis de esta serie de casos se describen las características clínico-patológicas de los primeros pacientes con MCM metastásico BRAF-mutado en Cuba, por un periodo de dos años, con tratamiento ante la progresión, en segunda línea, con inhibidores BRAF/MEK (vemurafenib /cobimetinib).

El estudio resume los resultados de la introducción en el país de actuales tecnologías terapéuticas y diagnósticas en los pacientes con MCM. Su objetivo fue caracterizar los pacientes con enfermedad metastásica con BRAF mutado, así como la toxicidad y la respuesta al tratamiento con vemurafenib/cobimetinib en segunda línea.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional con 13 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo metastásico, con mutación BRAF V600E

detectado por Cobas® 4800 (Roche), que recibieron tratamiento de segunda línea, con inhibidores BRAF/MEK (vemurafenib y cobimetinib) en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) y el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA) de la Habana, Cuba, en el período comprendido entre el 2017 al 2019.

Las variables analizadas fueron la edad, el sexo, el color de la piel, localización de la lesión primaria, forma clínica, localización de las metástasis, tratamiento previo, eventos adversos, respuesta al tratamiento y la evolución de los pacientes.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de resumen de estadística descriptiva apropiadas para este tipo de estudio. La edad, variable cuantitativa, fue resumida en media, desviación estándar, mínimo y máximo; las variables cualitativas se resumieron en números absolutos y porcentajes. Se estimó la supervivencia global mediante el método Kaplan - Meier. Para detectar diferencias significativas entre las curvas de supervivencia según variables de interés se utilizó la Prueba de Breslow. Se prefijó el nivel de significación $p = 0,05$ en todas las estimaciones. Los resultados se presentan en tablas y figuras.

Resultados

Se caracterizaron 13 pacientes tratados con inhibidores BRAF/MEK (vemurafenib /cobimetinib), de ellos el 53,7 % del sexo masculino para una relación hombre/mujer de 1,16:1. Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes se resumen en la tabla 1. La edad promedio fue de 45 años \pm 17,6. El 92,3 % de los pacientes tenía piel blanca a pesar del patrón mestizo de la etnia poblacional cubana.

En cuanto a la localización de la lesión primaria, el 46,1 % correspondió a un miembro inferior (uno de ellos lentiginoso acral plantar) con ganglios inguino-pélvicos positivos al diagnóstico, el 38,4 % en el tronco (piel de tórax o abdomen)

y dos en la región de la cabeza y el cuello (uno en cuero cabelludo, que fue la única paciente de piel mestiza). No se observaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes según características estudiadas.

Tabla 1 - Distribución de los pacientes según características clínico-epidemiológicas

Características (n=13)		No.	%	p*
Edad media ± DE		45 ± 17,6 años (20-72 años)		
Sexo	Femenino	6	46,2	0,565
	Masculino	7	53,8	
Color de la piel	Blanco	12	92,3	0,413
	Mestizo	1	7,7	
Localización del tumor	Cabeza y cuello	2	15,3	0,910
	Toraco-abdominal	5	38,4	
	Miembro inferior (incluido plantar)	6	46,2	
Forma clínica	Nodular	7	53,8	0,815
	Extensión superficial	3	23,1	
	Acral	2	15,4	
	Amelánico	1	7,7	

DE: desviación estándar, * Prueba de Breslow, valor de p.

Todos los pacientes tenían cirugía radical previa de la lesión primaria ± linfadenectomía y en cuatro de ellos se utilizó tratamiento adyuvante con INFα2r, 4 con dacarbacina y 5 con esquema de carboplatino más paclitaxel, con o sin radioterapia externa.

La determinación de la mutación BRAF (V600E), y el consecuente tratamiento con los inhibidores BRAF/MEK constituyeron la introducción de nuevas técnicas de diagnóstico y terapias dirigidas en el país. El tratamiento seleccionado fue con vemurafenib y cobimetinib (960 mg y 60 mg diarios respectivamente).

En cinco pacientes se diagnosticó enfermedad metastásica intracraneal (75 % de ellos al diagnóstico), algunos con otros sitios como pulmón, hígado, ganglios y glándulas suprarrenales. La totalidad de los tumores intracraneales recibieron radioterapia externa craneal, y posteriormente tratamiento con vemurafenib/cobimetinib hasta la progresión, solo en un paciente se practicó radiocirugía estereotáxica por metástasis única, en el resto de los casos se

evidenciaron múltiples sitios metastásicos que incluían: piel, pulmones, hígado, hueso y sistema nervioso central (SNC). Otro paciente presentaba lesiones satélites y en tránsito, metástasis pulmonares múltiples y óseas (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de pacientes según sitios metastásicos y primera línea de tratamiento

Características basales (n =13)		Frecuencia	Porcentaje
Localización de las metástasis	Pulmón	11	84,6
	Ganglios	5	38,4
	Piel	3	23,1
	SNC	5	38,4
	Ósea	4	30,8
Tratamiento previo	Cirugía	13	100,0
	Radioterapia	8	61,5
	Quimioterapia	9	69,2
	Interferón (INF α 2r)	6	46,1
	Radiocirugía	1	7,7

En cuanto a la respuesta de los pacientes con alta carga tumoral, se observó beneficio sobre las lesiones metastásicas viscerales, con desaparición de las metástasis pulmonares y hepáticas y con mejoría del estado general de forma temporal; pero no de las lesiones cerebrales, lo cual se manifestó con convulsiones generalizadas, progresión y posterior fallecimiento. De los primeros pacientes incluidos, uno permanece vivo y libre de enfermedad por 30 meses de tratamiento tras la aparición de adenopatías retroperitoneales metastásicas irresecables. En la evaluación durante el seguimiento, la respuesta objetiva (RO) se observó a los 3 meses en 12 pacientes: 3 con respuesta completa (RC) y 9 con respuesta parcial (RP). Se identificó RC en 6 a los seis meses y en 5 pacientes a los 12 meses, (tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento en el tiempo

Seguimiento (evaluación)	n	Respuesta al tratamiento No. (%)			
		Progresión	RC	RP	EE
3 meses	13	1 (7,7)	3 (23,1)	9 (69,2)	0 (0,0)
6 meses	12	3 (25,0)	6 (50,0)	2 (16,7)	1 (8,3)
12 meses	8	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Desde el primer mes de comienzo del tratamiento se observó respuesta clínica sistémica y de las lesiones secundarias en piel. La mediana de supervivencia global fue de 15 meses (IC 95 % = 3,99 - 27,47). La SG a 2 años fue de 28,8 % y de 9,0 % a los tres años. La curva de supervivencia global se observa en la figura 1.

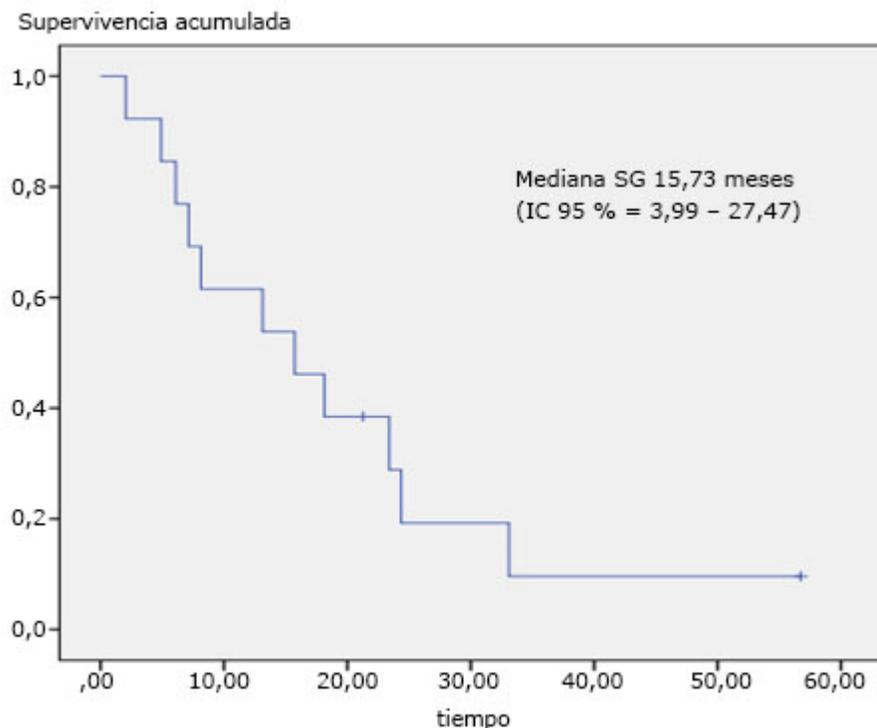


Fig. 1 - Función de supervivencia global (meses).

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia durante el tratamiento con inhibidores fueron dermatológicos: fotosensibilidad grado II, rash grado II y aparición de queratoacantomas y/o carcinomas basales (Grado III). Se describió además la presencia de tiroiditis en uno de los pacientes. No se informó la interrupción del tratamiento por toxicidad en ningún paciente (fig. 2).

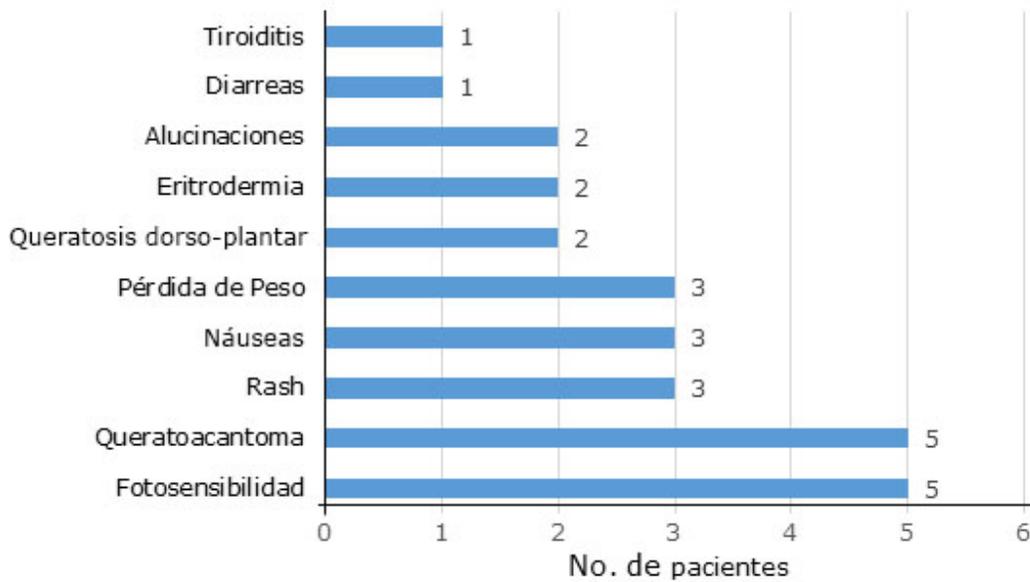


Fig. 2 - Eventos adversos del tratamiento con inhibidores BRAF/MEK. (n = 13).

Discusión

La incidencia del melanoma en Europa es superior en mujeres, a diferencia de Estados Unidos de América y Australia donde los hombres presentan mayores tasas de incidencia. En el estudio, aunque con un predominio del 53,8 % del sexo masculino, fue similar la distribución por sexos.⁽⁷⁾

No se describe un rango de edad específico para la aparición del melanoma maligno cutáneo, hay una mayor incidencia a partir de los 55 años, aunque no es infrecuente en adultos jóvenes, y específicamente en los pacientes con enfermedad metastásica con BRAF-mutado. Se plantea una mayor incidencia en menores de 40 años, en este estudio la edad promedio fue de 45 años de edad.^(7,8)

Se identifican en la actualidad algunos factores de riesgo, entre ellos se destacan, las características fenotípicas que incluyen la piel clara con dificultad para broncearse, las personas pelirrojas o rubias, los ojos claros y la tez blanca con un elevado número de pecas.⁽⁷⁾ La mayoría de los pacientes del estudio son de piel clara, con fototipo de piel II/III. La exposición solar referida por ellos resulta intermitente y sin exposición solar crónica, como se describe y correlaciona con la

presencia de la mutación del gen BRAF.^(7,8) La presente caracterización muestra un patrón característico de diseminación hematológica, en particular al pulmón, el hueso, el intestino, el hígado, y el cerebro, este último de peor pronóstico y con una difícil planificación terapéutica.

La realización de la biopsia con exéresis completa de la lesión y los márgenes recomendados conforman el tratamiento de elección ante la sospecha del melanoma maligno.⁽⁸⁾ Con ella, además del diagnóstico y la variedad histológica, se podrá obtener información sobre el resto de los factores pronósticos.^(6,7) Todos los pacientes incluidos tenían remoción del melanoma y tratamiento adyuvante de primera línea en el país (quimioterapia, interferón y/o radioterapia), previo al tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK.

En la adyuvancia a la cirugía, a diferencia de otros tumores malignos diseminados, la quimioterapia sistémica en el melanoma maligno no alcanza una SG a 5 años superior a un 20 %, en la actualidad, con la introducción de la inmunoterapia comienza a cambiar el pronóstico, las tasas de respuesta y supervivencia.⁽⁹⁾ En los pacientes evaluados en la presente investigación no se realizó la caracterización molecular de la enfermedad hasta el momento de la progresión o persistencia por lo que se introduce el tratamiento después de otras líneas terapéuticas como quimioterapia o interferón. Nueve pacientes se trataron con quimioterapia endovenosa adyuvante a la cirugía, (dacarbazina o carboplatino y paclitaxel), y todos experimentaron progresión de la enfermedad, lo que se corresponde con la pobre respuesta que se informa por varios investigadores en los años 2004 y 2017.^(9,10)

El desarrollo de fármacos dirigidos a determinadas dianas moleculares, como la vía de señalización BRAF/MEK, tiene un impacto positivo en la respuesta al tratamiento de la enfermedad diseminada y metastásica en los últimos 5 años.⁽¹⁰⁾

En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad avanzada se caracteriza desde el punto de vista molecular con la determinación de la mutación del BRAF en el tejido tumoral, el cual está presente en alrededor del 50 % de los pacientes.⁽¹¹⁾

El BRAF es un componente de la vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK. Existen inhibidores de la proteína BRAF: vemurafenib, dabrafenib y encorafenib e

inhibidores de MEK: trametinib, cobimetinib y binimetinib; con ellos, en los ensayos clínicos fase III con tratamiento combinado de inhibidores se evidencia un beneficio sobre el índice de respuesta clínica y la SG.⁽¹²⁾

La eficacia del vemurafenib se evaluó en dos ensayos clínicos, uno en fase III (BRIM3 o NO25026) con 337 pacientes⁽¹³⁾ y otro en fase II con 132 pacientes, todos con diagnóstico de melanoma metastásico, con mutación BRAF V600E (V600 cobas 4800).⁽¹⁴⁾ Las dosis propuestas fueron de 960 mg para administración por vía oral, dos veces al día y se consideraron los resultados preclínicos y del estudio fase I PLX06-0 para la selección de la dosis.^(13,14)

Los primeros ensayos clínicos fase III con inhibidores BRAF en pacientes con melanoma metastásico comparan vemurafenib frente a dacarbazina en primera línea (tasa de RO de 48 % vs. 5 %), con una reducción del riesgo de progresión del 74 % [HR 0,26 IC 95 % (0,2-0,33)] y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 6,8 meses vs. 1,6 meses y la SG es de 13,6 meses vs. 10,3 meses. En otro estudio con similar diseño, se compara dabrafenib con dacarbazina con una SLP de 5,1 meses vs. 2,7 meses según corresponde, con una reducción del riesgo de progresión del 70 % [HR 0,30 IC 95% (0,18-0,51; $p < 0,0001$)].⁽¹⁵⁾

En el presente estudio, el tiempo de seguimiento es corto, pero se puede observar RO en el 92,3 % de los pacientes a los tres meses de tratamiento, con RC en cinco pacientes a los 6 meses y en seis pacientes a los 12 meses del tratamiento.

El 38,4 % de los pacientes incluidos tenían metástasis cerebrales al diagnóstico de la enfermedad, uno de ellos con una lesión única, a la que se le realiza radiocirugía previa al uso de la terapia con inhibidores BRAF/MEK. La radiocirugía tiene indicaciones precisas, se recomienda en pacientes que presenten menos de cuatro metástasis cerebrales, menores de 3 cm de diámetro, buen estado funcional y que no presenten lesiones secundarias en otros órganos; de existir estas, deben ser susceptibles de tratamiento sistémico más radioterapia externa holocraneal. La radiocirugía consigue un control local en más del 90 % de los pacientes.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, con la cirugía transcraneal más la radioterapia externa holocraneal, se obtiene el mismo control local y de supervivencia (mediana de 9 meses) que con la radioterapia externa más refuerzo con radiocirugía.

El propósito de la radioterapia en el melanoma diseminado es paliar los síntomas, procurar alivio del dolor o control local de la enfermedad y, por tanto, su objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes, con pobre beneficio en la supervivencia. La radioterapia paliativa también puede ser descompresiva, hemostática, estética y para control local de enfermedad, incluso el efecto de regresión de las metástasis distantes al volumen que se irradia.⁽¹⁷⁾

La mayoría de los pacientes comienzan tratamiento dual con inhibidores de señales BRAF-MEK ante la progresión o persistencia tumoral con alguna línea terapéutica previa, a pesar de esto, se estima una supervivencia global de 15,7 meses. En el estudio fase III coBRIM se estima una mediana de SG de 22,3 meses con la combinación de inhibidores y de solo 17,4 meses con vemurafenib solo (HR 0,70; $p = 0,005$), pero a diferencia del presente estudio en pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo.⁽¹⁵⁾

Al inhibir el BRAF se promueve la activación de cascada de señalización MAPK, lo que estimula la proliferación de queratinocitos y por ende de las lesiones en piel, motivo por el cual, con el empleo del inhibidor BRAF en monoterapia aparecen entre otros eventos adversos (EA), nuevas lesiones cutáneas como carcinomas basales y queratoacantomas, pero al combinarlo con el inhibidor de MEK disminuye la frecuencia de toxicidad cutánea,^(15,16,17,18,19) esta última se corresponde con las de mayor frecuencia en los pacientes del presente estudio. La combinación de inhibidores en el actual estudio, a pesar de ser pacientes con enfermedad avanzada y con tratamiento previo, resulta ser bien tolerada, se reportan pocos EA serios como carcinoma basal que son removidos, y permite su segura utilización hasta la progresión de la enfermedad.

Conclusiones

Se realiza la primera caracterización clínico-molecular en Cuba de pacientes con tratamiento previo para melanoma maligno metastásico BRAF-mutado (V600E). La mayoría de los pacientes son jóvenes y con color de piel blanca. Con un adecuado perfil de seguridad, se observa un beneficio en la respuesta clínico-patológica de la enfermedad con la combinación de vemurafenib y cobimetinib en segunda línea.

Referencias bibliográficas

1. Siegel MPH, Miller MPH, Fuchs BS, Jemal DVM. Cancer statistic, 2022. CA: a Journal Clinicians Open Access. 2022;72(1):7-33. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
2. Gershemwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging and classification: AJCC 8th Edition and Beyond. Ann Surg Oncol. 2018;25:2105-10. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7>
3. Kocsis L, Karsko Zs, Kurgyis Zs, Besenyi L, Pavics E, Dosa-Racz, *et al.* Is it Necessary to Perform Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma? A Retrospective Single Center Analysis. Pathology & Oncology Research. 2020;26:1861-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00769-z>
4. Sosa E, Lopez Cadena C, Simon Olive N, Karachaliou R. Clinical assessment of immune-related adverse events,” Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2018;10. DOI: <https://doi.org/10.1177/1758835918764628>
5. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. J Clin Oncol. 2019;37:3142. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00489>
6. Manfredi L, Meyer N, Tournier E. Highly Concordant Results Between Immunohistochemistry and Molecular Testing of Mutated V600E BRAF in Primary and Metastatic Melanoma. Acta Derm Venereol. 2016;96:630-34. DOI: <http://doi.org/10.2340/00015555-2326>
7. Djavid AR, Stonesifer C, Fullerton BT, Wang SW, Tartaro MA, Kwinta BD, *et al.* Etiologies of Melanoma Development and Prevention Measures: A Review of the Current Evidence. Cancers. 2021;13(19):4914. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13194914>
8. Koshenkov VP, Broucek J, Kaufman HL. Surgical management of melanoma. Cancer Treat Res. 2016;167. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-56>

9. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22:1118-25. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.165>
10. Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulidakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017;17:676-91. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.79>
11. Ross JS. The distribution of BRAF gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy. *Int J Cancer.* 2016;138:881-90. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29825>
12. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, *et al.* 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: 13. Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27:5225-35. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0809>
14. Chapman PB, Robert C, Larkin J. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017;28:2581. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx339>
15. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B. 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;17:1248-60. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X)
16. Mackiewicz J, Mackiewicz A. BRAF and MEK inhibitors in the era of immunotherapy in melanoma patients. *Contemp Oncol (Pozn).* 2018;22(1A):68-72. DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2018.73890>
17. Gautham G, Vaidhyanathan S, Resman BW, Markovic S, Sarkaria J. Challenges in the delivery of therapies to melanoma brain metastases *Curr Pharmacol Rep.* 2016;2(6):309-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0072-z>
18. Vergalasova I, Liu H, Alonso-Basanta M, Dong L, Li J, Nie K, *et al.* Multi-Institutional Dosimetric Evaluation of Modern Day Stereotactic Radiosurgery (SRS) Treatment Options for Multiple Brain Metastases. *Front Oncol.* 2019;9:483. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00483>

19. Gençler B, Gönül M. Cutaneous side effects of BRAF inhibitors in advanced melanoma: review of the literature. *Dermatology Research and Practice*. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5361569>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Yanelis Mir Espinosa, Iraida Caballero Aguirrechu, Rigoberto García Gómez.

Curación de datos: Iraida Caballero Aguirrechu, Susel Quesada Peña, Nino López Caballero, Ernesto Arteaga Hernández.

Análisis formal: Yanelis Mir Espinosa, Iraida Caballero, Rigoberto García Gómez, Nino López Caballero, Marta de la Caridad Osorio, Jorge Luis Soriano García.

Investigación: Yanelis Mir Espinosa, Iraida Caballero Aguirrechu, Rigoberto García Gómez, Nino López Caballero, Marta de la Caridad Osorio, Ernesto Arteaga Hernández.

Metodología: Iraida Caballero Aguirrechu, Susel Quesada Peña, Rigoberto García Gómez, Nino López Caballero.

Administración de proyecto: Yanelis Mir Espinosa, Iraida Caballero Aguirrechu, Rigoberto García Gómez, Nino López Caballero, Jorge Luis Soriano García, Alexander Ortega Carballosa.

Supervisión: Yanelis Mir Espinosa, Iraida Caballero Aguirrechu, Ernesto Arteaga Hernández, Susel Quesada Peña, Alexander Ortega Carballosa.

Validación: Yanelis Mir Espinosa, Iraida Caballero Aguirrechu, Rigoberto García Gómez, Jorge Luis Soriano García, Elías Antonio Gracia Medina.

Redacción - borrador original: Iraida Caballero Aguirrechu, Nino López Caballero, Susel Quesada Peña.

Redacción - revisión y edición: Yanelis Mir Espinosa, Iraida Caballero Aguirrechu, Rigoberto García Gómez, Susel Quesada Peña.