



## Postępowanie w przypadku przerzutów czerniaka w mózgowiu

Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Dorota Kiprian<sup>2,4</sup>, Monika Dudzisz-Śledź<sup>1</sup>, Tomasz Świtaj<sup>1</sup>, Radosław Michalik<sup>3</sup>, Mateusz Spałek<sup>1</sup>, Katarzyna Kozak<sup>1</sup>, Tomasz Mandat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>4</sup>Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Podstawową zasadą w sytuacji stwierdzenia przerzutów czerniaka w mózgowiu powinno być postępowanie w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, w skład których wchodzi przynajmniej neurochirurg, radioterapeuta i onkolog kliniczny, którzy mają doświadczenie w leczeniu czerniaka i przerzutów czerniaka w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Stwierdzenie zmian w mózgowiu wiąże się ze złym rokowaniem, przerzuty w mózgowiu są przyczyną zgonu u 20–50% chorych, a objawowe guzy stanowią bezpośrednią przyczynę zgonu u około 90% chorych. Leczenie chorych na czerniaka z przerzutami w OUN obejmować może postępowanie miejscowe i/lub leczenie systemowe oraz objawowe. W ostatnich 5 latach w Europie zarejestrowano 10 nowych leków do terapii zaawansowanego czerniaka. Terapia dwulekowa anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) to postępowanie z wyboru przy bezobjawowych przerzutach czerniaka w mózgowiu, zaś w przypadku obecności mutacji *BRAF* i bezobjawowych przerzutów leczenie systemowe BRAFi i MEKi może stanowić wyjściową formę leczenia.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2019; 4, 3–4: 118–129

**Słowa kluczowe:** czerniak, mózgowie, przerzuty, radioterapia, immunoterapia, inhibitory BRAF i MEK

### Wstęp

Pod względem częstości tworzenia przerzutów w mózgowiu czerniak jest trzecim – po raku piersi i raku płuca – nowotworem złośliwym. Szacuje się, że w przebiegu zaawansowanego czerniaka u około 50–60% chorych dojdzie do rozsiewu choroby w obrębie mózgowia (w tym u około 75% będą to przerzuty mnogie, często wyjściowo bezobjawowe). W materiale autopsyjnym u około 75% chorych stwierdza się przerzuty w obrębie mózgowia. W chwili rozpoznania czerniaka, u 7% chorych obecne są przerzuty w mózgowiu. U 3% chorych z rozpoznaniem ogniskiem przerzutowym w mózgowiu nie udaje się odnaleźć zmiany pierwotnej. Należy zwrócić uwagę,

że jedynie u 8–46% chorych na czerniaka guzy przerzutowe w mózgowiu są stwierdzane przyżyciowo, a u 94% spośród nich są one bezpośrednią przyczyną śmierci.

W najnowszej klasyfikacji stopnia zaawansowania czerniaka według American Joint Committee on Cancer (AJCC; edycja ósma) wyodrębniono przerzuty w mózgowiu jako oddzielną, ostatnią kategorię w IV stopniu zaawansowania tego nowotworu – M1d. [1]. Ryzyko wystąpienia przerzutu w mózgowiu zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania czerniaka [2]. Aktualnie brakuje możliwości predykcyjnych w określaniu ryzyka wystąpienia przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) u chorych na czerniaki. Niemniej wiadomo,

### Jak cytować:

Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, Świtaj T, Michalik R, Spałek M, Kozak K, Mandat T. *Management of melanoma metastases in the brain.* NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 86–96.

że pewne czynniki wpływają na wyższe ryzyko powstania przerzutów w OUN (ognisko pierwotne w obrębie głowy i szyi, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej [*lactate dehydrogenase* – LDH]), owrzodzenie w ognisku pierwotnym, mutacje w genach *BRAF*, *NRAS* i *PTEN* [3].

Istnienie zmian w mózgowiu wiąże się ze złym rokowaniem. Przerzuty w tej części OUN przyczyniają się do zgonu u 20–50% chorych, a objawowe guzy są bezpośrednią przyczyną zgonu u około 90% chorych. Dane historyczne wskazują na medianę przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) po stwierdzeniu przerzutu w mózgowiu w granicach 5–7 miesięcy, przy czym u chorych z objawami choroby poddawanych napromienianiu całego mózgowia (*whole brain radiotherapy* – WBRT), które obecnie stosuje się rzadko, mediana OS wynosiła 2–5 miesięcy. Natomiast u chorych poddawanych leczeniu chirurgicznemu lub stereotaktycznej radioterapii (*stereotactic radiosurgery* – SRS)/radioterapii – mediana czasu przeżycia była dwukrotnie dłuższa [4].

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wielospecjalistycznych wskazówek dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaka z przerzutami w mózgowiu, gdyż stanowi to obecnie największe wyzwanie w opiece nad chorym na czerniaka w stadium zaawansowanym.

Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia przerzutowego czerniaka ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. Coraz częściej przerzuty w mózgowiu rozpoznaje się zanim wystąpią ich objawy, po zastosowaniu rutynowego obrazowania mózgowia (rezonansem magnetycznym [*magnetic resonance imaging* – MRI] i/lub tomografią komputerową [TK]) podczas kontroli lub kwalifikacji chorego do leczenia systemowego. Podstawową rolę w leczeniu miejscowym zajęły obecnie zaawansowane techniki radioterapii stereotaktycznej. W ciągu ostatnich 5 lat w Europie zarejestrowano 10 nowych leków do terapii zaawansowanego czerniaka: wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, binimetynib, enkorafenib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab oraz talimogen laherparepkek (T-VEC). W Polsce, w ramach programów lekowych, dostępnych jest obecnie 7 nowych leków: wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib, ipilimumab, pembrolizumab i niwolumab. Zarówno dla pembrolizumabu/niwolumabu, jak i terapii skojarzonej inhibitorami BRAF (BRAFi) i MEK (MEKi), w całej grupie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, mediana OS na podstawie danych z badań klinicznych wynosi obecnie około 2 lat (czyli około 4 razy dłużej niż przed 5 laty). Być może najlepsze wyniki osiągnąć będzie można przy zastosowaniu dwulekowej immunoterapii (anty-CTLA-4 i anty-PD-1), na co wskazują wstępne wyniki badań, lub innych terapii kombinowanych (np. T-VEC + pembrolizumab) czy nawet skojarzenia BRAFi, MEKi z anty-PD-1 lub anty-PD-L1. Dlatego w każdym przypadku potwierdzenia przerzutów w mózgowiu konieczne jest zbadanie obecności

mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym (jeżeli wcześniej nie była ona oceniona) [5, 6].

Podstawowe i obowiązujące po stwierdzeniu przerzutów czerniaka w mózgowiu powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaka. W skład takiego zespołu powinni wchodzić przynajmniej: neurochirurg, radioterapeuta i onkolog kliniczny [7].

## Diagnostyka

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przerzutów w OUN mogą być subtelne i trudne do rozpoznania. Uzależnione są one między innymi od liczby, wielkości i lokalizacji przerzutów. Przerzuty najczęściej powstają w kresomózgowiu, następnie (około 15% z nich) umiejscowione są w mózdzku i (około 5%) w pniu mózgu. Do najczęstszych objawów tych zmian należą:

- bóle głowy, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami i/lub wymiotami,
- napady padaczkowe,
- zaburzenia mowy, rozumienia i widzenia,
- drętwienia,
- zaburzenia poruszania się.

Występowanie objawów klinicznych przerzutów w obrębie OUN wiąże się z gorszymi wynikami leczenia. Chorzy na czerniaka w I i II stopniu zaawansowania są w mniejszym stopniu zagrożeni rozwojem przerzutów w OUN w porównaniu z chorymi, u których nowotwór jest zaawansowany (w stopniu III i IV) [8]. U młodszych chorych ryzyko późnych przerzutów w OUN w przypadku grubszych zmian pierwotnych jest większe [9]. Na podstawie danych pochodzących z analizy retrospektywnej przeprowadzonej w ramach dużego wielośrodkowego badania S0008, ryzyko wystąpienia przerzutów w OUN u chorych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIIB i IIIC wynosi 15% – stwierdzano je głównie w ciągu pierwszych 3 lat od leczenia operacyjnego [10]. Czas od leczenia ogniska pierwotnego może być stosunkowo długi i wynosić nawet 3–4 lata (mediana) [11].

W związku z powyższym, u chorych na czerniaka w III i IV stopniu zaawansowania istotne znaczenie ma wykrywanie przerzutów w OUN na podstawie kontrolnych badań obrazowych, mimo braku objawów klinicznych. Wykonanie MRI OUN podczas oceny zaawansowania choroby po rozpoznaniu czerniaka w IV stopniu zaawansowania powinno być standardem postępowania. U chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania IIIC i wyższym bez objawów nowotworu należy rozważyć wykonanie badania TK lub MRI OUN [6]. W przypadku chorych z objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi, nawet o niewielkim nasileniu, które wskazują na możliwość obecności zmian w OUN, wskazane jest wykonanie MRI [12]. Jest ono najbardziej czułe pod względem wykrywania przerzutów w OUN i ma przewagę nad TK z kontrastem. Niestety MRI jest trudniej dostępne i bardziej kosztowne, z tego względu można je uznać za niezbędne badanie uzupełniające u chorych:

- z potwierdzonymi przerzutami w OUN – aby pozyskać informacje konieczne do ustalenia dalszego postępowania (liczba i/lub lokalizacja zmian) oraz
- z objawami klinicznymi przy braku zmian w badaniu TK z kontrastem [13].

Należy przy tym podkreślić, że przerzuty czerniaka w obrębie OUN charakteryzują się skłonnością do występowania w liczbie mnogiej oraz do krwawień [14].

### Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne zależy od sytuacji klinicznej i obejmuje leczenie systemowe, miejscowe (radioterapię/SRS i/lub chirurgię) lub objawowe. W leczeniu przerzutów czerniaka w OUN oprócz objawów klinicznych istotną rolę odgrywają liczne parametry związane z chorobą oraz samym chorym, takie jak:

- liczba, wielkość i umiejscowienie przerzutów,
- obecność i kontrola zmian poza OUN,
- dotychczas przebyte leczenie czerniaka i jego wyniki,
- obecność mutacji w genie *BRAF*,
- stan ogólny chorego, jego wiek,
- schorzenia współistniejące i ich leczenie.

W leczeniu objawowym przerzutów czerniaka w OUN zastosowanie znajdują leki przeciwoprężkowe, w tym przede wszystkim glikokortykosteroidy, ale również leki moczopędne (diuretyki pętlowe, mannitol). W przypadku wystąpienia napadu padaczkowego należy wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe, pamiętając o interakcjach z innymi lekami stosowanymi u chorego, w tym z glikokortykosteroidami.

W tabelach I i II podsumowano dwie skale rokownicze, które znajdują zastosowanie u chorych z przerzutami w OUN, przy czym skala Recursive Partitioning Analysis (RPA) odnosi się do wszystkich nowotworów, zaś skala Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) – wyłącznie do chorych na czerniaka.

Trzeba jednak pamiętać, że skale te opracowano przed wprowadzeniem nowych terapii systemowych w leczeniu uogólnionego czerniaka. Zaktualizowane skale obejmują również status mutacji genu *BRAF* i obecności przerzutów poza mózgowiem.

Schemat postępowania u chorych na czerniaka z przerzutami w OUN został przedstawiony na rycinie 2.

**Tabela I.** Skala prognostyczna RPA (Recursive Partitioning Analysis) n = 1200 [15]

	Klasa I	Klasa II	Klasa III
KPS	≥70	≥70	<70
Ognisko pierwotne	Wyleczone	Aktywne	Aktywne
Wiek	<65. r.ż.	>65. r.ż.	Dowolny
Zmiany poza OUN	Nie	Obecne	Obecne
Występowanie	15%	65%	20%
Mediana przeżycia (miesiące)	7,1	4,2	2,3

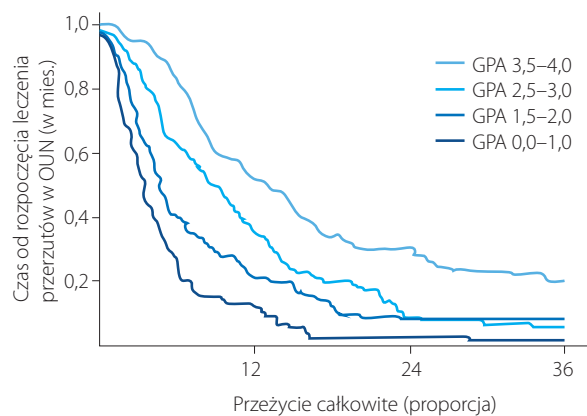
**Tabela II.** Ocena rokownicza przeżycia chorych na czerniaka z przerzutami w mózgowiu – skala DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment) [16]

KPS (punkty)	<70	70–80	90–100
Liczba przerzutów w obrębie OUN	3	2–3	1
Punkty	0	1	2

Podział na podstawie sumy liczby punktów przyznanych za KPS i liczbę przerzutów (z uwzględnieniem wieku punkowanego >60 lat – 0, 50–60 lat – 0,5 i <50 lat – 1,0)

DS-GPA	0–1,0	1,5–2,0	2,5–3,0	3,5–4,0
Mediana przeżycia (miesiące)	3,4	4,7	8,8	13,2

Mediana przeżycia wszystkich chorych na czerniaka wyniosła 6,74 miesiąca (zakres 3,38–13,32 miesiąca; n = 481)



**Rycina 1.** Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla poszczególnych grup w skali GPA [16]

### Leczenie miejscowe przerzutów czerniaka w mózgowiu

W przypadku chorych z objawowymi ogniskami przerzutowymi czerniaka w mózgowiu oczekiwane przeżycie bez leczenia to 2–3 miesiące, a jedynie u 13% chorych OS będzie dłuższe niż jeden rok (korzystniejsze rokowanie w grupie chorych w wieku poniżej 65. roku życia i z wynikiem oceny za pomocą skali Karnofsky'ego [Karnofsky Performance Scale – KPS] >70 pkt). Wpływ na rokowanie ma usunięcie lub napromienienie wszystkich ognisk przerzutowych. Pozostawienie jednego spośród kilku ognisk powoduje, że rokowanie jest takie, jak przy braku leczenia [16].

Nadal brakuje jednoznacznych czynników predykcyjnych wystąpienia przerzutów czerniaka w OUN. Wiadomo natomiast, że pewne czynniki związane są z podwyższonym ryzykiem. Są to między innymi:

- ognisko pierwotne w obrębie głowy i szyi,
- podwyższona aktywność LDH,
- owrzodzenie w ognisku pierwotnym,
- zmiany molekularne w *BRAF*, *NRAS* i *PTEN* [3].

U chorych, u których wystąpiły przerzuty w mózgowiu, w 24–58% przypadków występuje mutacja w genie *BRAF*, a u 23% – mutacja w genie *NRAS*.

## Leczenie chirurgiczne

Kryteria kwalifikacji do leczenia operacyjnego przerzutów czerniaka w mózgowiu (*evidence based medicine* [EBM], 2010, poziom 1):

- nowo rozpoznane, pojedyncze ogniska w liczbie do 4,
- wielkość zmiany uniemożliwiająca SRS (średnica powyżej 3 cm),
- lokalizacja zmiany dostępna chirurgicznie,
- guzy objawowe powodujące:
  - deficyt neurologiczny i/lub
  - wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe w związku ze swoją objętością i/lub z towarzyszącym ogniskiem krwotocznym i/lub wtórnie do obturacji dróg płynowych prowadzące do wystąpienia wodogłowa (zmiany położone w tylnym dole czaszki),
- stan sprawności według KPS >70, wiek <65. r.ż.,
- progresja po uprzednim napromienianiu stereotaktycznym.

Cele leczenia chirurgicznego:

- weryfikacja histologiczna zmiany,
- radykalne usunięcie wszystkich zmian, co ma wpływ na OS (brak uzasadnienia dla wykonywania biopsji) – w przypadku mnogich guzów możliwe jest zastosowanie terapii hybrydowej (resekcja dużych, dostępnych chirurgicznie zmian w skojarzeniu z SRS dla guzów mniejszych, położonych w strukturach głębokich mózgowia),
- poprawa lub stabilizacja stanu neurologicznego (wystąpienie nowych deficytów neurologicznych skraca OS o 4 miesiące),
- umożliwienie dalszego leczenia onkologicznego,
- resekcja objawowych ognisk radionekrozy po SRS.

## Napromienianie

### Radioterapia stereotaktyczna (radiochirurgia)

Napromienianie stereotaktyczne polega na dostarczeniu biologicznie wysokiej dawki promieniowania do precyzyjnie określonej niewielkiej objętości przy znacznym spadku rozproszonej dawki poza obszarem tarczowym. Leczenie może być realizowane za pomocą jednej dawki frakcyjnej (radiochirurgia) lub 3–5 frakcji (radioterapia stereotaktyczna frakcjonowana). Napromienianie może się odbywać na przeznaczonym do takiego leczenia sprzęcie (Gamma Knife, Cyber Knife, EDGE), jak i na konwencjonalnych przyspieszaczach liniowych wyposażonych w kolimatory listkowe o wysokiej rozdzielczości. Przepisana dawka całkowita oraz wybór schematu frakcjonowania zależy od lokalizacji zmian przerzutowych i ich objętości.

Aby uzyskać wysoką skuteczność miejscową leczenia, należy dążyć do podania dawki całkowitej, której wartość po przeliczeniu na dawkę równoważną biologicznie (*biologically effective dose* – BED) będzie wyższa niż 100 Gy. Efektywność SRS w leczeniu niewielkich przerzutów czerniaka w mózgowiu

została potwierdzona w wielu badaniach i jest podobna do tej uzyskiwanej poprzez metastazektomię. Najważniejsza jest odpowiednia kwalifikacja chorych do leczenia, która powinna się być przeprowadzona w zespołach wielodyscyplinarnych. Zasady kwalifikacji do SRS są następujące:

- stan ogólny chorego: WHO 0–2,
- pojedynczy przerzut o średnicy <3 cm,
- liczba przerzutów >1 wówczas, gdy objętość łączna napromienianego zdrowego mózgowia dawką 12 Gy nie przekracza 10 cm<sup>3</sup>,
- brak progresji zmian poza OUN lub dostępność potencjalnie skutecznego leczenia systemowego,
- napromienianie łoża pooperacyjnej [17, 18],
- ewentualne powtórne napromienianie miejscowe po stwierdzeniu progresji,
- przewidywany czas przeżycia >6 miesięcy.

Ostatnio rozszerzono wskazania do SRS, która pierwotnie była zarezerwowana dla chorych, u których stwierdzano nie więcej niż 3 przerzuty [22–24]. Optymalnie liczba zmian powinna być większa niż 5, przy czym średnica żadnej nie może przekraczać 3 cm. Jednakże możliwa jest ostrożna kwalifikacja chorych, którzy nie spełniają tych założeń [19].

Obecnie liczba przerzutów ma mniejsze znaczenie, a ograniczeniem do napromieniania stereotaktycznego stała się objętość wszystkich zmian oraz objętość mózgowia, które otrzymuje łącznie dawkę 12 Gy [25, 26]. Udowodniono, że objętość zdrowego mózgowia powyżej 10 cm<sup>3</sup> otrzymującego dawkę 12 Gy wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia radionekrozy. W takich sytuacjach klinicznych powinno się rozważyć zmniejszenie dawki terapeutycznej lub dyskwalifikację chorego od napromieniania stereotaktycznego i kwalifikację do WBRT, szczególnie w razie obecności licznych przerzutów. Przy odpowiedniej kwalifikacji skuteczność miejscową SRS (brak progresji w objętości napromienianej) udaje się uzyskać u 90–95% chorych na czerniaka [20, 21]. Ponadto, u połowy chorych obserwuje się istotną radiologicznie odpowiedź ze strony guza [20]. Skuteczność miejscowa jest ściśle powiązana z umiejscowieniem zmiany oraz jej wielkością.

### Napromienianie całego mózgowia

Czerniak uważany jest za nowotwór promieniooporny i wrażliwy wyłącznie na wyższe dawki frakcyjne. Schematy frakcjonowania stosowane przy WBRT (5 × 4 Gy, 10 × 3 Gy) nie zapewniają biologicznej dawki, która pozwala na uzyskanie długoterminowej kontroli choroby w obrębie OUN. Ponadto WBRT wiąże się z toksycznością neurologiczną. Za pogorszenie jakości życia chorych odpowiada głównie zaburzenie funkcji poznawczych [27, 28]. Dlatego WBRT powinno być zarezerwowane wyłącznie dla chorych:

- z przewidywanym krótkim czasem przeżycia,
- w złym stanie ogólnym: WHO 3–4,
- zdyskwalifikowanych od operacji i SRS,
- z dużą objętością zmian nowotworowych w obrębie OUN,

- z szybką ich progresją oraz w razie braku możliwości prowadzenia efektywnego leczenia systemowego,
- z przerzutami w obrębie opon mózgowych, w dobrym stanie ogólnym.

Chorzy w bardzo złym stanie ogólnym (stan sprawności: WHO 4) z objawami obrzęku mózgu, które nie poddają się leczeniu przeciwobrzękowemu, powinni być dyskwalifikowani od jakiegokolwiek formy radioterapii. Postępowaniem z wyboru jest wówczas leczenie objawowe, takie jak: efektywne postępowanie przeciwobrzękowe oraz przeciwpadaczkowe, a także zwalczanie objawów często towarzyszących progresji w obrębie OUN.

Opublikowane w 2019 roku wyniki badania III fazy wskazują, że WBRT w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu miejscowym przerzutów czerniaka w obrębie OUN nie poprawia wyników terapii. Napromienianie całego mózgowia powinno być więc zarezerwowane dla chorych zdyskwalifikowanych od leczenia miejscowego.

### Leczenie systemowe

Leczenie systemowe stanowi podstawę postępowania u chorych na czerniaka w stadium rozsiewu, w tym rozsiewu w OUN. Podobnie jak w przypadku terapii ukierunkowanej molekularnie (inhibitory BRAF i MEK), stosowanie immunoterapii, w tym leków anty-CTLA-4, anty-PD-1 i PD-L1, istotnie poprawia rokowanie chorych na czerniaka z przerzutami w OUN. Coraz częściej obserwujemy długotrwałe remisje u chorych, którzy odpowiadają na immunoterapię [29]. W zależności od wcześniej stosowanego leczenia, obecności mutacji V600 BRAF oraz stanu chorego i jego sytuacji klinicznej należy wdrożyć odpowiednią terapię systemową, uzupełnioną w większości przypadków o leczenie miejscowe. W sytuacji nielicznych drobnych przerzutów w OUN opcją pozostaje wyłączenie leczenia systemowe. Bariera krew–mózg nie ma istotnego znaczenia przy aktywności nowych leków stosowanych w terapii czerniaka.

### Terapia ukierunkowana molekularnie

Skuteczność leków ukierunkowanych molekularnie (inhibitory BRAF/MEK) u chorych na czerniaka skóry z przerzutami w obrębie mózgowia została potwierdzona w kilku prospektywnych badaniach klinicznych. Pierwsze badania kliniczne prowadzone wyłącznie w tej grupie chorych oceniały skuteczność BRAFi stosowanych w monoterapii. Największe z badań, obejmujące aż 172 chorych z obecnością bezobjawowych przerzutów w mózgowiu, oceniało skuteczność dabrafenibu (badanie II fazy BREAK-MB). W ramach badania chorzy zostali podzieleni na dwie grupy, w zależności od wcześniejszego zastosowania leczenia miejscowego przerzutów w mózgowiu (bez poprzedniego leczenia miejscowego vs. progresja po wcześniejszym leczeniu miejscowym). Odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł odpowiednio 39,2% i 30,8%. Mediana przeżycia całkowitego w obu grupach wyniosła ponad 8 miesięcy [2]. W podobnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania

wemurafenibu u 146 chorych na czerniaka skóry z przerzutami w mózgowiu (badanie II fazy) odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł 18% niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia miejscowego. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła około 9 miesięcy [30]. Jeśli weźmiemy pod uwagę ocenę odpowiedzi przeprowadzoną przez niezależną komisję (*independent review committee* – IRC), to odsetki odpowiedzi wewnątrzczaszkowych w obydwu badaniach były bardzo zbliżone (około 18%). W badaniach tych wykazano ponadto dość wysoki odsetek kontroli choroby (około 70–80%). Wynika to z faktu, że u większości chorych obserwowano zmniejszenie zmian nowotworowych w mózgowiu, ale tylko u części z nich spełniało ono kryterium odpowiedzi częściowej.

Trudną sytuacją kliniczną jest obecność objawowych przerzutów w mózgowiu. Ten stopień zaawansowania choroby wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem (mediana OS 3–4 miesiące). Jedyne badanie kliniczne, które obejmowało tylko tę grupę chorych, dotyczyło zastosowania wemurafenibu w monoterapii [31]. Było to badanie z udziałem niewielkiej liczby chorych: włączono do niego 24 osoby niekwalifikujące się do leczenia neurochirurgicznego, po wcześniejszym leczeniu przerzutów w mózgowiu i wymagające stosowania glikokortykosteroidów w celu kontroli objawów. Odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł 16%, a mediana OS – 5,3 miesiąca. W trakcie leczenia obserwowano zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę stanu sprawności chorych oraz zmniejszenie zapotrzebowania na glikokortykosteroidy. Niestety efekt leczenia utrzymywał się krótko i szybko dochodziło do dalszej progresji choroby.

Poprawę wyników leczenia celowanego przyniosło skojarzenie BRAFi z MEKi. Jedyne prospektywne badanie kliniczne oceniające aktywność tej terapii u chorych z przerzutami w mózgowiu to badanie II fazy COMBI-MB z zastosowaniem dabrafenibu z trametynibem [32]. Do badania włączono 125 chorych w stopniu sprawności 0–2 według skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) z lub bez wcześniejszego leczenia miejscowego przerzutów w mózgowiu. Odsetki odpowiedzi wewnątrzczaszkowych na poziomie 56–59% obserwowano niezależnie od zastosowania wcześniejszego leczenia miejscowego i obecności objawowych przerzutów. Odpowiedzi utrzymywały się najdłużej u chorych z bezobjawowymi przerzutami w mózgowiu. Mediana czasu trwania odpowiedzi była jednak znacznie krótsza od obserwowanej w badaniach klinicznych III fazy bez udziału chorych z przerzutami w mózgowiu (ok. 6 miesięcy vs. 12–14 miesięcy) [33–35]. Nie zanotowano natomiast istotnych różnic w tolerancji leczenia. Spośród działań niepożądanych najczęściej występowały gorączka oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Wyniki przytoczonych badań potwierdzają aktywność BRAFi/MEKi u chorych z obecnością przerzutów w mózgowiu. Odpowiedź na leczenie pojawia się szybko, a zmniejszenie zmian nowotworowych występuje u większości chorych. Ma

to istotne znaczenie nie tylko dla poprawy przeżyć całkowitych w grupie chorych o złym rokowaniu, ale również dla poprawy jakości ich życia. W szczególności dotyczy to osób z objawowymi przerzutami w mózgowiu. Niestety powyższe dane wskazują również na krótkotrwały efekt terapeutyczny leczenia celowanego. Oporność w tej grupie chorych pojawia się szybciej niż u chorych bez przerzutów w mózgowiu. Stąd – w celu poprawienia wyników leczenia – podejmowane są obecnie próby łączenia BRAFi/MEKi z innymi inhibitorami kinaz lub immunoterapią. Wyniki badań z zastosowaniem BRAFi/MEKi u chorych na czerniaka z przerzutami w OUN przedstawiono w tabeli III.

### Radioterapia w skojarzeniu z terapią celowaną

Wysoka początkowa aktywność BRAFi/MEKi u chorych na czerniaka z przerzutami w mózgowiu zmieniła nieco podejście do zastosowania radioterapii. Coraz powszechniej stosowana SRS daje wysoki odsetek kontroli miejscowej. Nie wykazano jednak, by chroniła ona przed dalszym rozsiewem choroby w obrębie OUN, dlatego – z wyjątkiem chorych z izolowanymi przerzutami w mózgowiu – ma niewielki wpływ na OS. W związku z tym radioterapię często stosuje się dopiero w trakcie leczenia BRAFi/MEKi.

Dane dotyczące celowości łączenia leków z grupy BRAFi z jednoczesnym napromienianiem są sprzeczne. Z jednej strony, wskazuje się na potencjalne korzyści z zastosowania takiej strategii – w postaci uwrażliwienia komórek czerniaka

na radioterapię po podaniu BRAFi, co opisano w badaniach *in vitro* [36]. Z drugiej strony, promieniouwrażliwiające działanie BRAFi może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych, co zostało potwierdzone kilkudziesięcioma opisami przypadków wystąpienia znacznej toksyczności skórnej po jednoczesnym stosowaniu kombinacji napromieniania z tymi lekami, także przy WBRT. Dotychczas nie opisano podobnego efektu radiouczulającego po jednoczesnym stosowaniu BRAFi z MEKi. Nie ma jednoznacznych dowodów na zwiększenie ryzyka neurotoksyczności, krwotoku czy popromiennej martwicy mózgowia w przypadku kombinacji leczenia celowanego z RTH [37–39]. Skojarzenie leczenia celowanego z radiochirurgią na obszar OUN daje mniej działań niepożądanych niż skojarzenie z konwencjonalną radioterapią. W przypadku radioterapii konwencjonalnej najczęstszym działaniem niepożądanym jest toksyczność skórna (bardziej nasilona przy zastosowaniu wemurafenibu) [40].

Napromienianie w trakcie leczenia celowanego zwiększa ryzyko zapalenia skóry w stopniu 2. i 3. Nasilenie zapalenia zależy od dawki promieniowania, dlatego nie zaleca się stosowania dawek  $\geq 4$  Gy w przypadku radioterapii konwencjonalnej. Aktualnie rekomenduje się odstawienie BRAFi i MEKi przynajmniej 3 dni przed rozpoczęciem napromieniania i ponowne włączenie leków najwcześniej 3 dni po jego ukończeniu [37]. Wyjątkiem jest SRS OUN, gdzie wystarczającą przerwą w stosowaniu BRAFi i MEKi przed i po radioterapii jest jeden dzień.

**Tabela III.** Badania skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu chorych na czerniaka z przerzutami w OUN

Badanie	Charakterystyka chorych	Liczba chorych	PFS (mediana, miesiące)	OS (mediana, miesiące)
Badanie II fazy [30] (NCT01378975) wemurafenib	Przerzuty w OUN wcześniej nieleczone	90	3,7	8,9
	Przerzuty w OUN po wcześniejszym leczeniu	56	4,0	9,6
Badanie pilotażowe [31] (NCT01253564) wemurafenib	Wcześniej leczone, objawowe przerzuty w OUN	24	3,9	5,3
Badanie II fazy BREAK-MB [2] (NCT01266967) dabrafenib	Przerzuty w OUN bez uprzedniego leczenia przerzutów w OUN	89	~4 <sup>a</sup>	~8 <sup>a</sup>
	Progresja po wcześniejszym leczeniu miejscowym	83	~4 <sup>a</sup>	~8 <sup>a</sup>
Badanie II fazy COMBI-MB [32] (NCT02039947) dabrafenib + trametynib	Bezobjawowe przerzuty w OUN; bez wcześniejszego leczenia miejscowego; ECOG PS 0–1	76	5,6	10,8
	Bezobjawowe przerzuty w OUN; wcześniejsze leczenie miejscowe; ECOG PS 0–1	16	7,2	24,3
	Bezobjawowe przerzuty z/bez wcześniejszego leczenia miejscowego; ECOG PS 0–1	16	4,2	10,1
	Objawowe przerzuty z wcześniejszym/ bez wcześniejszego leczenia miejscowego; ECOG PS 0–2	17	5,5	11,5

<sup>a</sup> Mediana dotyczy chorych z obecnością mutacji BRAF V600E

## Immunoterapia

Immunoterapia stanowi podstawową opcję postępowania u chorych na czerniaka z przerzutami w OUN w przypadku braku mutacji V600 genu *BRAF*. U chorych z mutacją *BRAF* decyzja co do wyboru stosowania immunoterapii lub leczenia przy użyciu BRAFi z MEKi zależy od sytuacji klinicznej.

W otwartym badaniu klinicznym II fazy z zastosowaniem ipilimumabu (NCT00623766) najwyższe wskaźniki odpowiedzi obserwowano u chorych bez objawów, którzy nie otrzymywali steroidów. Na podstawie kryteriów *immune related response* (IRR) mediana przeżycia bez progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) w zakresie zmian w OUN wyniosła 1,9 miesiąca w grupie bez objawów przerzutów wobec 1,2 miesiąca w grupie wymagającej przyjmowania glikokortykosteroidów z powodu objawów klinicznych przerzutów w OUN, a OS odpowiednio 7,0 wobec 3,7 miesiąca [41]. W badaniu CheckMate 204 (NCT02320058) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu, w którym uczestniczyli chorzy nieprzyjmujący steroidów z co najmniej jedną zmianą w OUN, pierwszorzędownym punktem końcowym była korzyść kliniczna w zakresie zmian w OUN – *intracranial clinical benefit rate* (CBR) – złożony punkt końcowy obejmujący odpowiedź całkowitą (*complete response* – CR), odpowiedź częściową (*partial response* – PR) i stabilną chorobę (*stable disease* – SD) przez ponad 6 miesięcy. Wskaźnik ORR w zakresie kontroli w OUN wyniósł 55%, a wskaźnik CR 21%. Odpowiedzi w zakresie zmian poza OUN były zbliżone do tych obserwowanych w OUN, a wskaźnik PFS po 6 miesiącach leczenia wyniósł 67%. Wyniki tego badania potwierdzają, iż podobnie jak w przypadku leczenia zmian pozaczaszkowych, w przypadku chorych z przerzutami w OUN możliwe jest uzyskanie zbliżonej odpowiedzi na leczenie w zakresie zmian w OUN [41]. W 2019 roku przedstawiono zaktualizowane wyniki badania CheckMate 204 z dwóch kohort chorych. Do kohorty A należały osoby bez objawów neurologicznych, nieprzyjmujące steroidów (kohorta chorych z bezobjawowymi przerzutami w mózgowiu), a do kohorty B należały osoby z objawami neurologicznymi – niezależnie od tego czy otrzymywały steroid, czy nie. Chorzy z obu grup otrzymywali niwolumab (NIVO) w dawce 1 mg/kg mc. + ipilimumab (IPI) w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 4 podania, a następnie NIVO w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie – do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności leczenia. W kohorcie A po okresie obserwacji wynoszącym 20,6 miesiąca CBR wyniósł 58,4%, zaś w kohorcie B po okresie obserwacji 5,2 miesiąca 22,2%. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. związane z leczeniem obserwowano u 54% chorych w kohorcie A oraz 56% chorych w kohorcie B. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. dotyczące układu nerwowego wystąpiły u odpowiednio 7 i 17% chorych. Podobnie w australijskim badaniu ABC (NCT02374242), w którym oceniano skuteczność niwolumabu wobec niwolumabu z ipilimumabem u chorych na czerniaka z przerzutami w OUN (n = 79), wykazano skuteczność immunoterapii, w tym przewagę terapii dwulekowej.

W badaniu tym chorzy byli przydzielani do trzech kohort: kohorty A (n = 36, grupa chorych bez objawów, nieleczonych miejscowo z powodu przerzutów w OUN, otrzymująca ipilimumab z niwolumabem), kohorty B (n = 27, grupa chorych bez objawów, nieleczonych miejscowo z powodu przerzutów w OUN, otrzymująca niwolumab) oraz kohorty C (n = 16, chorzy po niepowodzeniu leczenia miejscowego przerzutów w OUN lub chorzy z objawowymi przerzutami w OUN oraz chorzy z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych otrzymujący niwolumab). Całkowite odpowiedzi na leczenie obserwowano u 17% chorych w kohorcie A, 12% chorych w kohorcie B i u żadnego chorego w kohorcie C [42]. W badaniu CheckMate 204 i w badaniu ABC zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania III i IV otrzymujących terapię dwulekową wystąpiły u odpowiednio 52% i 54% chorych.

U chorych bez objawów skuteczność i dobra tolerancja immunoterapii zostały potwierdzone na podstawie przedstawionych badań klinicznych. W przypadku ipilimumabu wskaźnik odpowiedzi sięgał 16%, a niwolumabu i pembrolizumabu – około 20%. W badaniach nad kombinacją anty-PD-1 z anty-CTLA-4 w grupie chorych bez objawów uzyskano dalszą zmienną poprawę wyników leczenia. U chorych z przerzutami objawowymi wskaźnik odpowiedzi klinicznych wewnątrzczaszkowych również był istotny i wyniósł 16,7%. W sytuacji dostępności terapii skojarzonej anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) oraz dobrej sprawności chorego jest to postępowanie z wyboru, zwłaszcza przy bezobjawowych przerzutach czerniaka w mózgowiu.

Wyniki badań z zastosowaniem immunoterapii u chorych na czerniaka z przerzutami w obrębie OUN podsumowano w tabeli IV.

## Kojarzenie radioterapii z immunoterapią

Pojawia się coraz więcej doniesień związanych z korzystnym efektem łączenia radioterapii z immunoterapią. W dotychczas opublikowanych pracach wykazano istotne zwiększenia odsetka zjawiska nazywanego efektem abskopalnym (*abscopal effect*; odpowiedzi ognisk nieleczonych na leczenie miejscowe innej zmiany) po dołączeniu radioterapii do immunoterapii [46]. Tłumaczy się to poprzez miejscowe pobudzenie układu odpornościowego i nasilenie efektu antygenowego, gdzie dużą rolę pełnią prawdopodobnie komórki dendrytyczne. Obecnie trwa wiele badań klinicznych, w których kojarzy się z sobą radioterapię i immunoterapię. Nie ma przeciwwskazań do łączenia SRS/WBRT z immunoterapią, decyzję należy podjąć na posiedzeniu wielodyscyplinarnym indywidualnie dla każdego chorego. Trzeba jednak zwrócić uwagę na towarzyszące radioterapii profilaktyczne leczenie przeciwobrzękowe w postaci wysokich dawek glikokortykosteroidów, które może zmniejszać skuteczność stosowanej immunoterapii. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, wskazania do stosowania glikokortykosteroidów w ramach leczenia przeciwobrzękowego podczas SRS są istotnie ograniczone.

**Tabela IV.** Badania skuteczności immunoterapii w leczeniu chorych na czerniaka z przerzutami w OUN

Leczenie	Chorzy	Charakterystyka chorych	IC DCR	IC ORR	IC DOR (miesiące)	mPFS (miesiące)	mOS (miesiące)
IPI CA184-042 [41]	51 (A) 21 (B)	Bez objawów Z objawami	24% 10%	16% 5%	–	1,4 1,2	7,0 3,7
IPI + fotemustyna NIBIT-M1 [43]	20	Bez objawów	50%	40%	30,3	4,5	12,7
Pembrolizumab (NCT02085070) [44]	18	Nieleczone lub progresujące przerzuty w mózgowiu	44%	22%	–	–	n.o.
NIWO: ABC; CA209-170 [42] (NCT02374242)	27 (B) 16 (C)	Bez objawów, bez leczenia miejscowego (B) Upřednio leczeni lub z objawami (C)	20% 19%	20% 6%	n.o. n.o.	2,5 2,3	18,5 5,1
NIWO + IPI: ABC; CA209-170	36 (A)	Bez objawów, bez leczenia miejscowego (A)	57%	46%	n.o.	n.o.	n.o.
NIWO + IPI: CheckMate 204 [45] (NCT02320058)	75	Bez objawów, upřednio leczeni, ≤3 przerzuty	60%	55%	n.o.	n.o.	–

n.o. – nie osiągnięto

Kojarzenie immunoterapii lub terapii ukierunkowanej molekularnie z SRS wydaje się ogólnie dobrze tolerowane, co wykazano w przeprowadzonych dotychczas badaniach i analizach. W 2016 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej w podgrupie chorych uczestniczących w dwóch prospektywnych badaniach z zastosowaniem niwolumabu z powodu choroby nieresekcyjnej lub z przerzutami [47]. Analiza obejmowała 26 chorych leczonych z powodu czerniaka i poddanych SRS z powodu przerzutów w OUN, przy czym włączono do niej chorych, u których przerzuty w OUN rozpoznano i leczono metodą SRS w ciągu 6 miesięcy od leczenia niwolumabem (przed, po lub w trakcie immunoterapii). U chorych tych zidentyfikowano łącznie 73 zmiany w OUN. Pierwszorzędnym punktem końcowym przeprowadzonej analizy była tolerancja leczenia, drugorzędowymi natomiast kontrola zmian w OUN i zmian poza OUN oraz czas przeżycia całkowitego. Większość przerzutów leczono z wykorzystaniem jednofrakcyjnej radiochirurgii, zaledwie 12 zmian w OUN poddano frakcjonowanej SRS. U jednego chorego obserwowano bóle głowy w stopniu 2., które ustąpiły po zastosowaniu steroidów. Nie obserwowano innych powikłań neurologicznych związanych z leczeniem. W przypadku 8 zmian w OUN (11%) obserwowano niepowodzenie leczenia pod postacią zwiększenia ich objętości o co najmniej 20%. Wskaźniki kontroli miejscowej po 6 i 12 miesiącach wyniosły odpowiednio 91% i 85%. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 12,0 miesiące od rozpoczęcia leczenia niwolumabem i 11,8 miesiąca od SRS.

W 2017 roku opublikowano przegląd systematyczny poświęcony ocenie tolerancji leczenia skojarzonego immunoterapią lub terapią ukierunkowaną molekularnie z SRS. W przeglądzie uwzględniono 6 badań retrospektywnych i 2 opisy przypadków chorych leczonych SRS i ipilimumabem. Na

podstawie analizy tych danych można uznać, że terapia skojarzona ipilimumabem i SRS zmian wewnątrzczaszkowych jest leczeniem bezpiecznym [48].

### Nowe metody leczenia systemowego

W związku z często krótkotrwałą lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie systemowe chorych na czerniaka z przerzutami w OUN po zastosowaniu immunoterapii lub terapii ukierunkowanej molekularnie prowadzone są obecnie próby łączenia inhibitorów BRAF/MEK z innymi inhibitorami kinaz lub leków z grupy immunoterapeutyków. Celem jest poprawa wyników leczenia. Jednym z takich badań jest badanie TRIDeNT z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z dabrafenibem i/lub trametynibem, w którym mogą uczestniczyć chorzy na czerniaka z przerzutami w OUN oraz chorzy na czerniaka z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (NCT02910700) [49].

### Monitorowanie chorych po leczeniu miejscowym przerzutów w OUN i postępowanie w przypadku progresji

Chorzy poddani leczeniu operacyjnemu lub SRS powinni być kontrolowani poprzez wykonywanie rezonansu magnetycznego mózgowia, aby szybko wykryć ewentualną progresję w obrębie OUN. Pierwsze badanie MRI należy wykonać w ciągu miesiąca po operacji/SRS, kolejne – co 2–3 miesiące. Wyniki badań obrazowych trzeba ostrożnie interpretować, szczególnie u chorych poddawanych immunoterapii, z uwagi na możliwość wystąpienia pseudoprogresji oraz ze względu na możliwość wystąpienia zmian po leczeniu, które mogą być trudne do odróżnienia od progresji choroby. Przerzuty czerniaka w OUN zwiększają ryzyko wystąpienia nowych przerzutów



w OUN, stąd konieczna jest kontrola OUN za pomocą MRI [6]. U około 50% chorych dojdzie bowiem do wykrycia nowych zmian przerzutowych lub progresji przerzutów uprzednio poddanych leczeniu (wznowa w łożu, progresja po SRS/WBRT) [50]. Nie są to jednak sytuacje dyskwalifikujące z dalszej terapii. W takiej sytuacji zwykle można zastosować jedną z ratunkowych metod leczenia miejscowego (operacja, SRS, WBRT) po omówieniu przypadku chorego na spotkaniu wielodyscyplinarnym [51–53]. Po potwierdzeniu progresji zmian w OUN po SRS lub radioterapii, przy zachowaniu wcześniej opisanych warunków kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego, leczenie operacyjne pozostaje terapią z wyboru. Pomimo wprowadzenia nowoczesnych technik neuroobrazowania rozstrzygnięcie czy obserwowana progresja jest wtórna do aktywnego procesu nowotworowego, czy też jest wtórna do radionekrozy, może być trudne. W sytuacjach wątpliwych leczeniem z wyboru powinna być resekcja zmiany, gdyż poza wskazaniami onkologicznymi, usunięcie martwych tkanek ma znaczenie przeciwozrostkowe.

### Przerzuty w oponach mózgowo-rdzeniowych

Rokowanie w tej grupie chorych jest złe, przeżycie zwykle nie przekracza kilku tygodni. Dane dotyczące skuteczności nowoczesnego leczenia systemowego w przypadku zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych są ograniczone i brakuje standardów postępowania popartych dowodami naukowymi. Wyniki opublikowanych niedawno analiz retrospektywnych wskazują, iż terapia ukierunkowana molekularnie i immunoterapia mogą poprawiać rokowanie u tych chorych [54, 55]. Prowadzone jest aktualnie badanie kliniczne I fazy (NCT03025256) z zastosowaniem niwolumabu – systemowo i dokałowo – u chorych z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych.

Dane dotyczące zastosowania systemowego IL-2 są zachęcające, wskaźniki przeżyć 1-, 2- i 5-letnich w grupie 43 chorych wyniosły odpowiednio 36%, 26% i 13%. Jednak w związku z nasiloną toksycznością IL-2 postępowanie to nie jest uznawane za standardowe [56].

Radioterapia w postaci WBRT z objęciem opon aż do poziomu C2 ma charakter leczenia paliatywnego i powinna być stosowana wyłącznie w wybranej grupie chorych (dobry stan ogólny, aktywne leczenie systemowe).

### Podsumowanie

Podstawową i obowiązującą zasadą w sytuacji stwierdzenia przerzutów czerniaka w mózgowiu powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów,

w skład których wchodzi przynajmniej: neurochirurg, radioterapeuta i onkolog kliniczny mający doświadczenie w leczeniu czerniaka i przerzutów czerniaka w OUN. Nie określono dotąd czynników predykcyjnych wystąpienia przerzutów w OUN u chorych na czerniaki. Stwierdzenie zmian w mózgowiu wiąże się ze złym rokowaniem, przerzuty te są przyczyną zgonu u 20–50% chorych, a objawowe guzy stanowią bezpośrednią przyczynę zgonu u około 90% chorych. Dane historyczne wskazywały na medianę przeżycia całkowitego po stwierdzeniu przerzutu w mózgowiu z granicami 5–7 miesięcy. Obecnie coraz częściej przerzuty w mózgowiu są wykrywane na etapie bezobjawowym przy zastosowaniu rutynowego obrazowania mózgowia podczas kontroli lub kwalifikacji chorego do leczenia systemowego.

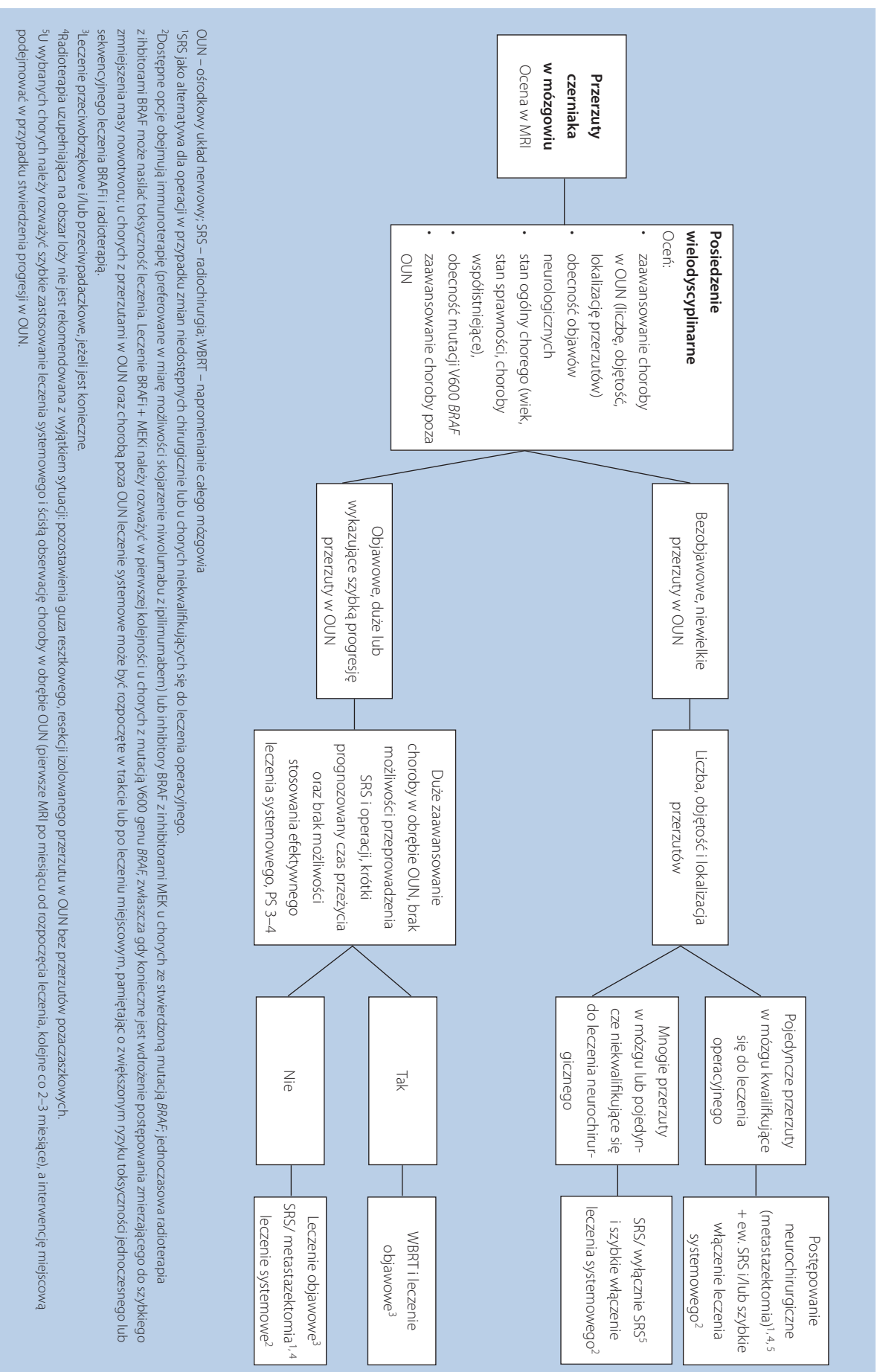
Leczenie czerniaka z przerzutami w OUN obejmuje, w zależności od sytuacji klinicznej, leczenie miejscowe i/lub leczenie systemowe oraz leczenie objawowe. Podstawową rolę w leczeniu miejscowym się zajmują obecnie zaawansowane techniki SRS. W ostatnich 5 latach w Europie zarejestrowano 10 nowych leków do terapii zaawansowanego czerniaka. Dzięki wprowadzeniu nowoczesnego leczenia systemowego mediana OS, na podstawie danych z badań klinicznych, wynosi obecnie około 2 lata. W sytuacji dostępności terapii dwulekowej anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) oraz dobrej sprawności chorego jest to postępowanie z wyboru przy bezobjawowych przerzutach czerniaka w mózgowiu, zaś w przypadku obecności mutacji *BRAF* i bezobjawowych przerzutów leczenie systemowe BRAFi i MEKi może stanowić wyjściową formę leczenia. W każdym przypadku stwierdzenia przerzutów czerniaka w mózgowiu niezbędna jest indywidualna wielospecjalistyczna ocena chorego z udziałem neurochirurga, radioterapeuty i onkologa klinicznego. Podsumowanie postępowania u chorych na czerniaka z przerzutami w obrębie OUN przedstawiono na rycinie 2.

**Konflikt interesów:** Piotr Rutkowski – otrzymał honoraria za wykłady i Advisory Board od Novartis, BMS, MSD, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Blueprint Medicines.

### Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

Otrzymało i przyjęło do druku: 18 lipca 2019 r.



**Rycina 2.** Algorytm postępowania w przypadku chorych na czerniaka z przerzutami w OUN

## Piśmiennictwo

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR i wsp. Melanoma of the skin. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth Edition. Springer 2017.
2. Long GV, Trefzer U, Davies MA i wsp. Dabrafenib in patients with Val-600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 1087–1095.
3. Ramakrishna N, Margolin KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma; local therapies for central nervous system metastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013; 399–403.
4. Davies MA, Liu P, McIntyre S i wsp. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011; 117: 1687–1696.
5. Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13: 241–258.
6. NCCN Guidelines. Melanoma version 3.2018.
7. Tawbi HA, Boutros C, Kok D i wsp. New era in the management of melanoma brain metastases. *ASCO Educational Book*. 2018; 741–750.
8. Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE i wsp. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*. 2011; 117: 1711–1720.
9. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M i wsp. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. *Int J Cancer*. 2015; 136: 2453–2457.
10. Samlowski WE, Moon J, Witter M i wsp. High frequency of brain metastases after adjuvant therapy for high-risk melanoma. *Cancer Med*. 2017; 6: 2576–2585.
11. Salvati M, Cervoni L, Caruso R i wsp. Solitary cerebral metastasis from melanoma: value of the "en bloc" resection. *Clin Neurol Neurosurg*. 1996; 98: 12–14.
12. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013; 4: S209–219.
13. Premkumar A, Marincola F, Taubenberger J i wsp. Metastatic melanoma: correlation of MRI characteristics and histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 1996; 6: 190–194.
14. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012; 14: 48–54.
15. Gaspar L, Scott C, Rotman M i wsp. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37: 745–751.
16. Sperduto PW, Kased N, Roberge D i wsp. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 419–425.
17. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE i wsp. Postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity for large brain metastases: clinical outcomes, predictors of intracranial failure, and implications for optimal patient selection. *Neurosurgery*. 2015; 76: 150–156; discussion 156–157; quiz 157.
18. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC i wsp. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84: 336–342.
19. Minniti G, Paolini S, D'Andrea G i wsp. Outcomes of postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity versus stereotactic radiosurgery alone for melanoma brain metastases. *J Neurooncol*. 2017; 132: 455–462.
20. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC i wsp. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42: 581–589.
21. Yu C, Chen JC, Apuzzo ML i wsp. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52: 1277–1287.
22. Salvetti DJ, Nagaraja TG, McNeill IT i wsp. Gamma knife surgery for the treatment of 5 to 15 metastases to the brain: clinical article. *J Neurosurg*. 2013; 118: 1250–1257.
23. Rava P, Leonard K, Sioshansi S i wsp. Survival among patients with 10 or more brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2013; 119: 457–462.
24. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T i wsp. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 387–395.
25. Skeie BS, Skeie GO, Enger PO. Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival. *World Neurosurg*. 2011; 75: 684–691; discussion 598–603.
26. Hunter GK, Suh JH, Reuther AM i wsp. Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83: 1394–1398.
27. Li J, Bentzen SM, Li J i wsp. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 64–70.
28. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J i wsp. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 1311–1318.
29. Sloat S, Chen YA, Zhao X i wsp. Improved survival of patients with melanoma brain metastases in the era of targeted BRAF and immune checkpoint therapies. *Cancer*. 2018; 124: 297–305.
30. McArthur GA, Maio M, Arance A i wsp. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol*. 2017; 28: 634–641.
31. Dummer R, Goldinger SM, Turtchi CP i wsp. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 611–621.
32. Davies MA, Saiag P, Robert C i wsp. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 863–873.
33. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D i wsp. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017; 28: 1631–1639.
34. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H i wsp. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 444–451.
35. Robert C, Karaszewska B, Schachter J i wsp. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl 6): 552–87 (abstr LBA40).
36. Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S i wsp. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. *PLoS One*. 2007; 2: e236.
37. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB i wsp. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 95: 632–646.
38. Ly D, Bagshaw HP, Anker CJ i wsp. Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment. *J Neurosurg*. 2015; 123: 395–401.
39. Rompoti N, Schilling B, Livingstone E i wsp. Combination of BRAF inhibitors and brain radiotherapy in patients with metastatic melanoma shows minimal acute toxicity. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3844–3845.
40. Hecht M, Zimmer L, Loquai C i wsp. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol*. 2015; 26: 1238–1244.
41. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O i wsp. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 459–465.
42. Long GV, Atkinson V, Lo S i wsp. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 672–681.
43. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P i wsp. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. *Ann Oncol*. 2015; 26: 798–803.
44. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A i wsp. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 976–983.
45. Tawbi HA, Forsyth PAJ, Algazie AP i wsp. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 15): abstr 9507. 3. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazu A, in. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018; 379: 722–730.
46. Park SS, Dong H, Liu X i wsp. PD-1 restrains radiotherapy – induced abscopal effect. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3: 610–619.
47. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y i wsp. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol*. 2016; 27: 434–441.

48. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M i wsp. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017; 53: 25–37.
49. ClinicalTrials.gov. Study of the anti-PD-1 antibody nivolumab in combination with dabrafenib and/or trametinib in patients with BRAF or NRAS-mutated metastatic melanoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02910700>.
50. Samlowski WE, Watson GA, Wang M i wsp. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer.* 2007; 109: 1855–1862.
51. Noel G, Proudhon MA, Valery CA i wsp. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol.* 2001; 60: 61–67.
52. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA i wsp. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer.* 2008; 113: 2198–2204.
53. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME i wsp. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96: 85–96.
54. Geukes Foppen MH, Brandsma D, Blank CU i wsp. Targeted treatment and immunotherapy in leptomeningeal metastases from melanoma. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1138–1142.
55. Smalley KS, Fedorenko IV, Kenchappa RS i wsp. Managing leptomeningeal melanoma metastases in the era of immune and targeted therapy. *Int J Cancer.* 2016; 139: 1195–1201.
56. Glitza IC, Rohlf M, Guha-Thakurta N i wsp. Retrospective review of metastatic melanoma patients with leptomeningeal disease treated with intrathecal interleukin-2. *ESMO Open.* 2018; 3 (1): e000283.