

Joanna Placzke, Anna M. Czarnecka, Andrzej Pieńkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie pembrolizumabem w pierwszej linii w uogólnionym czerniaku z wykrytą mutacją w kodonie V600 genu *BRAF* oraz z izolowaną progresją choroby w mózgu

Pembrolizumab in the first line treatment of generalized melanoma with detected mutation in codon V600 of the *BRAF* gene and with isolated progression in the brain

Adres do korespondencji:

Lek. Joanna Placzke
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Klinika Nowotworów Tkanek
Miękkich Kości i Czerniaków
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel. 22 643 20 27
e-mail: joanna.placzke@coi.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0066
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Nowe terapie stosowane w leczeniu chorych na czerniaka wydłużyły czas przeżycia chorych i wpłynęły na poprawę jakości ich życia. Przedstawiono przypadek chorej, u której w wykonanym rezonansie magnetycznym potwierdzono obecność pojedynczego ogniska przerzutowego czerniaka w prawym płacie czołowym w przebiegu leczenia pembrolizumabem i utrzymującej się odpowiedzi na leczenie we wcześniej zajętych chorobą narządach. Równoległe z radioterapią stereotaktyczną pacjentka otrzymywała pembrolizumab, który następnie kontynuowano. Terapia anti-PD-1 trwa obecnie 18 miesięcy, bez istotnych działań niepożądanych, z bardzo dobrą tolerancją. Kontrolne badania obrazowe potwierdzają utrzymującą się odpowiedź na leczenie we wszystkich narządach.

Słowa kluczowe: czerniak, choroba uogólniona, progresja w mózgu, pembrolizumab

ABSTRACT

New therapies used in the treatment of melanoma patients prolong patients' survival and improve quality of their life. Presented is the case of the patient, who during treatment with pembrolizumab has experienced isolated progression in the brain with a single metastatic melanoma metastasis in the right frontal lobe, confirmed in the magnetic resonance imaging. In parallel with stereotactic radiotherapy the patient was continuing pembrolizumab. Anti-PD-1 therapy is still continued, lasts for 18 months for now, with no significant adverse effects, with very good tolerability. Control imaging scans confirm the persistent response to the treatment in all organs.

Key words: melanoma, generalized disease, progression in the brain, pembrolizumab

Wstęp

Nowe terapie stosowane w leczeniu chorych na czerniaka wydłużyły czas przeżycia chorych i wpłynęły na poprawę jakości ich życia.

Przedstawiono przypadek chorej, u której potwierdzono obecność pojedynczego ogniska przerzutowego czerniaka w prawym płacie czołowym. Równoległe z radioterapią stereotaktyczną pacjentka otrzymywała pembrolizumab. Kontrolne badania obrazowe po-

twierdzą utrzymującą się odpowiedź na leczenie we wszystkich narządach.

Opis przypadku

Kobieta (ur. w 1944 r.) w dniu 20 kwietnia 2009 roku została skierowana przez specjalistów ginekologów z Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie na konsultację do Kliniki

Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków z powodu mnogich zmian barwnikowych na skórze okolicy wżgórka łonowego. Klinicznie wysunięto podejrzenie czerniaka; w badaniu przedmiotowym ciemno zabarwiony guzek skóry, owrzodziały średnicy około 2 cm z czterema zmianami satelitarnymi wielkości do 2 cm. Klinicznie okoliczne (pachwinowe) węzły chłonne niewyczuwalne. Choroby współistniejące: łuszczyca, postać skórna leczona miejscowo. Wykonano badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości.

Pacjentka została zakwalifikowana do operacji w dniu 15 maja 2009 roku; wykonano wycięcie zmiany z marginesem bocznym 0,3 cm; głębokim na 1 cm. W badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka: *melanoma nodulare invasivum exulcerans cutis*, Clark III, Breslow 2 mm, *metastases intracutaneales multifocales melanomatis*; obecne angioinwazja i odczyn limfocytarny, bez cech regresji. W badaniach krwi bez odchyień od normy; aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w normie.

Zaawansowanie choroby według obecnie obowiązującej klasyfikacji (8. edycja wg *American Joint Committee on Cancer*) pT2bN1c = IIIB (ze względu na mnogie guzki satelitarne).

Zgodnie z obowiązującymi w 2009 roku standardami zalecono dalszą obserwację.

We wrześniu 2009 roku pacjentka zgłosiła się do chirurga w celu wycięcia guzka średnicy 0,5 cm skóry okolicy lewej piersiowej. W dniu 17 września 2009 roku w znieczuleniu miejscowym wycięto zmianę.

W badaniu histopatologicznym stwierdzono: „*infiltratio neoplastica cutis et telae subcutaneae – melanoma*, naciek czerniaka z komórek epiteloidalnych, obraz przemawia za przerzutem”. Zalecono dalszą obserwację.

W dniu 10 października 2009 roku u chorej stwierdzono mnogi rozsiew czerniaka w skórze tułowia i ściany klatki piersiowej. Z odchyień w badaniach dodatkowych chora miała podwyższoną aktywność LDH we krwi do 395 U/l (przy normie do 210), w tomografii komputerowej (TK) głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z dnia 20 października 2009 roku uwidoczniiono: powiększoną tarczycę, podejrzany węzeł chłonny przytchawiczy górny prawy, w śledzionie ognisko niejednoznaczne [w badaniu ultrasonograficznym (USG) zdiagnozowano torbiel], obecność licznych drobnych guzków położonych w tkance tłuszczowej tułowia (do 5–7 mm). Bez innych zmian patologicznych.

Ze względu na mnogi, nieoperacyjny rozsiew czerniaka do skóry tułowia chorą zakwalifikowano do chemioterapii. Leczenie rozpoczęto w dniu 24 listopada 2009 roku według schematu CVB (winblastyna 5 mg, cisplatyna 20 mg, dakarbazyna 200 mg, lomustyna 1 tabl. 40 mg, w dniach 1., 8., 16.; q28) (opóźnienie z przyczyn osobistych pacjentki). Już po 3 tygodniach obserwowano

spadek aktywności LDH do 219 U/l, stabilizację zmian skórnych. W kolejnym tygodniu stężenie LDH osiągnęło wartość w granicach normy i obserwowano regresję zmian skórnych. Obraz kontrolnego badania TK z dnia 15 lutego 2010 roku wskazywał na stabilizację choroby (SD, *stable disease*).

Kontynuowano chemioterapię terminowo z dobrą tolerancją leczenia do 8 kursów. Leczenie zakończono 22 czerwca 2010 roku, uzyskując SD w TK, a klinicznie regresję zmian skórnych — pozostały jedynie przebarwienia skóry w miejscu uprzednio obserwowanych przerzutów. LDH w granicach normy.

Chora pozostała pod obserwacją do 22 stycznia 2013 roku, kiedy pojawił się guzek na palcu środkowym (III) prawej dłoni. Z powodów osobistych pacjentki zmiana ta została zoperowana dopiero 26 kwietnia 2013 roku. W badaniu histopatologicznym stwierdzono przerzut czerniaka: „*melanoma metastaticum, excisio completa*, ognisko średnicy 5 mm, komórki epiteloidalne, zator w naczyniu limfatycznym”.

Ze względu na prawie 3-letni czas do zlokalizowanego w skórze pojedynczego nawrotu chorą ponownie zakwalifikowano do obserwacji.

W dniu 2 grudnia 2014 roku pacjentka zgłosiła się z podejrzaną zmianą lewej dłoni z przebarwieniem skóry. W badaniach obrazowych (USG, TK) nie stwierdzono poza tym rozsiewu choroby. Zmianę wycięto 9 stycznia 2015 roku. Badanie histopatologiczne potwierdziło łagodny charakter zmiany: „Naczyniak jamisty skóry z obecnością skrzepliny w okresie organizacji. Utkania czerniaka nie stwierdzono”. Zmianę usunięto w całości.

Chora pozostawała pod obserwacją do listopada 2015 roku, kiedy to stwierdzono ponowny nawrót choroby w skórze lewej dłoni — pojedynczy guzek; wynik badania histopatologicznego: „*metastasis melanomatis maligni* — przerzut *in transit* czerniaka do tkanki podskórnej o największym wymiarze 1,3 cm, usunięty w całości”. Zalecono dalszą obserwację, która trwała do dnia wykonania kontrolnego badania tomograficznego, to jest 21 czerwca 2016 roku. W płucach uwidoczniiono pojedyncze guzki o wielkości poniżej 5 mm. Zdecydowano o dalszej wczesnej kontroli, lecz z powodów osobistych chora nie mogła udać się na kontrolne badanie TK wcześniej niż 18 stycznia 2017 roku. Obraz tomograficzny potwierdził progresję zmian guzkowych w płucach; liczne obustronne do 7 mm, owalne guzki, pozostałe narządy jak poprzednio — bez zmian.

W styczniu 2017 roku zlecono oznaczenie mutacji *BRAF V600* i wykryto mutację w kodonie V600 *BRAF* w badanym materiale (test Cobas).

Chora, ponownie z przyczyn osobistych, nie mogła poddać się od razu leczeniu. Zgłosiła się na kontrolę w marcu 2017 roku. W wykonanej wówczas kontrolnej TK zaobserwowano zmianę węzłową lewym w dole pachowym 22 × 14 mm, zmianę miękkotkankową/wę-

złową prawdopodobnie przedtchawiczo 15 × 11 mm, guzki w płucach obustronnie do 6 mm, aktywność LDH utrzymywała się w normie. Choroby współistniejące: łuszczyca skóry leczona miejscowo.

Chorą zakwalifikowano do immunoterapii inhibitorem PD-1 — pembrolizumabem. Pierwszą dawkę leku podano 6 kwietnia 2017 roku (przebieg bez powikłań). Aktywność LDH była prawidłowa.

W kontrolnym badaniu TK wykonanym 27 czerwca 2017 roku stwierdzono regresję zmiany węzłowej w pasze do normy, guzek w okolicy przedtchawiczej nieznacznie większy, nie spełniał kryterium progresji według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST v. 1.1); zniknęły guzki w płucach. Aktywność LDH mieściła się w granicach normy. Stwierdzono obniżone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) 0,128; stężenie fT4 było w normie. Kontynuowano leczenie pembrolizumabem bez innych powikłań z dobrą tolerancją. Kolejny kontrolny pomiar TSH w lipcu 2017 roku świadczył o konwersji do niedoczynności tarczycy (TSH 7,98 przy fT4 utrzymującym się w granicach normy — 6. kurs pembrolizumabu). Ze względu na dalszy wzrost stężenia TSH w sierpniu 2017 roku do 16,39 $\mu\text{U}/\text{ML}$ (fT4 w normie) przy 7. wlewie leku wdrożono L-tyroksynę w dawce 25 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Po zwiększeniu dawki do 50 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ w listopadzie 2017 roku osiągnięto normalizację stężenia TSH (11. kurs pembrolizumabu).

W kontrolnym badaniu TK z września 2017 roku stwierdzono SD w porównaniu z badaniem poprzednim (guzek/węzeł chłonny przedtchawiczy stabilny), natomiast kontrolne badanie TK z 12 grudnia 2017 roku wskazało na podejrzenie małego przerzutu w płacie czołowym prawym w mózgu (3 × 3 mm) przy jednoczesnej znacznej regresji guzka przytchawiczego i utrzymującej się remisji guzków w płucach. Stężenia LDH i TSH utrzymywały się w granicach normy.

Przy ponownej ocenie skuteczności leczenia w badaniu TK wykonanym 12 marca 2018 roku stwierdzono progresję choroby w mózgu — w prawym płacie czołowym zmiana przerzutowa 13 × 11 mm z niewielkim obszarem obrzęku; bez innych zmian przerzutowych w mózgowiu, jednocześnie opisano dalszą regresję guzka przytchawiczego. Stężenia LDH, TSH nadal utrzymywały się w granicach normy.

Przed zakwalifikowaniem chorej do radioterapii stereotaktycznej (SRT, *stereotactic radiotherapy*) w kwietniu 2018 roku wykonano rezonans magnetyczny (MR) mózgu, który potwierdził obecność pojedynczego ogniska przerzutowego w prawym płacie czołowym (17 × 16 × 15 mm) z niewielkim obrzękiem wokół. Następnie zastosowano stereotaktyczne napromienianie ogniska w prawej okolicy czołowej z użyciem GammaKnife w dawce całkowitej 20 Gy w dniu 26 kwietnia 2018 roku.

Równolegle podawano pembrolizumab w dawkach należnych zgodnie ze schematem co 3 tygodnie ze

względem na utrzymującą się dobrą odpowiedź na leczenie w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, potwierdzaną w kontrolnych badaniach TK.

Według zaleceń radioterapeutów kontrolne badanie MR mózgu wykonano w dniu 23 lipca 2018 roku — obserwowana zmiana uległa znacznej regresji 9 × 8 × 7,5 mm; ulega niejednorodnemu, głównie obwodowemu, wzmocnieniu kontrastowemu, bez cech towarzyszącego obrzęku.

W kontrolnym badaniu TK mózgu, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy we wrześniu potwierdzono regresję napromienianej zmiany w mózgowiu i stabilny obraz pozostałych narządów — bez zmian guzkowych i węzłowych. Stężenie LDH i TSH utrzymują się w granicach normy. Pacjentka kontynuuje substytucję hormonalną L-tyroksyną obecnie w dawce 75 $\mu\text{g}/\text{d.}$, ze względu na ponowny wzrost stężenia TSH w czerwcu i lipcu bieżącego roku.

Chora nadal jest leczona pembrolizumabem w rytmie co 3 tygodnie, obecnie w dawce ustalonej (200 mg co 21 dni wg obowiązującej Charakterystyki Produktu Leczniczego), bez istotnych działań niepożądanych, z bardzo dobrą tolerancją. Leczenie trwa obecnie 18 miesięcy. Eutyreoza podtrzymywana substytucją hormonalną utrzymuje się. Kontrolne badania obrazowe potwierdzają utrzymującą się odpowiedź na leczenie we wszystkich narządach.

Dyskusja

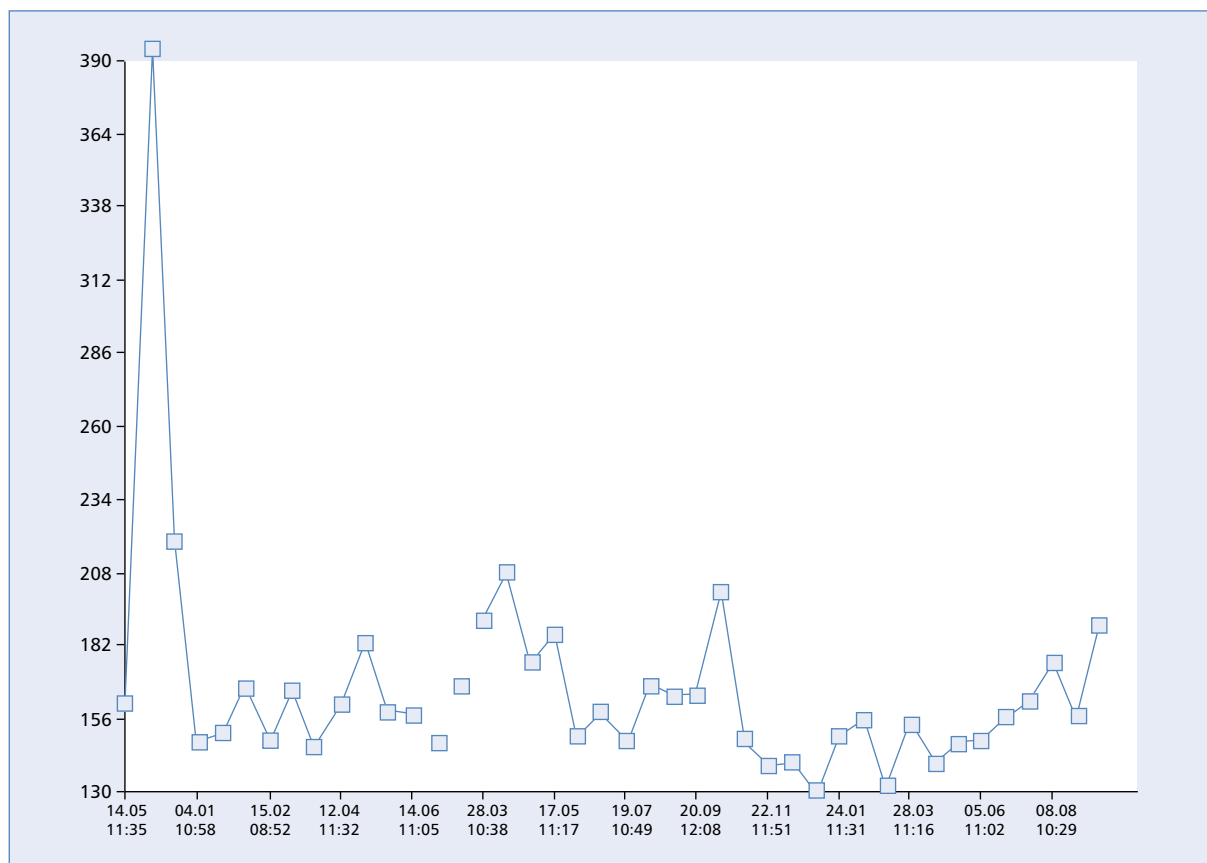
Opisany przypadek dotyczy miejscowo zaawansowanego czerniaka w stopniu IIIB (wg 8. edycji AJCC), w którym to po radykalnym leczeniu chirurgicznym u około 60% chorych dochodzi do nawrotu choroby w ciągu 5 lat, a u 15%, najczęściej w ciągu pierwszych 3 lat od leczenia chirurgicznego, dochodzi do uogólnienia choroby do mózgu [1, 2].

Obserwowane w tym przypadku przy rozsiewie w 2009 roku wysokie stężenia LDH we krwi (ryc. 1) sugerują złe rokowanie i stanowią czynnik prognostyczny wystąpienia przerzutów do mózgu [3].

Z kolei niska aktywność LDH w momencie rozpoznania przerzutów czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest korzystnym czynnikiem prognostycznym w połączeniu z późnym pojawieniem się rozsiewu do mózgu i brakiem współistniejących innych przerzutów odległych [4].

U przedstawianej pacjentki przerzut do mózgu miał miejsce dopiero po 9 latach, został wykryty w trakcie stosowania immunoterapii, po około roku leczenia pembrolizumabem, gdy osiągnięto prawie całkowitą odpowiedź na leczenie anty PD-1 w obserwowanych innych przerzutach odległych.

W opisanym przypadku osiągnięto typowy czas do uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie



Rycina 1. Zmiany aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w przebiegu leczenia od maja 2017 roku do września 2018 roku

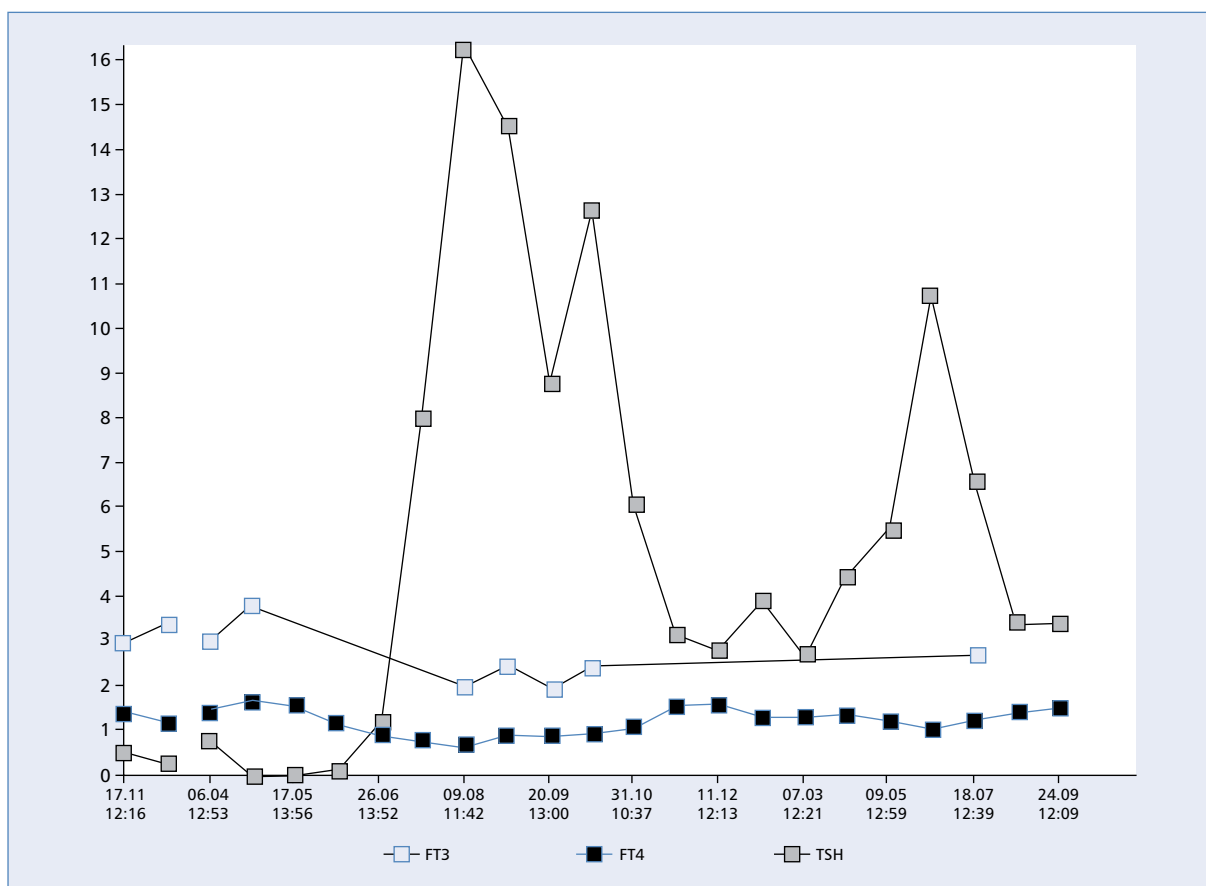
pembrolizumabem; według doniesień literaturowych mediana czasu rozpoczęcia działania pembrolizumabu to 10 tygodni [5].

Ostatnie doniesienia na temat skuteczności pembrolizumabu w leczeniu czerniaka zostały przedstawione na corocznym zjeździe *American Society of Clinical Oncology* 2018. Potwierdzono istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) dla grupy leczonych pembrolizumabem (2-letni PFS osiągnęło 28%) wobec grupy leczonych ipilimumabem (2-letni PFS osiągnęło 14%) z obniżeniem ryzyka nawrotu na poziomie 39% [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,61; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,50–0,75]. Potwierdzono istotne wydłużenie 4-letniego całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych otrzymujących pembrolizumab (4-letni OS osiągnęło 41,7%) wobec grupy leczonych ipilimumabem (4-letni OS osiągnęło 34,1%) z obniżeniem ryzyka zgonu na poziomie 27% (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,89). Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla pembrolizumabu to 42% (wobec 17% dla ipilimumabu). Odsetek całkowitych odpowiedzi w grupie leczonych pembrolizumabem wyniósł 14% (vs. 3% dla ipilimumabu) [6].

Jako powikłanie endokrynologiczne immunoterapii w opisanym przypadku ujawniły się zaburzenia funkcji tarczycy. Początkowo w postaci nadczynności, która następnie rozwinęła się w niedoczynność (ryc. 2). Według badań mediana czasu obserwacji do rozwinięcia tyreotoksykozy, która przechodzi w niedoczynność tarczycy, to 3 tygodnie (zakres 3–21) i opisywany przypadek koreluje z danymi przedstawionymi w tych doniesieniach literaturowych [7].

Niedoczynność tarczycy podczas leczenia pembrolizumabem może rozwinąć się już około 10. tygodnia leczenia, a najczęściej pojawia się między 25. a 35. tygodniem leczenia [8].

W zaawansowanym czerniaku ryzyko pojawienia się przerzutów do mózgu zwiększa się z czasem trwania choroby. U 20–30% chorych leczonych chemioterapią z powodu rozsiewu czerniaka dochodzi do wykrycia rozsiewu do mózgu w ciągu roku, a u 30–40% — w ciągu 3 lat [9]. Historycznie chorzy na czerniaka z rozpoznanymi przerzutami do mózgu należeli do grupy o bardzo złym rokowaniu z medianą przeżycia od 3 do 4 miesięcy i maksymalnie 19-procentowymi przeżyciami rocznymi [10]. Chorzy z rozpoznanymi większymi, objawowymi



Rycina 2. Zmiany stężenia hormonów: tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), wolnej trójjodotyroniny (ft3) i wolnej tyroksyny (ft4) w przebiegu leczenia od listopada 2009 roku, a następnie od kwietnia 2017 roku do września 2018 roku

przerzutami do mózgu mają gorsze rokowanie i większe ryzyko szybko pogarszającego się stanu ogólnego. Objawowi chorzy w chwili rozpoznania rozsiewu do OUN często nie odzyskują całkowitej sprawności po zastosowanym leczeniu [11]. Obserwacja ta daje podstawy do propagowania wczesnego wykrywania i rozpoczynania leczenia u chorych bezobjawowych. Z drugiej strony brak danych na to, że regularne badania przesiewowe i wczesne wykrywanie przerzutów do OUN wpływają na OS [12].

Leczenie systemowe; immunologiczne przeciwciałami i celowane inhibitorem kinaz istotnie poprawiły rokowanie chorych leczonych z powodu uogólnionego czerniaka i są obecnie nieodłącznym elementem leczenia chorych zarówno z, jak i bez przerzutów do OUN. Obecnie, dzięki nowoczesnym terapiom, mózg jako miejsce przerzutowania może być traktowany jak jedno z wielu innych lokalizacji. Wyniki badania populacyjnego poddającego analizie ponad 1100 chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu poddanych radioterapii wykazały istotną poprawę OS w grupie chorych leczonych immunoterapią wobec nieleczonych (11,1 miesiąca w porównaniu do 6,2 miesiąca) [13]. Inne badania sugerują

mniejszą częstość pojawiania się przerzutów do mózgu u chorych poddanych immunoterapii [14].

Obecnie stosowane leczenie inhibitorami punktów kontrolnych anty-PD-1 oraz celowane skierowane na kinazy tyrozynowe pozwala kontrolować chorobę przerzutową w różnych organach, w tym w mózgu [15], a w tej ostatniej lokalizacji zwłaszcza w skojarzeniu z SRT [16–18].

W jednośrodkowym otwartym badaniu II fazy 18 pacjentów z przerzutami czerniaka w mózgu leczono pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie. Wszyscy chorzy mieli jedną lub więcej zmian przerzutowych w mózgu, które pojawiły się w przebiegu lub po zakończeniu poprzedniej terapii. Przerzuty w OUN nie były wcześniej leczone. Pacjenci byli bezobjawowi, nie wymagali stosowania glikokortykosteroidów. Po zastosowaniu leczenia pembrolizumabem w monoterapii u 22% chorych uzyskano odpowiedź częściową, która okazała się długotrwała. Osiągnięto u nich odpowiedź minimum 10-miesięczną — do czasu przeprowadzenia analizy.

W kolejnej analizie serii 179 przypadków chorych leczonych za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej

(SRS, *stereotactic radiosurgery*), a następnie immunoterapią anty-PD-1 lub lekami ukierunkowanymi molekularnie — inhibitorami kinaz tyrozynowych, pozwoliło osiągnąć 11-miesięczną medianę przeżycia oraz odsetek przeżyć rocznych i 2-letnich na poziomie, odpowiednio, 50% i 27% [16].

W opisanym przypadku, zgodnie z obowiązującymi wskazaniami, u pacjentki nie zastosowano uzupełniającego napromieniania całego mózgu. Pomimo potencjalnych korzyści z zastosowania napromieniania całego mózgu (WBRT, *whole brain radiotherapy*) — to jest lepszej kontroli lokoregionalnej, zmniejszonego ryzyka pojawienia się kolejnych przerzutów w mózgu, zmniejszonego ryzyka wdrożenia leczenia ratunkowego) — koszty zastosowania WBRT są bardzo wysokie, biorąc pod uwagę trwałe i postępujące ubytki kognitywne oraz brak korzyści w zakresie OS chorych po zastosowaniu WBRT. Lekarze specjaliści zajmujący się leczeniem chorych na czerniaki odchodzą od stosowania napromieniania całego mózgu jako leczenia uzupełniającego w stosunku do SRS, gdyż około 50% chorych z 1–5 przerzutami w mózgu ma dobrze kontrolowaną chorobę jedynie po zastosowaniu SRS [19]. Dodatkowo obserwowane długoletnie przeżycia pacjentów leczonych immunoterapią lub za pomocą inhibitorów kinaz oraz skuteczność tego rodzaju leczenia wobec przerzutów w OUN wymagają minimalizowania długofalowych skutków ubocznych radioterapii wpływających na jakość życia.

U chorego na czerniaka z wykrytą mutacją w kodonie V600 genu *BRAF*, w przypadku niedużej dynamiki choroby przerzutowej, gdzie nie ma konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi na stosowane leczenie ze względu na pogarszający się stan pacjenta, rozpoczęcie leczenia od inhibitorów PD-1 jest uzasadnione ze względu na porównywalne wyniki stosowania tego leczenia w pierwszej linii wobec terapii inhibitorami *BRAF/MEK*, korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji tego leczenia oraz dłużej utrzymującą się odpowiedź na leczenie anty-PD-1 [20].

Piśmiennictwo

- Svedman F.C., Pillas D., Taylor A., Kaur M., Linder R., Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature. *Clin. Epidemiol.* 2016; 8: 109–122.
- Samłowski W.E., Moon J., Witter M. i wsp. High frequency of brain metastases after adjuvant therapy for high-risk melanoma. *Cancer Med.* 2017; 6: 2576.
- Bedikian A.Y., Wei C., Detry M. i wsp. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011; 34: 603.
- Staudt M., Lasithiotakis K., Leiter U. i wsp. Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 1213.
- Robert C., Joshua A.M., Kefford R. i wsp. Association of immune-related thyroid disorders with pembrolizumab (pembro, MK-3475) in patients (pts) with advanced melanoma treated in KEYNOTE-001. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl. 15): 9050a.
- Long G.V., Schachter J., Ribas A. i wsp. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. American Society of Clinical Oncology 2018 Annual Meeting. Presented Monday, June 4, 2018. Abstract 9503.
- de Filette J., Jansen Y., Schreuer M. i wsp. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 2016; 101: 4431–4439.
- González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *The Oncologist* 2016; 21: 804–816.
- Chiarion-Sileni V., Guida M., Ridolfi L. i wsp.; Italian Melanoma Inter-group (IMI). Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. *Br. J. Cancer* 2011; 104: 1816–1821.
- Sampson J.H., Carter J.H. Jr, Friedman A.H., Seigler H.F. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J. Neurosurg.* 1998; 88: 11.
- Fife K.M., Colman M.H., Stevens G.N. i wsp. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1293.
- Raizer J.J., Hwu W.J., Panageas K.S. i wsp. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 199.
- Gabani P., Fischer-Valuck B.W., Johanns T.M. i wsp. Stereotactic radiosurgery and immunotherapy in melanoma brain metastases: Patterns of care and treatment outcomes. *Radiother. Oncol.* 2018; 128: 266.
- Acharya S., Mahmood M., Mullen D. i wsp. Distant intracranial failure in melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery in the era of immunotherapy and targeted agents. *Adv. Radiat. Oncol.* 2017; 2: 572.
- Goldberg S.B., Gettinger S.N., 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.
- Gaudy-Marqueste C., Dussouil A.S., Carron R. i wsp. Survival of melanoma patients treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur. J. Cancer* 2017; 84: 44.
- Sloot S., Chen Y.A., 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.
- Choong E.S., Lo S., Drummond M. i wsp. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur. J. Cancer* 2017; 75: 169.
- Samłowski W.E., Watson G.A., Wang M. i wsp. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007; 109: 1855.
- Devji T., Levine O., Neupane B., Beyene J., Xie F. Systemic therapy for previously untreated advanced *BRAF*-mutated melanoma. A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 366–373. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4877.