VIA MEDICA

PRACA PRZEGLĄDOWA

Piotr Rutkowski, Dorota Kiprian, Monika Dudzisz-Śledź, Tomasz Świtaj, Radosław Michalik, Mateusz Spałek, Katarzyna Kozak, Tomasz Mandat

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Postępowanie w przerzutach czerniaka do mózgowia

Management of brain metastases in melanoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:
Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M et al. Management of brain metastases in melanoma. Oncol Clin Pract. 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0031.
Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Monika Dudzisz-Śledź
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Rentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: 22 546 20 31
e-mail: monika.dudzisz-sledz@coi.pl

STRESZCZENIE

Czerniak stanowi trzeci po raku piersi i płuca nowotwór złośliwy pod względem częstości występowania przerzutów do mózgowia. Aktualnie coraz częściej przerzuty do mózgowia diagnozuje się na etapie bezobjawowym, w badaniach obrazowych wykonywanych w ramach kontroli lub kwalifikacji chorego do leczenia systemowego. Leczenie chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia stanowi jedno z największych wyzwań w opiece nad chorym na czerniaka w stadium zaawansowanym. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wielospecjalistycznych wskazówek co do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie chorych. Leczenie chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia obejmuje w zależności od sytuacji klinicznej leczenie miejscowe i/lub leczenie systemowe oraz leczenie objawowe. Decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane w zespołach, w skład których powinni wchodzić co najmniej onkolog kliniczny, neurochirurg i radioterapeuta.

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty do mózgowia, immunoterapia, neurochirurgia, radioterapia, terapia celowana

ABSTRACT

Melanoma is the third malignant cancer after breast and lung cancer in terms of the incidence of brain metastases. Currently, brain metastases are diagnosed in asymptomatic patients using radiological examinations as a part of the follow-up or qualification for systemic treatment. Treatment of melanoma patients with brain metastases is currently one of the biggest challenges. The aim of this paper is to provide a multidisciplinary guide to diagnostic and therapeutic management of this group of patients. Treatment of melanoma patients with brain metastases includes local treatment and/or systemic therapy as well as symptomatic treatment depending on the clinical situation. Therapeutic decisions should be made in teams, which should include at least a clinical oncologist, neurosurgeon and radiation oncologist.

Key words: melanoma, brain metastases, immunotherapy, neurosurgery, radiotherapy, targeted therapy

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450–1646

Wstęp

Czerniak stanowi trzeci po raku piersi i płuca nowotwór złośliwy pod względem częstości występowania przerzutów do mózgowia. Szacuje się, że w przebiegu zaawansowanego czerniaka u około 50–60% chorych dojdzie do rozsiewu choroby do mózgowia (w tym u około 75% będą to przerzuty mnogie, często wyjściowo bezobjawowe). W chwili rozpoznania czerniaka u 7% chorych stwierdza się obecność przerzutu do mózgowia. U 3% osób z rozpoznanym ogniskiem czerniaka w mózgowiu nie udaje się odnaleźć ogniska pierwotnego. Należy zwrócić uwagę, że jedynie u 8–46% chorych na czerniaka guzy przerzutowe do mózgowia są stwierdzane przyżyciowo, natomiast w materiale autopsyjnym wykrywa się je w około 75% przypadków. W najnowszej klasyfikacji stopnia zaawansowania 8. edycji według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) wyodrębniono przerzuty do mózgowia jako oddzielną ostatnią kategorię w IV stopniu zaawansowania — M1d [1]. Ryzyko wystąpienia przerzutu do mózgowia zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania [2]. Aktualnie brak jest jednoznacznych

czynników prognostycznych w określaniu ryzyka wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych na czerniaki. Niemniej jednak wiadomo, że pewne czynniki wiążą się z większym ryzykiem przerzutów do OUN [ognisko pierwotne w obrębie głowy i szyi, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), owrzodzenie w ognisku pierwotnym, mutacje w genach *BRAF, NRAS* i *PTEN*] [3]. Stwierdzenie zmian w mózgowiu pogarsza rokowanie. Przerzuty do mózgowia przyczyniają się do zgonu u 20–50% chorych, a objawowe guzy są bezpośrednią przyczyną zgonu u około 90% chorych. Dane historyczne wskazywały na medianę przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) po stwierdzeniu przerzutu do mózgowia w granicach 5–7 miesięcy, przy czym u chorych z objawami choroby poddawanych napromienianiu całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy* — obecnie rzadko stosowane) mediana OS wynosiła 2–5 miesięcy, zaś u chorych poddawanych leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii stereotaktycznej (SRS, *stereotactic radiosurgery*)/radiochirurgii była dwukrotnie dłuższa [4].

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wielospecjalistycznych wskazówek co do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia, 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 do mózgowia diagnozowane są na etapie bezobjawowym przy zastosowaniu rutynowego obrazowania [rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) i/lub tomografią komputerową (TK)] mózgowia w ramach kontroli lub kwalifikacji chorego do leczenia systemowego. Na czoło w leczeniu miejscowym wysunęły się zaawansowane techniki SRS. W ostatnich 5 latach w Europie zarejestrowano 10 nowych leków do terapii zaawansowanego czerniaka: wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, binimetynib, enkorafenib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab oraz Talimogene Laherparepvec (T-VEC). W Polsce w ramach programów lekowych dostępnych jest obecnie 7 z nowych terapii — 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 będzie można osiągnąć przy zastosowaniu dwulekowej immunoterapii (anty-CTLA-4 i anty-PD-1, na co wskazują wstępne wyniki) lub innych terapii kombinowanych (np. T-VEC + pembrolizumab) czy nawet skojarzenia iBRAFi, MEKi i anty-PD-1 lub anty-PD-L1. W każdym przypadku potwierdzenia przerzutów do mózgowia obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym (jeżeli wcześniej jej nie oceniono) [5, 6].

Podstawową i obowiązującą zasadą w sytuacji stwierdzenia przerzutów czerniaka do mózgowia 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 do OUN mogą być subtelne i trudne do rozpoznania. Uzależnione są one między innymi od liczby, wielkości i lokalizacji przerzutów. Przerzuty najczęściej powstają w kresomózgowiu, rzadziej w móżdżku (15%) i w pniu mózgu (5%). Do najczęstszych objawów 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 do OUN wiąże się z gorszymi wynikami leczenia. U chorych na czerniaka w I i II stadium zaawansowania ryzyko rozwoju przerzutów w OUN jest mniejsze niż u chorych w stadium 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 dużego wieloośrodkowego badania S0008 ryzyko wystąpienia przerzutów do OUN w stadium zaawansowania IIIB i IIIC wyniosło 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 roku (mediana) [11].

W związku z powyższym u chorych na czerniaka w III i IV stadium zaawansowania duże znaczenie ma wykrywanie przerzutów w OUN na podstawie kontrolnych badań obrazowych przy braku objawów klinicznych. Wykonanie badania obrazowego MRI OUN podczas oceny zaawansowania choroby po rozpoznaniu czerniaka w IV stadium zaawansowania powinno być standardem postępowania. U bezobjawowych chorych na czerniaka w stadium IIIC i wyższym należy rozważyć wykonanie badania TK lub MRI OUN [6]. U chorych z objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi, w tym nawet o niewielkim nasileniu, wskazującymi na możliwość obecności zmian w OUN wskazane jest wykonanie badania MRI [12]. Rezonans magnetyczny jest badaniem najbardziej czułym pod względem wykrywania przerzutów do OUN i ma przewagę nad badaniem TK z kontrastem. Jest jednak trudniej dostępny i bardziej kosztowny. W związku z tym u chorych

Tabela 1. Skala prognostyczna RPA (*recursive partitioning analysis*, n = 1200) [15]

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

KPS (*Karnofsky score*) — stopień sprawności w skali Karnofsky'ego; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Tabela 2. Ocena rokownicza przeżycia chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia — skala DS-GPA (*diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment*) [16]

KPS (punkty)		< 70	70–80	90–100
Liczba przerzutów do OUN		> 3	2–3	1
Punkty		0	1	2
Na podstawie sumy liczby punktów przyznanych za KPS i liczbę przerzutów:				
DS-GPA	0–1,0	1,5–2,0	2,5–3,0	3,5–4,0
Mediana przeżycia (mies.)	3,4	4,7	8,8	13,2

KPS (*Karnofsky score*) — stopień sprawności w skali Karnofsky'ego; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

z potwierdzonymi w badaniu TK przerzutami w OUN MRI można uznać za badanie uzupełniające w celu pozyskania informacji koniecznych do ustalenia dalszego postępowania (liczba i/lub lokalizacja zmian). Jest to badanie niezbędne w przypadku objawów klinicznych, przy jednoczesnym braku zmian w badaniu TK z kontrastem [13]. Należy podkreślić, że przerzuty czerniaka do OUN charakteryzują się skłonnością do występowania w liczbie mnogiej oraz do krwawień [14].

Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne uzależnione jest od sytuacji klinicznej i obejmuje leczenie systemowe, leczenie miejscowe (radioterapię i/lub chirurgię) lub leczenie objawowe. W leczeniu przerzutów czerniaka do OUN oprócz objawów klinicznych istotną rolę odgrywają liczne parametry związane z chorobą oraz samym chorym, takie jak liczba, wielkość i lokalizacja 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 do OUN zastosowanie znajdują leki przeciwobrzękowe, w tym przede wszystkim glikokortykosteroidy, ale również leki moczopędne (diuretyki pętlowe, mannitol) i ewentualnie płyny hipertoniczne. W przypadku wystąpienia napadu padaczkowego należy wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe, pamiętając o interakcjach z innymi lekami stosowanymi u chorego, w tym z glikokortykosterodiami.

W tabelach 1 i 2 podsumowano dane na temat dwóch skal rokowniczych u chorych z przerzutami do OUN, przy czym skala RPA (*recursive partitioning analysis*) odnosi się do wszystkich nowotworów, zaś skala DS-GPA (*diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment*) wyłącznie do chorych na czerniaka. Trzeba jednak pamiętać, że skale te opracowano przed wprowadzeniem nowych terapii systemowych w leczeniu uogólnionego czerniaka.

Schemat postępowania u chorych na czerniaka z przerzutami do OUN został przedstawiony na rycinie 1.

Leczenie miejscowe przerzutów czerniaka do mózgowia

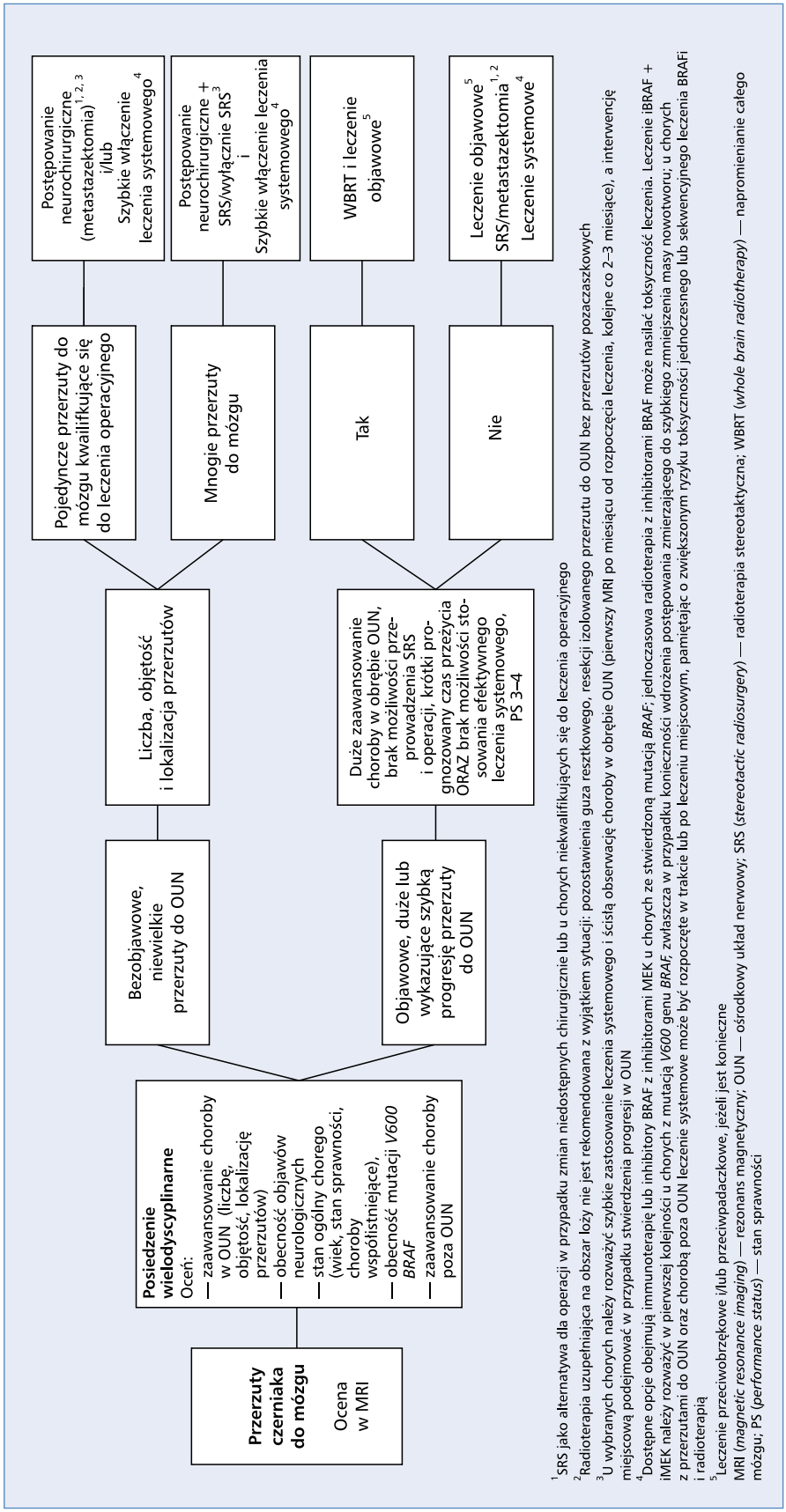
W przypadku objawowych ognisk przerzutowych czerniaka do mózgowia oczekiwane przeżycie bez leczenia to 2–3 miesiące, a jedynie u 13% chorych OS będzie dłuższe niż jeden rok [korzystniejsze jest rokowanie w grupie chorych w wieku poniżej 65. rż. i ze stopniem sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS, *Karnofsky score*) > 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 brak jednoznacznych czynników prognostycznych wystąpienia przerzutów czerniaka do OUN. Wiadomo natomiast, że pewne czynniki wiążą się z podwyższonym ryzykiem. Należą do nich:
— 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 do mózgowia, w 24–58% przypadkach występuje mutacja *BRAF*, a w 23% mutacja *NRAS*.

Leczenie chirurgiczne

Kryteria kwalifikacyjne do leczenia operacyjnego przerzutów czerniaka do mózgowia [EBM (*evidence-based medicine*), 2010, poziom 1]:
— nowo rozpoznane, pojedyncze ogniska w liczbie do 4;
— wielkość zmiany uniemożliwiająca SRS (powyżej 3 cm);



[1] SRS jako alternatywa dla operacji w przypadku zmian niedostępnych chirurgicznie lub u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego
[2] Radioterapia uzupełniająca na obszar loży nie jest rekomendowana z wyjątkiem sytuacji: pozostawienia guza resztkowego, resekcji izolowanego przerzutu do OUN bez przerzutów pozaczaszkowych
[3] U wybranych chorych należy rozważyć szybkie zastosowanie leczenia systemowego i ścisłą obserwację choroby w obrębie OUN (pierwszy MRI po miesiącu od rozpoczęcia leczenia, kolejne co 2–3 miesiące), a interwencję miejscową podejmować w przypadku stwierdzenia progresji w OUN
[4] Dostępne opcje obejmują immunoterapię lub inhibitory BRAF z inhibitorami MEK u chorych ze stwierdzoną mutacją *BRAF*; jednoczasowa radioterapia z inhibitorami BRAF może nasilać toksyczność leczenia. Leczenie iBRAF + iMEK należy rozważyć w pierwszej kolejności u chorych z mutacją *V600* genu *BRAF*, zwłaszcza w przypadku konieczności wdrożenia postępowania zmierzającego do szybkiego zmniejszenia masy nowotworu; u chorych z przerzutami do OUN oraz chorobą poza OUN leczenie systemowe może być rozpoczęte w trakcie lub po leczeniu miejscowym, pamiętając o zwiększonym ryzyku toksyczności jednoczesnego lub sekwencyjnego leczenia BRAFi i radioterapią
[5] Leczenie przeciwobrzękowe i/lub przeciwpadaczkowe, jeżeli jest konieczne
MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; SRS (*stereotactic radiosurgery*) — radioterapia stereotaktyczna; WBRT (*whole brain radiotherapy*) — napromienianie całego mózgu; PS (*performance status*) — stan sprawności

Rycina 1. Algorytm postępowania u chorych na czerniaka z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

— lokalizacja zmiany dostępna chirurgicznie;
— guzy objawowe:
  • powodujące deficyt neurologiczny i/lub
  • objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego w związku ze swoją objętością i/lub z towarzyszącym ogniskiem krwotocznym, i/lub wtórnie do obturacji dróg płynowych, prowadząc do wystąpienia wodogłowia (zmiany położone w tylnym dole czaszki);
— stan sprawności według KPS > 70, wiek < 65. rż.;
— progresja po uprzednim napromienianiu stereotaktycznym.

Cele leczenia chirurgicznego

Cele leczenia chirurgicznego są następujące:
— weryfikacja histologiczna;
— radykalne usunięcie wszystkich zmian, co ma wpływ na OS (brak uzasadnienia dla wykonywania biopsji) — w mnogich guzach możliwe 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

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 z zastosowaniem zarówno dedykowanego do takiego leczenia sprzętu (Gamma-Knife, CyberKnife, EDGE), jak i konwencjonalnych przyspieszaczy liniowych wyposażonych w kolimatory listkowe o wysokiej rozdzielczości. Przepisana dawka całkowita oraz wybór schematu frakcjonowania zależą od lokalizacji zmian przerzutowych i ich objętości. W celu uzyskania wysokiej skuteczności miejscowej leczenia należy dążyć do podania dawki całkowitej, której wartość po przeliczeniu na dawkę równoważną biologicznie (BED, *biologically effective dose*) będzie wyższa niż 100 Gy. Efektywność SRS w leczeniu niewielkich przerzutów czerniaka do mózgowia została potwierdzona w wielu badaniach i jest podobna do tej uzyskiwanej poprzez metastazektomię. Najważniejsza jest odpowiednia kwalifikacja chorych do leczenia, która powinna odbywać się w zespołach wielodyscyplinarnych.

Kwalifikacja do SRS:
— stan ogólny chorego w skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 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^3;
— brak progresji zmian poza OUN lub gdy dostępne jest potencjalnie skuteczne leczenie systemowe;
— napromienianie loży pooperacyjnej [17, 18];
— ewentualne powtórne napromienianie miejscowe przy 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 nie powinna być większa niż 5, z których żadna z nich nie przekracza 3 cm średnicy, jednak możliwa jest ostrożna kwalifikacja chorych niespełniających tych założeń [19]. Obecnie liczba przerzutów ma mniejsze znaczenie, a ograniczeniem do napromieniania stereotaktycznego stała się objętość wszystkich zmian oraz objętość mózgowia, która otrzymuje łącznie dawkę 12 Gy [25, 26]. Udowodniono, że objętość zdrowej tkanki mózgowej powyżej 10 cm^3 otrzymującej dawkę 12 Gy wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia radionekrozy. W takich sytuacjach klinicznych powinno się rozważyć obniżenie dawki terapeutycznej lub dyskwalifikację chorego od napromieniania stereotaktycznego i kwalifikację do WBRT, szczególnie w przypadku 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 lokalizacją zmiany oraz jej wielkością.

Napromienianie całego mózgowia

Czerniak jest uważany za nowotwór promienioporny i wrażliwy wyłącznie na wyższe dawki frakcyjne. Schematy frakcjonowania stosowane przy WBRT (5 × 4 Gy, 10 × 3 Gy) nie zapewniają adekwatnie biologicznej dawki pozwalającej na uzyskanie długoterminowej kontroli choroby w obrębie OUN. Napromienianie całego mózgowia wiąże się z toksycznością neurologiczną. Za pogorszenie jakości życia chorych odpowiada głównie zaburzenie funkcji kognitywnych [27, 28].

Napromienianie całego mózgowia 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 brakiem możliwości prowadzenia efektywnego leczenia systemowego;
— z przerzutami do opon mózgowych, w dobrym stanie ogólnym.

Chorzy w bardzo złym stanie ogólnym (stan sprawności WHO 4) z objawami obrzęku mózgu niepoddającymi się leczeniu przeciwobrzękowemu powinni być dyskwalifikowani od jakiejkolwiek formy radioterapii. Postępowaniem z wyboru jest zapewnienie leczenia objawowego, takiego jak: efektywne leczenie przeciwobrzękowe oraz przeciwpadaczkowe, a także zwalczanie objawów często towarzyszących progresji w obrębie OUN.

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe stanowi podstawę postępowania u chorych na czerniaka w stadium rozsiewu, w tym do OUN. Podobnie jak w przypadku terapii ukierunkowanej molekularnie (BRAFi i MEKi), stosowanie immunoterapii, w tym leków anty-CTLA4 i anty-PD1, istotnie poprawia rokowanie chorych na czerniaka z przerzutami do OUN. Coraz częściej obserwuje się 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 wyłączne leczenie systemowe.

Terapia ukierunkowana molekularnie

Skuteczność leków ukierunkowanych molekularnie (BRAFi/MEKi) u chorych na czerniaka skóry z przerzutami do mózgowia została udowodniona w kilku prospektywnych badaniach klinicznych. W pierwszych badaniach klinicznych prowadzonych wyłącznie w tej grupie chorych oceniano skuteczność BRAFi w monoterapii. W największym z nich, obejmującym aż 172 chorych z obecnością bezobjawowych przerzutów do mózgowia, oceniano skuteczność dabrafenibu (badanie II fazy BREAK-MB). W ramach badania chorych podzielono na dwie grupy w zależności od wcześniejszego zastosowania leczenia miejscowego przerzutów do mózgowia (bez uprzedniego leczenia miejscowego *vs*. progresja po wcześniejszym leczeniu miejscowym). Odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł odpowiednio 39,2% i 30,8%. Mediana OS w obydwu grupach wyniosła ponad 8 miesięcy [2]. W podobnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania wemurafenibu u 146 chorych na czerniaka skóry z przerzutami do mózgowia (badanie II fazy) odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł 18% niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia miejscowego. Mediana OS wyniosła około 9 miesięcy [30]. Jeśli weźmiemy pod uwagę ocenę odpowiedzi przeprowadzoną przez niezależną komisję (IRC, *independent review comittee*), to odsetki odpowiedzi wewnątrzczaszkowych w obydwu tych 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 mózgowia, ale tylko u części z nich spełniało ono kryterium odpowiedzi częściowej.

Trudną sytuacją kliniczną jest obecność objawowych przerzutów do mózgowia. Ten stopień zaawansowania choroby wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem (mediana OS 3–4 miesiące). Jedyne badanie kliniczne obejmujące tylko tę grupę chorych dotyczyło zastosowania wemurafenibu w monoterapii [31]. Było to niewielkie badanie, do którego włączono 24 chorych niekwalifikujących się do leczenia neurochirugicznego, po wcześniejszym leczeniu przerzutów do mózgowia i wymagających 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 do mózgowia to badanie II fazy COMBI-MB z zastosowaniem dabrafenibu z trametynibem [32]. Włączono do niego 125 chorych w stopniu sprawności 0–2 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) z lub bez wcześniejszego leczenia miejscowego przerzutów do mózgowia. 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 do mózgowia. Mediana czasu trwania odpowiedzi była jednak znacznie krótsza od obserwowanej w badaniach klinicznych III fazy bez udziału chorych z przerzutami do mózgowia (ok. 6 miesięcy *vs.* 12–14 miesięcy) [33–35]. Nie zanotowano natomiast istotnych różnic w tolerancji leczenia. Najczęściej występowały gorączka oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Wyniki przytoczonych badań potwierdzają aktywność BRAFi/MEKi u chorych z obecnością przerzutów do mózgowia. Odpowiedź na leczenie pojawia się szyb-

Tabela 3. Badania poświęcone ocenie skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu chorych na czerniaka z przerzutami do OUN

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

[a]Mediana dotyczy chorych z obecnością mutacji *BRAF V600E*
PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; ECOG PS (*ECOG performance status*) — skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*

ko, a zmniejszenie zmian nowotworowych występuje u większości chorych. Ma to istotne znaczenie nie tylko dla poprawy OS w tej grupie chorych o złym rokowaniu, ale również poprawy jakości życia. W szczególności dotyczy to chorych z objawowymi przerzutami do mózgowia. Niestety powyższe dane wskazują również na krótkotrwały efekt terapeutyczny leczenia celowanego. Oporność pojawia się szybciej niż u chorych bez przerzutów do mózgowia. Stąd podejmuje się obecnie próby łączenia BRAFi/MEKi z innymi inhibitorami kinaz lub immunoterapią w celu poprawy wyników leczenia. Wyniki badań z zastosowaniem BRAFi/MEKi u chorych na czerniaka z przerzutami do OUN przedstawiono w tabeli 3.

Radioterapia w skojarzeniu z terapią celowaną

Wysoka początkowa aktywność BRAFi/MEKi u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia zmieniła nieco podejście do zastosowania radioterapii. Coraz powszechniej stosowana SRS daje wysoki odsetek kontroli miejscowej. Nie udowodniono jednak, by chroniła przed dalszym rozsiewem choroby do OUN, dlatego, z wyjątkiem chorych z izolowanymi przerzutami do mózgowia, 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 jednoczasowym napromienianiem są sprzeczne. Z jednej strony wskazuje się na potencjalne korzyści 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 przy jednoczasowym stosowaniu kombinacji napromieniania z tymi lekami, także przy WBRT. Dotychczas nie opisano podobnego efektu radiouczulającego przy jednoczesnym stosowaniu BRAFi z MEKi. Nie ma jednoznacznych dowodów na wzrost ryzyka neurotoksyczności, krwotoku czy popromiennej martwicy mózgowia w przypadku kombinacji leczenia celowanego z radioterapią [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. Jej nasilenie zależy od dawki napromieniania, dlatego

nie zaleca się stosowania dawek ≥ 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, w przypadku której wystarczającą przerwą w stosowaniu BRAFi i MEKi przed i po radioterapii jest 1 dzień.

Immunoterapia

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

W otwartym badaniu klinicznym II fazy z zastosowaniem ipilimumabu (NCT00623766) największe wskaźniki odpowiedzi obserwowano u chorych bezobjawowych, którzy nie otrzymywali steroidów. Na podstawie kryteriów IRR (*immune related response*) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w zakresie zmian w OUN wyniosła 1,9 miesiąca w grupie bezobjawowej wobec 1,2 miesiąca w grupie wymagającej przyjmowania glikokortykosteroidów z powodu objawów klinicznych przerzutów do OUN, a OS odpowiednio 7,0 wobec 3,7 miesiąca [41]. W badaniu CheckMate 204 (NCT02320058) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu, w którym uczestniczyli nieprzyjmujący steroidów chorzy z co najmniej jedną zmianą w OUN, pierwszorzędowym punktem końcowym była korzyść kliniczna w zakresie zmian w OUN [złożony punkt końcowy obejmujący odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*), odpowiedź częściową (PR, *partial response*) i stabilizację choroby (SD, *stable disease*) przez ponad 6 mies.]. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objectve response rate*) 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, u chorych z przerzutami do OUN możliwe jest uzyskanie zbliżonej odpowiedzi na leczenie w zakresie zmian w OUN [41]. Podobnie w australijskim badaniu ABC (NCT02374242), w którym oceniano skuteczność niwolumabu wobec niwolumabu z ipilimumabem u chorych na czerniaka z przerzutami do OUN (n = 79), wykazano skuteczność immunoterapii, w tym przewagę terapii dwulekowej, u chorych na czerniaka z bezobjawowymi przerzutami do OUN. W badaniu tym chorzy byli przydzielani do trzech kohort: kohorty A (n = 36, grupa chorych bezobjawowych nieleczonych miejscowo z powodu przerzutów do OUN, otrzymująca ipilimumab z niwolumabem), kohorty B (n = 27, grupa chorych bezobjawowych nieleczonych miejscowo z powodu przerzutów do OUN, otrzymująca niwolumab) oraz kohorty C (n = 16, chorzy po niepowodzeniu leczenia miejscowego przerzutów do OUN lub objawowi chorzy z przerzutami do OUN oraz chorzy z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych, otrzymujący niwolumab). Całkowite odpowiedzi na leczenie obserwowano u 17% chorych w kohorcie A, 12% w kohorcie B i u żadnego w kohorcie C [42]. W badaniu CheckMate 204 i w badaniu ABC zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. i 4. u chorych otrzymujących terapię dwulekową wystąpiły u odpowiednio 52% i 54% osób.

W sytuacji dostępności terapii skojarzonej anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) oraz dobrej sprawności chorego jest to postępowanie z wyboru przy bezobjawowych przerzutach czerniaka do mózgowia.

Wyniki badań z zastosowaniem immunoterapii u chorych na czerniaka z przerzutami do OUN podsumowano w tabeli 4.

Kojarzenie radioterapii z immunoterapią

Pojawia się coraz więcej doniesień związanych z korzystnym efektem łączenia radioterapii z immunoterapią. W dotychczas opublikowanych pracach wykazano zwiększenie częstości występowania zjawiska *abscopal effect* (odpowiedzi ognisk nieleczonych na leczenie miejscowe innej zmiany) po dołączeniu radioterapii do immunoterapii [46]. Tłumaczy się to miejscowym pobudzeniem układu odpornościowego i nasileniem efektu antygenowego, gdzie dużą rolę odgrywają prawdopodobnie komórki dendrytyczne. Trwa wiele badań klinicznych, w których kojarzy się ze sobą radioterapię i immunoterapię. Nie ma przeciwwskazań do łączenia SRS/WBRT z immunoterapią, decyzję należy podjąć na posiedzeniu wielodyscyplinarnym indywidualnie dla każdego chorego. Należy zwrócić uwagę na towarzyszące radioterapii profilaktyczne leczenie przeciwobrzękowe w postaci wysokich dawek glikokortykosteroidów, które może obniżać skuteczność stosowanej immunoterapii. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami wskazania do stosowania glikokortykosteroidów w ramach leczenia przeciwobrzękowego podczas SRS są istotnie ograniczone.

Wydaje się, że kojarzenie immunoterapii lub terapii ukierunkowanej molekularnie z SRS jest ogólnie dobrze tolerowane, co wykazano w dotychczas przeprowadzonych badaniach i analizach. W 2016 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej w podgrupie chorych uczestniczących w dwu prospektywnych

Tabela 4. Badania poświęcone ocenie skuteczności immunoterapii w leczeniu chorych na czerniaka z przerzutami do OUN

Leczenie	Chorzy	Charakterystyka chorych	IC DCR	IC ORR	IC DOR (mies.)	mPFS (mies.)	mOS (mies.)
IPI: CA184-042 [41]	51 (A) 21 (B)	Bezobjawowi Objawowi	24% 10%	16% 5%	–	1,4 1,2	7,0 3,7
IPI + fotemustyna: NIBIT-M1 [43]	20	Bezobjawowi	50%	40%	30,3	4,5	12,7
Pembrolizumab: (NCT02085070) [44]	18	Nieleczone lub progresujące przerzuty do mózgowia	44%	22%	–	–	NO
NIWO: ABC; CA209-170 [42]	27 (B)	Bezobjawowi, bez leczenia miejscowego	20%	20%	NO	2,5 (w OUN)	18,5
(NCT02374242)	16 (C)	Uprzednio leczeni lub objawowi	19%	6%	NO	2,3 (w OUN)	5,1
NIWO + IPI: ABC; CA209-170 [42]	36 (A)	Bezobjawowi, bez leczenia miejscowego	57%	46%	NO	NO	NO
NIWO + IPI: CheckMate 204 [45] (NCT02320058)	75	Bezobjawowi, uprzednio leczeni, ≤ 3 przerzuty	60%	55%	NO	NO	–

IPI — ipilimumab; NIWO — niwolumab; NO — nie osiągnięto; IC DCR (*disease control rate, intracranial disease*) — wskaźnik kontroli choroby w zakresie OUN; IC DOR (*duration of response, intracranial disease*) — czas trwania odpowiedzi w OUN; IC ORR (*objective response rate, intracranial disease*) — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w zakresie zmian w OUN; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; mOS (*median overall survival*) — mediana przeżycia całkowitego

badaniach z zastosowaniem niwolumabu z powodu choroby nieresekcyjnej lub z przerzutami [47]. Analizie poddano 26 chorych leczonych z powodu czerniaka i poddanych SRS z powodu przerzutów do OUN, przy czym do analizy włączono 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. Pierwszorzędowym 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 G2, które ustąpiły po zastosowaniu steroidów. Nie obserwowano innych związanych z leczeniem powikłań neurologicznych. W przypadku 8 zmian w OUN (11%) obserwowano niepowodzenie leczenia w postaci zwiększenia objętości zmian o co najmniej 20%. Wskaźniki kontroli miejscowej po 6 i 12 miesiącach wyniosły odpowiednio 91% i 85%. Mediana OS wyniosła 12,0 miesięcy od rozpoczęcia leczenia niwolumabem i 11,8 miesięcy od SRS.

W 2017 roku opublikowano przegląd systematyczny poświęcony ocenie tolerancji leczenia skojarzonego immunoterapią lub terapią celowaną 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 na zmiany wewnątrzczaszkowe jest leczeniem bezpiecznym [48].

Nowe metody leczenia systemowego chorych na czerniaka z przerzutami do OUN

W związku z często krótkotrwałą lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie systemowe chorych na czerniaka z przerzutami do OUN z zastosowaniem immunoterapii lub terapii ukierunkowanej molekularnie prowadzone są obecnie próby łączenia BRAFi/MEKi z innymi inhibitorami kinaz lub immunoterapią w celu poprawy 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 do OUN oraz chorzy na czerniaka z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (NCT02910700) [49].

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

Chorzy poddani leczeniu operacyjnemu lub SRS powinni być kontrolowani poprzez wykonywanie rezonansu magnetycznego mózgowia w celu szybkiego wykrycia ewentualnej progresji w obrębie OUN. Pierwsze badanie

MRI powinno być przeprowadzone w ciągu miesiąca po operacji/SRS, kolejne co 2–3 miesiące. Wyniki badań obrazowych należy interpretować ostrożnie, szczególnie u chorych poddanych immunoterapii ze względu na możliwość wystąpienia pseudoprogresji oraz zmian po leczeniu, które mogą być trudne do odróżnienia od progresji choroby. Wystąpienie przerzutów czerniaka w OUN zwiększa ryzyko pojawienia się nowych przerzutów w OUN, dlatego też u chorych po wcześniejszym leczeniu z powodu przerzutów czerniaka do OUN wskazane jest częstsze wykonywanie MRI OUN [6]. U około 50% chorych dojdzie bowiem do wykrycia nowych zmian przerzutowych lub progresji przerzutów uprzednio poddanych leczeniu (wznowa w loży, progresja po SRS/WBRT) [50]. Nie są to jednak sytuacje dyskwalifikujące z dalszej terapii, zwykle możliwe jest zastosowanie jednej z ratunkowych metod leczenia miejscowego (operacja, SRS, WBRT) po omówieniu przypadku chorego na posiedzeniu 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 martwiczych tkanek ma znaczenie przeciwobrzękowe.

Przerzuty do opon 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 brak jest popartych dowodami naukowymi standardów postępowania. Wyniki opublikowanych niedawno analiz retrospektywnych wskazują, że terapia ukierunkowana molekularnie i immunoterapia mogą poprawiać rokowanie u tych chorych [54, 55]. Prowadzone jest badanie kliniczne I fazy (NCT03025256) z zastosowaniem niwolumabu systemowo i dokanałowo u chorych z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych.

Dane dotyczące zastosowania systemowego interleukiny 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 interleukiny 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 do mózgowia powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, w skład których wchodzą przynajmniej neurochirurg, radioterapeuta i onkolog kliniczny mający doświadczenie w leczeniu czerniaka i przerzutów czerniaka do OUN. Brak jest jednoznacznych czynników ryzyka wystąpienia przerzutów do OUN u chorych na czerniaki. Stwierdzenie zmian w mózgowiu wiąże się ze złym rokowaniem, przerzuty do mózgowia są przyczyną zgonu u 20–50% chorych, a objawowe guzy są bezpośrednią przyczyną zgonu u około 90% chorych. Dane historyczne wskazywały na medianę OS po stwierdzeniu przerzutu do mózgowia w granicach 5–7 miesięcy. Aktualnie coraz częściej przerzuty do mózgowia diagnozuje się na etapie bezobjawowym przy zastosowaniu rutynowego obrazowania mózgowia w ramach kontroli lub kwalifikacji chorego do leczenia systemowego. Leczenie chorych na czerniaka z przerzutami do OUN obejmuje w zależności od sytuacji klinicznej leczenie miejscowe i/lub leczenie systemowe oraz leczenie objawowe. Na czoło w leczeniu miejscowym wysunęły się 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 uległa istotnemu zwiększeniu. 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 do mózgowia, zaś przy obecności mutacji *BRAF* i bezobjawowych przerzutach leczenie systemowe BRAFi i MEKi może stanowić wyjściową formę leczenia.

Podsumowanie postępowania u chorych na czerniaka z przerzutami do OUN przedstawiono na rycinie 1.

Piśmiennictwo

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. Ann Surg Oncol. 2018; 25(8): 2105–2110, doi: 10.1245/s10434-018-6513-7.
2. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012; 13(11): 1087–1095, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X, indexed in Pubmed: 23051966.

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, doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.399, indexed in Pubmed: 23714560.
4. Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer. 2011; 117(8): 1687–1696, doi: 10.1002/cncr.25634, indexed in Pubmed: 20960525.
5. Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. Oncol Clin Pract. 2017; 13: 241–258, doi: 10.5603/OCP.2017.0038.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma. NCCN Guidelines. 2018; 3: 1–102.
7. Tawbi HA, Boutros C, Kok D, et al. New era in the management of melanoma brain metastases. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018(38): 741–750, doi: 10.1200/EDBK_200819, indexed in Pubmed: 30231345.
8. Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. Cancer. 2011; 117(8): 1711–1720, doi: 10.1002/cncr.25643, indexed in Pubmed: 21472718.
9. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. Int J Cancer. 2015; 136(10): 2453–2457, doi: 10.1002/ijc.29281, indexed in Pubmed: 25331444.
10. Samlowski WE, Moon J, Witter M, et al. High frequency of brain metastases after adjuvant therapy for high-risk melanoma. Cancer Med. 2017; 6(11): 2576–2585, doi: 10.1002/cam4.1223, indexed in Pubmed: 28994212.
11. Salvati M, Cervoni L, Caruso R, et al. Solitary cerebral metastasis from melanoma: value of the 'en bloc' resection. Clin Neurol Neurosurg. 1996; 98(1): 12–14, indexed in Pubmed: 8681471.
12. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. Surg Neurol Int. 2013; 4(Suppl 4): 209–219, doi: 10.4103/2152-7806.111298, indexed in Pubmed: 23717792.
13. Premkumar A, Marincola F, Taubenberger J, et al. Metastatic melanoma: correlation of MRI characteristics and histopathology. J Magn Reson Imaging. 1996; 6(1): 190–194, indexed in Pubmed: 8851427.
14. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep. 2012; 14(1): 48–54, doi: 10.1007/s11912-011-0203-y, indexed in Pubmed: 22012633.
15. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. 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(4): 745–751, indexed in Pubmed: 9128946.
16. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. 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(4): 419–425, doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527, indexed in Pubmed: 22203767.
17. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, et al. 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(2): 150–156, doi: 10.1227/NEU.0000000000000584, indexed in Pubmed: 25549189.
18. Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, et al. 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(2): 336–342, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.009, indexed in Pubmed: 22652105.
19. Minniti G, Paolini S, D'Andrea G, et al. Outcomes of postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity versus stereotactic radiosurgery alone for melanoma brain metastases. J Neurooncol. 2017; 132(3): 455–462, doi: 10.1007/s11060-017-2394-z, indexed in Pubmed: 28260130.
20. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 42(3): 581–589, indexed in Pubmed: 9806518.
21. Yu C, Chen JCT, Apuzzo MLJ, et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52(5): 1277–1287, indexed in Pubmed: 11955740.
22. Salvetti DJ, Nagaraja TG, McNeill IT, et al. Gamma knife surgery for the treatment of 5 to 15 metastases to the brain: clinical article. J Neurosurg. 2013; 118(6): 1250–1257, doi: 10.3171/2013.2.JNS121213, indexed in Pubmed: 23540265.
23. Rava P, Leonard K, Sioshansi S, et al. Survival among patients with 10 or more brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. J Neurosurg. 2013; 119(2): 457–462, doi: 10.3171/2013.4.JNS121751, indexed in Pubmed: 23662828.
24. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol. 2014; 15(4): 387–395, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0, indexed in Pubmed: 24621620.
25. Skeie BS, Skeie GO, Enger PØ, et al. Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival. World Neurosurg. 2011; 75(5–6): 684–91; discussion 598, doi: 10.1016/j.wneu.2010.12.054, indexed in Pubmed: 21704936.
26. Hunter GK, Suh JH, Reuther AM, et al. Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(5): 1394–1398, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.026, indexed in Pubmed: 22209150.
27. Li J, Bentzen SM, Li J, et al. 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(1): 64–70, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.059, indexed in Pubmed: 18406884.
28. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72(5): 1311–1318, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.009, indexed in Pubmed: 18448270.
29. Sloot S, Chen YA, Zhao X, et al. Improved survival of patients with melanoma brain metastases in the era of targeted BRAF and immune checkpoint therapies. Cancer. 2018; 124(2): 297–305, doi: 10.1002/cncr.30946, indexed in Pubmed: 29023643.
30. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. Ann Oncol. 2017; 28(3): 634–641, doi: 10.1093/annonc/mdw641, indexed in Pubmed: 27993793.
31. Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP, et al. 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(3): 611–621, doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.002, indexed in Pubmed: 24295639.
32. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(7): 863–873, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1, indexed in Pubmed: 28592387.
33. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. 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(7): 1631–1639, doi: 10.1093/annonc/mdx176, indexed in Pubmed: 28475671.
34. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386(9992): 444–451, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4, indexed in Pubmed: 26037941.
35. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. 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), 552–587 (abstr LBA40), doi: 10.1093//annonc/mdw435.37.
36. Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, et al. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. PLoS One. 2007; 2(2): e236, doi: 10.1371/journal.pone.0000236, indexed in Pubmed: 17311103.
37. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. 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(2): 632–646, doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.038, indexed in Pubmed: 27131079.
38. Ly D, Bagshaw HP, Anker CJ, et al. Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment. J Neurosurg. 2015; 123(2): 395–401, doi: 10.3171/2014.9.JNS141425, indexed in Pubmed: 25768829.
39. Rompoti N, Schilling B, Livingstone E, et al. Combination of BRAF inhibitors and brain radiotherapy in patients with metastatic melanoma shows minimal acute toxicity. J Clin Oncol. 2013; 31(30): 3844–3845, doi: 10.1200/JCO.2013.50.8473, indexed in Pubmed: 24062392.
40. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. Ann Oncol. 2015; 26(6): 1238–1244, doi: 10.1093/annonc/mdv139, indexed in Pubmed: 25762352.
41. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet

Oncol. 2012; 13(5): 459–465, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6, indexed in Pubmed: 22456429.
42. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2018; 19(5): 672–681, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30139-6.
43. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, et al. 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(4): 798–803, doi: 10.1093/annonc/mdu577, indexed in Pubmed: 25538176.
44. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. 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(7): 976–983, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5, indexed in Pubmed: 27267608.
45. Tawbi HH, Forsyth P, Algazi A, et al. 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): 9507–9507, doi: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl. 9507.
46. Park SS, Dong H, Liu X, et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect. Cancer Immunol Res. 2015; 3(6): 610–619, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0138, indexed in Pubmed: 25701325.
47. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. Ann Oncol. 2016; 27(3): 434–441, doi: 10.1093/annonc/mdv622, indexed in Pubmed: 26712903.
48. Kroeze SGC, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2017; 53: 25–37, doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.013, indexed in Pubmed: 28056412.
49. 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/NCT02357732 (11.10.2018).
50. Samlowski WE, Watson GA, Wang M, et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). Cancer. 2007; 109(9): 1855–1862, doi: 10.1002/cncr.22605, indexed in Pubmed: 17351953.
51. Noël G, Proudhom MA, Valery CA, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. Radiother Oncol. 2001; 60(1): 61–67, indexed in Pubmed: 11410305.
52. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. Cancer. 2008; 113(8): 2198–2204, doi: 10.1002/cncr.23821, indexed in Pubmed: 18780319.
53. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. 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(1): 85–96, doi: 10.1007/s11060-009-0055-6, indexed in Pubmed: 19957016.
54. Geukes Foppen MH, Brandsma D, Blank CU, et al. Targeted treatment and immunotherapy in leptomeningeal metastases from melanoma. Ann Oncol. 2016; 27(6): 1138–1142, doi: 10.1093/annonc/mdw134, indexed in Pubmed: 26961150.
55. Smalley KSM, Fedorenko IV, Kenchappa RS, et al. Managing leptomeningeal melanoma metastases in the era of immune and targeted therapy. Int J Cancer. 2016; 139(6): 1195–1201, doi: 10.1002/ijc.30147, indexed in Pubmed: 27084046.
56. Glitza IC, Rohlfs M, Guha-Thakurta N, et al. Retrospective review of metastatic melanoma patients with leptomeningeal disease treated with intrathecal interleukin-2. ESMO Open. 2018; 3(1): e000283, doi: 10.1136/esmoopen-2017-000283, indexed in Pubmed: 29387478.