

Ida Cedrych¹, Marian Reinfuss²,
Marek Jasiówwka¹, Jerzy Jakubowicz³,
Paweł Blecharz⁴, Tomasz Walasek²

¹ Klinika Nowotworów Układowych
i Uogólnionych - Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: dr Ida Cedrych

² Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii
- Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med.
Marian Reinfuss

³ Klinika Onkologiczna - Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. nadzw. dr hab. med.
Jerzy Jakubowicz

⁴ Klinika Ginekologii Onkologicznej
- Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med.
Krzysztof Urbański

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Marian Reinfuss
Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
ul. Gancarska 11, 31-115 Kraków
Tel. 12 431 81 20
e-mail: z5reinfu@cyfronet.pl

Received: 06.12.2013
Accepted: 30.04.2014
Published: 20.03.2015

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1894/1574
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	57

Systemic treatment of brain metastases in patients with melanoma

Leczenie systemowe przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Based on literature data we discussed systemic treatment of brain metastases in patients with melanoma. It has been shown that among cytotoxic drugs only fotemustine and temozolomide showed real but relatively low effect. Small profit yielded application trials of interleukin 2 and interferon alfa-2b, as well as adaptive therapy. The possibility of improving the outcome of melanoma patients with brain metastases was created by entering into clinical practice CTLA4 monoclonal antibodies and inhibitors of serine threonine kinases.

Key words: melanoma, brain metastases, systemic therapy

Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa omówiono metody leczenia systemowego przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka. Wykazano, że spośród leków cytotoksycznych jedynie fotemustyna i temozolomide wykazały rzeczywistą, choć stosunkowo niską skuteczność. Niewielki zysk przyniosły próby stosowania interleukiny-2 i interferonu α -2b, jak również terapii adaptacyjnej. Możliwość poprawy losu chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu stworzyło dopiero wprowadzenie do praktyki klinicznej przeciwciał monoklonalnych CTLA4 i inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych..

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty do mózgu, leczenie systemowe

No sooner than several years the systemic treatment had a very limited efficiency in case of brain metastases from melanoma – BRFM, which made BMFM patients excluded from the controlled clinical tests concerning systemic treatment of melanoma [1-12]. Indications for attempts of systemic treatment were and still are: the patients with BMFM primarily not qualifying for local treatment, patients with BMFM progression despite the introduced surgical and/or radiotherapy treatment, and finally the BMFM patients who also suffer from a visibly symptomatic or progressive cancerous disease outside brain [1,6]. In recent years those indications become are becoming increasingly widened thanks to the introduction of monoclonal anti-CTLA4 antibodies and the serine/threonine kinase inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) that give significantly higher survival chances for the BMFM patients [1,2,6,12-15].

CHEMOTHERAPY

Last thirty years saw numerous, but generally failed attempts at treating BMFM, among others with: dacarbazine, platinum-containing anti-cancer drugs, nitrosourea compounds, Madagascar Periwinkle alkaloids, taxanes etc. [1, 4, 6-8, 10, 12, 16]. Real but not high efficiency was found in case of just two drugs: Fotemustine, Temozolomide (TMZ) [1, 5, 6, 8, 10, 17-22].

The retrospective research of 2nd or even 3rd stage have shown, that the efficiency of fotemustine is relatively low in BMFM treatment p18, 20, 23-25]. In the research of Jacquillat et al. that included 39 patients 2 have shown total and 9 partial regression of brain metastases, so the ratio of positive responses was 28.2% [18, 20]. In the research of the 2nd stage of EORTC – The Melanoma Cooperative Group in a group of 51 patients of 11 centers the response for treatment was found in case of 12% of them [23]. The research of Avila et al. compared the response ratio of treatment of BMFM with fotemustine and decarbazine, it was respectively 5.9% and 0% [19]. In research of 3rd stage conducted by Mornex et al. the linking of fotemustine with irradiation of the whole brain (WBRT – whole brain radiotherapy), when compared to use of fotemustine alone did not improve neither the survival rates (median of 3.8 vs. 2.8 months) nor the treatment response ratio (10% vs. 7%) [22]. Fotemustine is characterized by its high myelotoxicity [5, 8, 10] and is used in France but not in the USA [6, 8].

Similarly to fotemustine the research of most authors, both retro- and prospective, have proven the limited efficiency of TMZ in BMFM treatment [1, 4, 8, 9, 16, 17, 26-34].

In research of Agarwal et al. of 2004 the median of survival of BMFM patients treated exclusively with TMZ was 3.5 months and the ratio of positive responses did not exceed 7%; and in case of the group of patients who received the TMZ after prior chemotherapy of the tumors located outside brain, the median of survival, after diagnosis of BMFM was even shorter with just 2 months [26].

Jeszcze kilka lat temu leczenie systemowe miało bardzo ograniczoną skuteczność w stosunku do przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka (brain metastases from melanoma – BRFM), stąd też chorzy z BMFM byli wyłączani z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących systemowego leczenia czerniaka [1-12]. Wskazania do prób leczenia systemowego mieli i nadal mają głównie: chorzy z BMFM pierwotnie nie kwalifikującymi się do leczenia miejscowego, chorzy z progresją BMFM pomimo leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii, wreszcie chorzy z BMFM, którym towarzyszy wyraźnie objawowa lub progresywna choroba nowotworowa poza mózgiem [1,6]. W ostatnich latach wskazania te ulegają poszerzeniu dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej przeciwciał monoklonalnych anty CTLA4 (ipilimumab) i inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (vemurafenib, dabrafenib) stwarzających szansę na znaczące przeżycie chorych z BMFM [1, 2, 6, 12-15].

CHEMIOTERAPIA

W ostatnim trzydziestoleciu podejmowano liczne, zasadniczo nieudane próby leczenia BMFM m. innymi: dakarbazyną, analogami platyny, pochodnymi nitrozomocznika, alkaloidami barwinka, taksanami i.t.p. [1, 4, 6-8, 10, 12, 16]. Rzeczywistą, choć nieznaczną skuteczność wykazały jedynie dwa leki: fotemustyna, temozolomid (TMZ) [1, 5, 6, 8, 10, 17-22].

Badania retrospektywne, badania fazy II, a nawet fazy III, wykazały jednak, że skuteczność fotemustyny jest stosunkowo niska w leczeniu BMFM [18, 20, 23-25]. W badaniach Jacquillata i wsp. obejmujących 39 chorych, u 2 uzyskano całkowitą, a u 9 częściową regresję przerzutów w mózgu, a więc wskaźnik pozytywnych odpowiedzi wyniósł 28,2% [18, 20]. W badaniu fazy II EORTC – Melanoma Cooperative Group, w grupie 51 chorych z 11 ośrodków, odpowiedź na leczenie fotemustyną uzyskano u 12% z nich [23]. W badaniu Avila i wsp., porównano wskaźnik odpowiedzi BMFM na leczenie fotemustyną i dakarbazyną, wyniósł on odpowiednio 5,9% i 0% [19]. W badaniu fazy III przeprowadzonym przez Mornexa i wsp. skojarzenie fotemustyny z napromienianiem całego mózgowia (whole brain radiotherapy – WBRT), w porównaniu z samą fotemustyną nie poprawiło ani przeżycia całkowitego (mediana – 3,4 vs. 2,8 miesiąca), ani wskaźnika odpowiedzi na leczenie (10% vs. 7%) [22]. Fotemustyna charakteryzuje się silną myelotoksycznością [5, 8, 10]; jest stosowana we Francji, ale nie w USA [6, 8].

Podobnie jak w przypadku fotemustyny, badania zdecydowanej większości autorów, zarówno retro- jak i prospektywne, wykazały ograniczoną skuteczność TMZ w leczeniu BMFM [1, 4-6, 8, 9, 16, 17, 26-34].

W badaniu Agarwala i wsp. z 2004 roku mediana przeżycia chorych z BMFM, leczonych wyłącznie TMZ, wyniosła 3,5 miesiąca, a wskaźnik pozytywnych odpowiedzi nie przekroczył 7%; w grupie chorych, u których TMZ podawany był po poprzedniej chemioterapii choroby poza mózgiem, mediana przeżycia, po ujawnieniu

In 2006 the low efficiency of TMZ was proven in a group of 45 symptomless BMFM patients by Schadendorf et al.: the median of survival – 3.5 months (0.7-8.3) and 4.4% objective responses [30]. The 2007 research of Boogerd et al. that included 52 patients with advanced melanoma and BMFM of a diameter lower than 2cm, treated exclusively with TMZ has shown survival median of 5.6 months [32]. A small gain was achieved through coupling the TMZ with thalidomide, as used by Hwu et al.; a median of survival of 5 months was achieved in case of 26 patients [29]. The research of Hofman et al. of 2006, conducted on a group of 35 patients with non-operative BMFM has resulted in survival median of 5 months in case of patients treated exclusively with TMZ, 7 months in case of TMZ + WBRT and 9 months for TMZ plus stereotactic radiosurgery (SRS) [16].

The vast majority of authors agrees that the supplementation of WBRT with use of TMZ had small or even no influence on improvement of BMFM treatment results [1, 16, 27, 28, 33, 34]. In group of 31 patients treated with connection of TMZ and WBRT Margolin et al. achieved a 6 months median of survival [2-12] and a 2 months survival median till progression [27]. Schild et al., in their 2010 analysis, proved the low efficiency of such a therapy: the survival median for 7 patients treated in North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trial (N0274) was just 3.6 months; in group of 53 patients treated in Mayo Clinic 39 patients were treated with WBRT alone and 14 with WBRT + TMZ – the median of survival was 3.8 and 4.3 months respectively [28].

IMMUNOTHERAPY

The scarce clinical research indicates that interleukin-2 used separately or in connection with α -2b interferon has, unfortunately relatively low, efficiency in BMFM treatment [1, 6-8, 12, 35, 36]. There is also no evidence that the use of bio-chemotherapy (decarbazine or TMZ connected with interleukin-2 and α -2b interferon) improves the survivability of this group of patients [4, 8, 12, 17].

Adaptive cell therapy (ACT) attempts were also made [1, 6, 37, 38]. Hong et al. presented a group of 26 patients subjected to TIL (tumor-infiltrating lymphocytes) or TCR (T-cell receptor transduced lymphocytes) ACT. Of 17 patients treated with TIL ACT 7 (41%) saw complete regression of changes in brain and 6 a partial one; among 9 patients subjected to TCR (transduced lymphocytes) treatments 2 saw total regression and 1 – partial one [36]. Still – only carefully selected patients with very small, symptomless BMFM changes were included in the research. There is no literature available that would evaluate the effectiveness of ACT in case of patients with symptomatic or large BMFM [1].

It is still undoubted that the hope of improving the BMFM treatment efficiency was largely awakened by the introduction, to clinical praxis, of ipilimumab monoclonal antibody binding with CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte

BMFM, była jeszcze krótsza i wyniosła 2 miesiące [26]. W 2006 roku niską skuteczność TMZ wykazali w grupie 45 chorych z bezobjawowymi BMFM, Schadendorf i wsp.: mediana przeżycia – 3,5 miesiąca (0,7-8,3) oraz 4,4% obiektywnych odpowiedzi [30]. W badaniu Boogerd i wsp. z 2007 roku, obejmującym 52 chorych na zaawansowanego czerniaka, z BMFM poniżej 2cm średnicy, leczonych wyłącznie TMZ, mediana przeżycia wyniosła 5,6 miesiąca [32]. Niewielki zysk dało skojarzenie TMZ z thalidomidem, zastosowane przez Hwu i wsp.; u 26 chorych uzyskano medianę przeżycia – 5 miesięcy [29]. W badaniu Hofmana i wsp. z 2006 roku, przeprowadzonym w grupie 35 chorych z nieoperacyjnymi BMFM, mediana przeżycia wyniosła 5 miesięcy u chorych leczonych wyłącznie TMZ, 7 miesięcy – TMZ + WBRT i 9 miesięcy – TMZ + stereotaktyczna radioterapia (stereotactic radiosurgery – SRS) [16].

Zdecydowana większość autorów jest zgodna, że uzupełnienie WBRT, zastosowaniem TMZ, miało niewielki lub żaden wpływ na poprawę wyników leczenia BMFM [1, 16, 27, 28, 33, 34]. W grupie 31 chorych leczonych skojarzeniem TMZ i WBRT, Margolin i wsp. uzyskali medianę przeżycia 6 miesięcy [2-12], a medianę przeżycia do progresji – 2 miesiące [27]. W swojej analizie z 2010 roku niską skuteczność tego leczenia wykazali Schild i wsp.: mediana przeżycia 7 chorych leczonych w North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trial (N0274) wyniosła jedynie 3,6 miesiąca; w grupie 53 chorych leczonych w Mayo Clinic 39 chorych otrzymało samo WBRT, a 14 WBRT + TMZ – mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 3,8 miesiąca i 4,3 miesiąca [28].

IMMUNOTERAPIA

Nieliczne badania kliniczne wykazały, że interleukina-2 stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z interferonem α -2b ma, ale niestety stosunkowo niewielką, skuteczność w leczeniu BMFM [1, 6-8, 12, 35, 36]. Brak również dowodów, iż stosowanie biochemioterapii (dakarbazyna lub TMZ łącznie z interleukiną-2 i interferonem α -2b), poprawia przeżycia chorych tej grupy [4, 8, 12, 17].

Podjęmowano również próby terapii adaptacyjnej (adaptive cell therapy – ACT) [1, 6, 37, 38]. Hong i wsp. zaprezentowali grupę 26 chorych, u których przeprowadzono ACT z TIL (tumor - infiltrating lymphocytes) lub z TCR (T – cell receptor) – transduced lymphocytes. Spośród 17 chorych leczonych ACT z TIL, u 7 (41%) uzyskano całkowitą regresję zmian w mózgu, a u 6 częściową; spośród 9 chorych leczonych ACT z TCR - transduced lymphocytes, u 2 chorych regresja była całkowita, a u 1 – częściowa [36]. Do badania włączeni byli jednak bardzo wyselekcjonowani chorzy z małymi, bezobjawowymi, BMFM. W piśmiennictwie brak badań oceniających rolę ACT u chorych z objawowymi lub dużymi BMFM [1].

Nie ulega natomiast wątpliwości, iż nadzieję na poprawę skuteczności leczenia BMFM, obudziło wprowadzenie do praktyki klinicznej ipilimumabu, przeciwciała

antigen-4) [1, 2, 6, 11-13, 39-47]. In a controlled clinical research the use of ipilimumab after the failure of previous therapy in patients with advanced melanoma (12% with BMFM) the effectiveness of the sole ipilimumab, ipilimumab connected with the gp100 peptide cancer vaccine, and the vaccine alone; the use of ipilimumab improved the survivability of patients: the median survival time of groups treated with ipilimumab was 10 months, compared to 6.4 months for the group treated with vaccine alone. In this research in the group of the patients who reacted to the ipilimumab treatment the response ratio (CR+PR) was 11% in the period of at least 2 years [12, 13, 39, 48]. The efficiency of ipilimumab was also confirmed in the research of Margolina et al. in which a group of 72 patients with recurrence of BMFM has shown a partial regression or stabilization of changes for a period of 3 months in 10 of the patients [40].

In the stage II research presented by Lawrence et al. with use of ipilimumab 16% (8/51) responses were achieved in patients not subjected to corticosteroid therapy and 5% (1/21) in those receiving corticosteroids; the reason for that difference was probably the unfavorable clinical composition of the latter group of patients [46]. In a small group of 12 BMFM patients Weber et al. achieved a partial regression of changes in 2 cases and a stabilization in 3 further cases; the survival median was 14 months for the whole group (2.7-56.4) [11]. Margolin conducted an analysis of a group of 72 patients, 51 of which suffered from symptomless BMFM and 21 were diagnosed with stabilization of BMFM in course of corticosteroid therapy; the survival median after use of ipilimumab was 7 months for the group with symptomless BMFM and 4 months in case of corticosteroid controlled MBFM.

Basic complications are: diarrhea, rash, increased LFT results and the death of one patient due to rectal colitis [41, 42]. Kinsely et al. conducted an analysis of a group of 77 BMFM patients treated with SRS in the years 2002-2010; 27 of them received ipilimumab; the median of survival was respectively 21.3 and 4.9 months, and the 2-year survival ratio 47.2 and 19.7% when they compared the group treated with ipilimumab with that treated without it [44]. The retrospective study of Mathew et al. showed that the use of ipilimumab in patients with advanced melanoma and controlled BMFM treated with SRS did not improve survivability and did not extend the period preceding the appearance of new BMFM [43].

The introduction of ipilimumab to clinical praxis of BMFM patient treatment forms an undoubted advancement; but its efficiency is actually limited to the symptomless BMFM or limited scope of BMFM symptoms patients, who are in good condition and are characterized by a slow progression of cancerous process. It is connected with the fact that benefits from this treatment are only visible after 3-4 months; the use of ipilimumab in case of patients with rapid progression of the cancerous process or visible BMFM symptoms is not justified [1, 6, 12]. Further, well planned and controlled, clinical research is

monoklonalnego przeciw CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antygen-4) [1, 2, 6, 11-13, 39-47]. W kontrolowanym badaniu klinicznym, stosując ipilimumab po niepowodzeniu wcześniejszej terapii u chorych na uogólnionego czerniaka (12% z BMFM), porównano skuteczność samego ipilimumabu, ipilimumabu skojarzonego ze szczepionką peptydową gp 100 i samej szczepionki; zastosowanie ipilimumabu poprawiło całkowite przeżycie chorych: mediana czasu przeżycia w grupach chorych leczonych ipilimumabem wyniosła 10 miesięcy wobec 6,4 miesiąca leczonych szczepionką. W badaniu tym w grupie chorych, którzy zareagowali na leczenie ipilimumabem wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) wyniósł 11% w okresie co najmniej 2 lat [12, 13, 39, 48]. Skuteczność ipilimumabu potwierdzono w badaniu Margolina i wsp., w którym w grupie 72 chorych z nawrotem BMFM, uzyskano u 10 chorych częściową regresję lub stabilizację zmian, na okres 3 miesięcy [40]. W badaniu fazy II zaprezentowanym przez Lawrence i wsp. stosując ipilimumab uzyskano 16% (8/51) odpowiedzi u chorych nie poddanych korykosteroidoterapii i 5% (1/21) otrzymujących korykosteroidy; przyczyną tej różnicy był prawdopodobnie szczególnie niekorzystny skład kliniczny tej drugiej grupy chorych [46]. W niewielkiej grupie 12 chorych z BMFM, Weber i wsp. uzyskali u 2 chorych częściową regresję zmian, a u 3 stabilizację; mediana przeżycia w całej grupie wyniosła 14 miesięcy (2,7-56,4) [11]. Margolin przeprowadził analizę grupy 72 chorych, z których 51 miało BMFM bezobjawowe, a u 21 stwierdzono stabilizację BMFM w trakcie korykoterapii; mediana przeżycia po zastosowaniu ipilimumabu wyniosła odpowiednio 7 miesięcy i 4 miesiące w grupie chorych z bezobjawowymi i opanowanymi korykosteroidoterapią BMFM. Podstawowe powikłania to: biegunka, wysypka, podwyższone wyniki prób wątrobowych i zgon 1 chorego z powodu zapalenia okrężnicy [41, 42]. Kinsely i wsp. przeprowadzili analizę grupy 77 chorych z BMFM poddanych SRS w latach 2002-2010; 27 z nich otrzymało ipilimumab; mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 21,3 i 4,9 miesiąca, a 2-letnie przeżycie 47,2% i 19,7% w grupie chorych leczonych i nieleczonych ipilimumabem [44]. W retrospektywnym badaniu Mathew i wsp., zastosowanie ipilimumabu w grupie chorych z uogólnionym czerniakiem i ograniczonymi BMFM leczonymi SRS, nie poprawiło przeżycia chorych i nie wpłynęło na przedłużenie okresu wolnego od pojawienia się nowych BMFM [43].

Wprowadzenie do praktyki klinicznej ipilimumabu u chorych z BMFM jest niewątpliwie znaczącym postępem; niemniej jego skuteczność jest w zasadzie ograniczona do chorych z BMFM bezobjawowymi lub minimalnie objawowymi, w dobrym stanie sprawności i wolnym przebiegiem procesu nowotworowego. Związane jest to z faktem, iż korzyść z leczenia choroby uzyskują dopiero po 3-4 miesiącach; stosowanie ipilimumabu u chorych z gwałtowną progresją procesu nowotworowego lub wyraźnie objawowymi BMFM jest nieuzasadnione [1, 6, 12]. Dla jednoznacznej oceny wartości ipilimumabu w le-

required for unambiguous assessment of the value of ipilimumab in treatment of BMFM patients.

BRAF INHIBITORS

40 to 60% of melanoma patients show mutation of BRAF gene and 90% of those mutations are of type V600E. Vemurafenib and dabrafenib are BRAF inhibitors used in first line of treatment of advanced melanoma patients showing this mutation [1, 6, 12, 15, 49-55].

In 2011 Chapman et al. presented the results of a randomized research of 3rd stage conducted in a group of 675 patients with advanced melanoma with BRAF V600E mutation. Dacarbazine and vemurafenib were administered as first line drugs, with 5% response ratio after dacarbazine and 48% after vemurafenib, and the 6-month survival rates of respectively 64 and 84% [15]. In the Sosman et al. research of second stage published in 2012 and concerning a group of 132 patients with advanced melanoma with BRAF mutations (V600E and several patients with V600K) a 53% response ratio was achieved (6% CR and 47% PR) and in case of 29% of patients a stabilization of the disease; the median of lasting of vemurafenib treatment response was 6.7 months [49]. In research of Dummer et al. 5 patients with progression of the previously treated BMFM were presented; after use of vemurafenib one of them had a PR and 4 others stabilized their changes in brain [50].

In 2010 Long et al., and in 2012 Falchook et al. proved the significant activity of dabrafenib in the primary treatment of BMFM. In group of 10 patients with BRAF V600 mutation diagnosed with symptomless BMFM sized more than 3mm (3 to 15mm) 9 patients have shown significant regression of changes in brain [51, 53]. Mittapalli et al. in the research published in 2013 suggest the better brain penetration of dabrafenib, when compared to vemurafenib [54]. Rochet et al. of the Mayo Clinic described 3 cases in which the vemurafenib treatment resulted in regression of melanoma metastases outside the brain, with the concurrent progression BMFM [52].

It is worth stressing that vemurafenib is characterized by its large skin toxicity (UV-rays and radiation oversensitivity); and approximately 20% of patients experience the development of squamous cell cancer [12, 55]. Dabrafenib, with its similar efficiency, creates a significantly lower risk of those complications [53, 56]. Summarizing – the BRAF inhibitors most probably improve the fate of those BMFM patients, who were diagnosed with BRAF mutations, but their actual effectiveness requires controlled clinical tests; the linking of ipilimumab and BRAF inhibitors with local (surgery, SRS) and regional (WBRT) treatments must also be further considered [1, 6, 12, 57].

czeniu chorych z BMFM konieczne są dalsze dobrze zaplanowane i kontrolowane badania kliniczne.

INHIBITORY BRAF

U 40-60% chorych na czerniaka stwierdza się mutacje genu BRAF, a 90% tych mutacji stanowi typ V600E. Vemurafenib i dabrafenib są inhibitorami BRAF, stosowanymi w I linii leczenia chorych na uogólnionego czerniaka, wykazujących tę mutację [1, 6, 12, 15, 49-55].

W 2011 roku Chapman i wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania fazy III przeprowadzonego w grupie 675 chorych na uogólnionego czerniaka, mających mutację BRAF V600E. Jako leki I linii porównano dakarbazyne i vemurafenib uzyskując 5% odpowiedzi po dakarbazynie i 48% po vemurafenibie, a przeżycie 6-miesięczne, odpowiednio 64% i 84% [15]. W opublikowanym w 2012 roku, przez Sosmana i wsp. badaniu fazy II, przeprowadzonym w grupie 132 chorych na uogólnionego czerniaka, z mutacją BRAF (V600E i kilku chorych V600K) uzyskano 53% odpowiedzi (6% CR i 47%PR), a u 29% chorych stabilizację choroby; mediana trwania odpowiedzi na leczenie vemurafenibem wyniosła 6,7 miesiąca [49]. W badaniu Dummera i wsp. zaprezentowano 5 chorych, u których stwierdzono progresję uprzednio leczonych BMFM; po zastosowaniu vemurafenibu u 1 z nich uzyskano PR, a u 4 stabilizację zmian w mózgu [50].

W 2010 roku Long i wsp., a w 2012 roku Falchook i wsp. wykazali znaczącą aktywność dabrafenibu w pierwotnym leczeniu BMFM. W grupie 10 pacjentów z mutacją BRAF V600, u których stwierdzono bezobjawowe BMFM o wymiarze ≥ 3 mm (3-15mm), 9 chorych miało znaczącą regresję zmian w mózgu [51, 53]. Mittapalli i wsp. w opublikowanym w 2013 roku badaniu, sugerują nieco lepszą penetrację do mózgu dabrafenibu, w porównaniu z vemurafenibem [54]. Rochet i wsp. z Mayo Clinic opisali 3 przypadki, u których leczeniem vemurafenibem uzyskano regresję zmian przerzutowych czerniaka poza mózgiem, przy równoczesnej progresji BMFM [52].

Należy zaznaczyć, że vemurafenib ma dużą toksyczność skórą (nadwrażliwość na promieniowanie UV i promieniowanie jonizujące); u ok. 20% chorych dochodzi do rozwoju raka płaskonabłonkowego [12, 55]. Dabrafenib, przy podobnej skuteczności stwarza wyraźnie mniejsze ryzyko tych powikłań [53, 56]. Podsumowując, inhibitory BRAF prawdopodobnie poprawiają losy chorych z BMFM, u których stwierdzono mutacje BRAF, ale ich rzeczywista skuteczność wymaga kontrolowanych badań klinicznych; rozstrzygnięcia wymagają również zagadnienia kojarzenia ipilimumabu oraz inhibitorów BRAF, z leczeniem lokalnym (chirurgia, SRS) i regionalnym (WBRT) [1, 6, 12, 57].

References/Piśmiennictwo:

1. Carlino MS, Fogarty GB, Long GV: Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* 2012;18:208-12.
2. Flanigan JC, Jilaveanu LB, Faries M i wsp.: Melanoma brain metastases: is it time to reassess the bias? *Curr Probl Cancer* 2011;35:200-10.
3. Antoni D, Noël G, Mornel F: Place de la radiothérapie panencéphalique dans les métastases cérébrales. *Bull Cancer* 2013;100:15-22.
4. Majer M, Samlowski WE: Management of metastatic melanoma patients with brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2007;9:411-6.
5. Bafaloukos D, Gogas H: The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:515-20.
6. Durando X, Mansard S, Daste A i wsp.: Stratégies thérapeutiques et traitements systémiques des métastases cérébrales du melanoma. *Bulletin du Cancer* 2013;100:23-28.
7. Sampson JH, Shafman TD, Carter JH Jr i wsp.: Brain metastases from malignant melanoma. W: Berger MS, Prados MD. Textbook of neuro-oncology. 2005; Elsevier. Philadelphia 430-8.
8. Tarhini AA, Agarwala SS: Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-6.
9. Douglas JG, Margolin K: The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29:518-24.
10. Cattell E, Kelly C, Middleton MR: Brain metastases in melanoma: a European perspective. *Semin Oncol* 2002; 29:513-7.
11. Weber JS, Amin A, Minor D i wsp.: Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res* 2011;21:530-4.
12. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nowecki ZI i wsp.: Czerniak skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Nowotwory – J Oncol* 2013; 63:157-70.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
14. Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
15. Chapman PB, Hauschild A, Robert C i wsp.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
16. Hofmann M, Kiecker F, Wurm R i wsp.: Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *J Neurooncol* 2006;76:59-64.
17. Majer M, Jensen RL, Shrieve DC i wsp.: Biochemotherapy of metastatic melanoma in patients with or without recently diagnosed brain metastases. *Cancer* 2007; 110:1329-37.
18. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P i wsp.: Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66:1873-8.
19. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ i wsp.: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-25.
20. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P i wsp.: Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:263-6.
21. Szczylik C, Paprocka-Langiewicz J, Węgorzewski K, i wsp. Fotemustyna w paliatywnej chemioterapii przerzutowego czerniaka skóry i gałki ocznej – doświadczenia własne i wczesne wyniki leczenia. *Współcz Onkol* 2003;7:619-624.
22. Mornex F, Thomas L, Mohr P i wsp.: Essai de phase III randomisé comparant la fotemustine seule ou associée à une irradiation encéphalique dans les métastases cérébrales de melanoma. *Cancer/Radiother* 2003;7:1-8.
23. Kleeberg UR, Engel E, Israels P i wsp.: Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumour load and treatment effectiveness. A multicentre phase II trial of the EORTC-Melanoma Cooperative Group (MCG). *Melanoma Res* 1995;5:195-200.
24. Khayat D, Giroux B, Berille J i wsp. Fotemustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Invest* 1994;12:414-20.
25. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC: Phase II trial of fotemustine in patients with metastatic malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1994;12:251-4.
26. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M i wsp.: Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22:2101-7.
27. Margolin K, Atkins B, Thompson A i wsp.: Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:214-8.
28. Schild SE, Behl D, Markovic SN i wsp.: Brain metastases from melanoma: is there a role for concurrent temozolomide in addition to whole brain radiation therapy? *Am J Clin Oncol* 2010;33:633-6.
29. Hwu WJ, Lis E, Menell JH i wsp.: Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma: a phase II study. *Cancer* 2005 Jun 15; 103:2590-7.
30. Schandendorf D, Hauschild A, Ugurel S i wsp.: Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study. *Ann Oncol* 2006; 17:1592-7.
31. Siena S, Crinì L, Danova M i wsp.: Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:655-61.
32. Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O: Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer* 2007;109:306-12.
33. Conill C, Jorcano S, Domingo-Doménech J i wsp.: Whole brain irradiation and temozolomide based chemotherapy in melanoma brain metastases. *Clin Transl Oncol* 2006;8:266-70.

34. Devito N, Yu M, Chen R i wsp. Retrospective study of patients with brain metastases from melanoma receiving concurrent whole-brain radiation and temozolomide. *Anticancer Res* 2011;31:4537-43.
35. Schmittl A, Proebstle T, Engenhardt-Cabillic R i wsp. Brain metastases following interleukin-2 plus interferon-alpha-2a therapy: a follow-up study in 94 stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer* 2003;39:476-80.
36. Powell S, Dudek AZ: Single-institution Outcome of High-dose Interleukin-2 (HD IL-2) Therapy for Metastatic Melanoma and Analysis of Favorable Response in Brain Metastases. *Anticancer Res* 2009;29:4189-93.
37. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC i wsp.: Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2346-57.
38. Hong JJ, Rosenberg SA, Dudley ME i wsp.: Successful Treatment of Melanoma Brain Metastases with Adoptive Cell Therapy. *Clin Cancer Res* 2010;16:4892-8.
39. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM i wsp.: CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2039-47.
40. Margolin KA, Di Giacomo AM, Maio M: Brain metastasis in melanoma: clinical activity of CTLA-4 antibody therapy. *Semin Oncol* 2010;37:468-72.
41. Margolin K: Ipilimumab in a Phase II trial of melanoma patients with brain metastases. *Oncoimmunology* 2012;1:1197-1199.
42. Margolin K, Ernstoff MS, Omid Hamid i wsp.: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-65.
43. Mathew M, Tam M, Ott Pai i wsp.: Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res* 2013;23:191-5.
44. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J i wsp.: Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117:227-33.
45. Scharz NE, Farges C, Madelaine I i wsp.: Complete regression of a previously untreated melanoma brain metastasis with ipilimumab. *Melanoma Res* 2010; 20:247-50.
46. Lawrence DP, Hamid O, McDermott DF, i wsp.: Phase II trial of ipilimumab monotherapy in melanoma patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2010;20, suppl 15 (abstract 8523).
47. Lebbé C, McDermott DF, Robert C i wsp.: Ipilimumab improves survival in previously treated, advanced melanoma patients with poor prognostic factors: subgroup analyses from a phase III trial. *Ann Oncol* 2010, abstract 1324.
48. Świtaj T, Wysocki P, Wojtkiewicz M i wsp. Ipilimumab – postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prakt Clin* 2011;7:231-45.
49. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L i wsp.: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
50. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM, i wsp.: An open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011.29 (suppl): abstr 8548.
51. Long GV, Kefford RF, Carr PJA i wsp.: Phase 1/2 study of GSK2118436, a selective inhibitor of V600 mutant (Mut) BRAF kinase: evidence of activity in melanoma brain metastases; (Mets). *Ann Oncol* 2010, abstr. LBA 27.
52. Rochet NM, Dronca RS, Kottschade La i wsp.: Melanoma brain metastases and vemurafenib: need for further investigation. *Mayo Clin Proc* 2012;87:976-81.
53. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R i wsp.: Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379:1893-901.
54. Mittapalli RK, Vaidyanathan S, Dudek AZ i wsp.: Mechanisms limiting distribution of the threonine-protein kinase B-RaF(V600E) inhibitor dabrafenib to the brain: implications for the treatment of melanoma brain metastases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:655-64.
55. Ducassou A, David I, Delannes M i wsp.: Radiosensibilisation induite par le vemurafenib. *Cancer Radiother* 2013;17:304-7.
56. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L i wsp.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
57. Soffietti R, Trevisan E, Ruda R: Targeted therapy in brain metastasis. *Curr Opin Oncol* 2012;24:679-86.