

Ewa Jakubowicz¹, Tomasz Walasek²,
Marian Reinfuss², Jerzy Jakubowicz³,
Paweł Blecharz⁴, Andrzej Kukietka²

¹ Poradnia Neurologiczna NZOZ Południe
– Kraków

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

³ Klinika Onkologii, Centrum Onkologii
– 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:
Prof. dr hab. n. med. Marian Reinfuss
Centrum Onkologii Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
Tel. 12 431 81 20
e-mail: z5reinfu@cyfronet.pl

Received: 16.09.2013

Accepted: 29.10.2013

Published: 27.03.2014

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2046
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	68

Demographics, clinical picture, and treatment options of brain metastases from melanoma

Epidemiologia, obraz kliniczny oraz metody leczenia przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

On the basis of the literature it has been revealed that melanoma is source of 10% brain metastases, and 15-50% patients presenting disseminated melanoma are at risk for brain metastases. The interval between the diagnosis of primary melanoma and the subsequent diagnosis of brain metastases range from 2 to 4 years, generally. The single metastases are reported in 36-61,3 % patients, but melanoma is the first source of multiple metastases. Local (surgery, stereotactic radiosurgery) and regional (whole brain radiotherapy) treatment or combination surgery and radiotherapy is preferred. In systemic therapy ipilimumab (anti CTLA4 antibody) and vemurafenib or dabrafenib (BRAF inhibitors) may be used.

Key words: melanoma, brain metastases, demographics, clinical picture, treatment.

Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa wykazano, że czerniak jest przyczyną ok. 10% przerzutów do mózgu, a w grupie chorych na rozsianego czerniaka ryzyko ich rozwoju wynosi 15-50%. Okres czasu upływający pomiędzy rozpoznaniem czerniaka, a wystąpieniem przerzutów do mózgu wynosi najczęściej 2-4 lat. Pojedyncze przerzuty stwierdza się u 36-61,3% chorych, niemniej czerniak jest najczęstszą przyczyną licznych przerzutów do mózgu. Preferowane jest leczenie lokalne (chirurgia, stereotaktyczna radiochirurgia) i regionalne (napromienianie całego mózgowia), lub kojarzenie chirurgii i radioterapii. W leczeniu systemowym może być stosowany ipilimumab (p/ciało monoklonalne anty CTLA4) oraz vemurafenib lub dabrafenib (inhibitory BRAF).

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty do mózgu, epidemiologia, obraz kliniczny, leczenie

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU PRZERZUTÓW DO MÓZGU U CHORYCH NA CZERNIAKA

Czerniak jest przyczyną ok. 10% przerzutów do mózgu (brain metastases - BM) i pod tym względem zajmuje trzecie miejsce po raku płuca (30-60%) i raku piersi (15-25%), przed rakiem jelita grubego i odbytnicy oraz rakiem nerki [1-11], a w proporcji do liczby zachorowań, wyprzedza nawet raka piersi [12].

W dużych grupach chorych na czerniaka, przerzuty do mózgu (brain metastases from melanoma - BMFM) diagnozowane są w 7,4-13,3% przypadków [4, 6, 13-15]. W grupie 6953 chorych na czerniaka zaprezentowanych przez Sampsona i wsp. [4] BMFM stwierdzono w 10,7% przypadków, a w grupie 150 chorych analizowanej przez Schoutena i wsp. [13] w 7,4%; w materiale obejmującym 44 dzieci leczonych z powodu czerniaka w St. Jude Children's Research Hospital, BMFM rozpoznano w 8 (18%) przypadków [16].

W grupie chorych na czerniaka o zaawansowaniu loko-regionalnym ryzyko rozwoju BMFM waha się od 10% do 13% [17], natomiast u chorych na rozlanego czerniaka, wynosi 15-50% [3, 4, 6, 9, 10, 18-20]. Według Carlino i wsp. [21] oraz Vestermarcka i wsp. [22] u 15-20% chorych, BMFM są pierwszym objawem uogólnienia się czerniaka. Ponad połowa chorych, zmarłych z powodu czerniaka, umiera właśnie w wyniku wystąpienia BMFM [4, 23]. W badaniach sekcyjnych chorych zmarłych na czerniaka, BMFM stwierdza się w 50-75% przypadków [2-4, 7, 18, 19, 21, 23-25].

Czynnikami zwiększonego ryzyka rozwoju BMFM są: młody wiek, płeć męska, pierwotna lokalizacja czerniaka na śluzówkach lub w terenie głowy i szyi, typ histologiczny czerniaka (acral lentiginous, nodular), zmiana pierwotna o znacznej grubości (Breslow > 4 mm), a szczególnie owrzodzona, wysoki indeks mitotyczny [4, 6, 26, 27]. Ryzyko rozwoju BMFM jest również większe u chorych z mutacją BRAF lub NRAS [28].

OBRAZ KLINICZNY BMFM

Okres czasu upływający pomiędzy rozpoznaniem czerniaka, a wystąpieniem BMFM wynosi najczęściej 2-4 lat [4, 12, 14, 29, 30], niemniej zdarzają się choroby, u których BMFM stwierdza się już w momencie diagnozy czerniaka, jak i wiele lat po niej [4, 12, 14, 31, 32]. W grupie 6953 chorych na czerniaka zaprezentowanej przez Sampsona i wsp. mediana czasu wystąpienia BMFM wyniosła 3,7 lat [29], w materiale Harrisona i wsp. – 4,1 lat (0,03-18,6 lat) [12], Mathieu i wsp. – 49,4 miesiąca (0-49,8 lat) [31], a Zakrzewskiego i wsp. – 2,1 lat (2 miesiące – 13,3 lat). Staudt i wsp. stwierdzili, że u 42,6% chorych czas wystąpienia BMFM wynosił poniżej 24 miesięcy, a u 57,4% - 24 i więcej miesięcy [30]. Krótki (mediana 14,1 miesiąca) okres stwierdzili badacze z MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) w grupie 91 chorych leczonych w latach 1974-1994 [33]. Szczegółową analizę tego zagadnienia przedstawili Eigentler i wsp., w pu-

blikacji z 2011 roku, obejmującej 692 chorych z BMFM, leczonych w 9 ośrodkach onkologicznych w Niemczech [14]; mediana czasu stwierdzenia BMFM, od rozpoznania czerniaka, wyniosła 30,4 miesiąca. Do 1 roku, BMFM rozpoznano u 22,8% chorych, pomiędzy 1 a 3 rokiem – u 35,7%, 3 a 5 rokiem – u 16,9%, 5 - 10 rokiem – 17,2% i w 10 roku oraz w dalszych latach u 7,4% chorych.

W doniesieniu Radesa i wsp. z 2010 roku obejmującego grupę 51 chorych z BMFM, 56,9% z nich miało 60 i mniej lat, 43,1% powyżej 60 lat [18]. W grupie 135 chorych zaprezentowanych przez Marcusa i wsp. 40% pacjentów miało poniżej 50 lat, 28,1% - 50-59 lat i 31,9% - 60 i więcej lat [20]. W materiale 265 chorych Staudta i wsp. – 25,7% miało poniżej 45 lat, a 74,3% - 45 i więcej lat [30]; natomiast w materiale 104 chorych Flanigana i wsp., poniżej 40 lat miało 15,4% chorych, a 40 i więcej lat – 84,6% [34]. W sumie średni wiek chorych z BMFM waha się w piśmiennictwie od 51,9 do 60,3 lat [12, 31, 32, 35], mediana od 53 do 59 lat [14, 36, 37].

Według danych piśmiennictwa wśród chorych z BMFM przeważają mężczyźni, stanowiąc od 54,0 do 74,5% chorych, podczas gdy kobiety od 25,5 do 42,5% [12, 14, 18, 30-32, 34-38].

Wśród chorych z BMFM, pojedynczy BM stwierdza się u 36-61,3% chorych [12, 14, 20, 29-31, 35-37, 39]. Jednak w grupach powyżej 150 chorych, odsetek ten waha się od 36% do 40,4% [14, 29-31, 36] i tak w grupie 265 chorych zaprezentowanej przez Staudta i wsp. 1 BMFM wykryto u 40,4%, 2 – 15% i powyżej 2 – 44,5% [30]. W grupie 244 chorych, Mathieu i wsp. 1 BMFM rozpoznali u 40,2% chorych, 2-3 – 34,8%, 4-6 – 16,8% oraz 7 i więcej – 8,2% [31]; spośród 385 chorych przedstawionych przez Sampsona i wsp. 1 BMFM stwierdzono u 39,2%, 2 – 13,2%, 3 – 7,8% i powyżej 3 – u 39,8% [29]; a spośród 692 chorych analizowanych przez Eigentlera i wsp. 1 – 36%, 2 – 14,7%, 3 – 7,7% i powyżej 3 – 35,0% [14]. W sumie podkreślić należy jeszcze raz, że czerniak to nowotwór złośliwy, który jest najczęstszą przyczyną licznych BM, wyprzedzając w tym raka płuca i raka piersi [36, 40]. Według Gonzaleza-Martineza i wsp., 66% chorych z BMFM ma zmiany wieloogniskowe w mózgu [41]. W trakcie autopsji chorych zmarłych z powodu BMFM, u 90% z nich zmiany są właśnie wieloogniskowe [29].

Najczęstszymi początkowymi objawami BMFM są w kolejności: objawy ogniskowe, objawy nadciśnienia śródczaszkowego (ból głowy, nudności, wymioty), padaczka, krwotoki śródmózgowe [29, 31]. W miarę rozwoju i rozpowszechniania się nowoczesnych metod obrazowania (TK, NMR, PET) zwiększa się odsetek chorych pierwotnie bezobjawowych; jeszcze w materiale Sampsona i wsp. opublikowanym w 2005 roku odsetek ten wynosił 39,0% [29], ale w publikacji Mathieu i wsp. z 2007 roku już 48,8% [31], a Staudta i wsp. z 2010 roku – 55,5% [30].

W analizie przedstawionej w 2005 roku przez Sampsona i wsp. w grupie 91 chorych, maksymalna wielkość

największego BMFM wyniosła odpowiednio: 1, 2, 3, 4 i 5cm, u 17,6%, 20,9%, 34,0%, 22,0%, 5,5%, chorych [29]. W grupie 265 chorych przedstawionych przez Staudta i wsp., w 2010 roku, u 46,8% chorych BMFM nie przekraczała 15mm, u 34,3% przekraczała tę wielkość, a u 18,9% wielkość BMFM była nieznaną [30]. W 2011 roku w materiale Eigentlera i wsp. mediana wymiaru największego BMFM wyniosła 36mm (2-70) [14], a w 2013 roku Marcus i wsp. w grupie 135 chorych stwierdzili BMFM <1cm, u 36,8% chorych [20].

U 17,4-54,1% chorych na czerniaka, w momencie wykrycia BMFM, są one jedyną lokalizacją przerzutów odległych [12, 14, 18, 20, 29, 30]; tak znaczące różnice, wynikają oczywiście z różnego składu klinicznego badanych grup chorych oraz stopnia dostępu do szeroko pojętej diagnostyki, stwarzającej możliwość wczesnego wykrycia zmian przerzutowych, w innych niż mózg narządach. U większości chorych BMFM towarzyszą przerzuty odległe, pozamózgowe. W materiale przedstawionym przez Sampsona i wsp. przerzuty odległe poza mózgiem, stwierdzono u 4,5% chorych z BMFM, w tym: w jednym narządzie (płuca, kości lub wątroba) u 34,9% chorych, w 2 narządach u 7,8%, 3 narządach – 2,9%, 4 i więcej narządach u 0,3% [29]. W grupie 265 chorych zaprezentowanych przez Staudta i wsp. przerzuty odległe w jednym narządzie stwierdzono u 17% chorych, w 2 – u 23,4%, w 3 – u 18,1% i 4 i więcej u 24,2% [30]; wreszcie w grupie 692 chorych analizowanej przez Eigentlera i wsp. przerzuty odległe stwierdzono w jednym narządzie u 28,9% chorych, 2-3 narządach – 39,2% i 4 i więcej – 10,7% [14]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów poza mózgiem, u chorych z BMFM, są płuca, wątroba i kości [14, 29, 30]. W materiałach Staudta i wsp. oraz Eigentlera i wsp. przerzuty do płuc stanowiły odpowiednio 62,6% i 63,4%, wątroby – 38,9% i 37,6%, kości – 15,5% i 15,9%, skóry i tkanek miękkich – 37,4% i 39,7% i innych (nadnercza, śledziona itp.) – 22,8% i 30,6% [14, 30]. Obraz kliniczny BMFM u dzieci jest zasadniczo podobny do obrazu klinicznego u dorosłych [16].

METODY LECZENIA PRZERZUTÓW DO MÓZGU U CHORYCH NA CZERNIAKA

Podstawowymi metodami leczenia przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka są: neurochirurgia, stereotaktyczna radiochirurgia (stereotactic radiosurgery – SRS), napromienianie całego mózgowia (whole brain radiotherapy – WBRT) oraz leczenie systemowe (chemioterapia, immunoterapia, inhibitory BRAF); coraz częściej kojarzy się te metody w różnej konfiguracji [3, 5, 6, 9, 15, 18, 23, 29, 30, 40, 42-50]. Ostateczny wybór metody leczenia zależy od wielu czynników, m. innymi od:

- wieku chorego,
- chorób towarzyszących,
- stanu sprawności chorego ocenionego np. według skali Karnofskiego (KPS),
- liczby, wielkości i lokalizacji BMFM,

- symptomatologii BMFM,
- stopnia rozwoju (np. przerzuty odległe pozamózgowe) i opanowania czerniaka poza mózgiem,
- uprzedniego leczenia (np. systemowego),
- ew. mutacji BRAF [5, 6, 40, 42, 43].

Generalnie u chorych z BMFM preferowane jest leczenie lokalne (chirurgiczne lub SRS) i regionalne (WBRT), ewentualnie kojarzenie chirurgii i radioterapii; w drugiej kolejności rozważane i stosowane jest leczenie systemowe [5, 6, 15, 30, 40, 42].

U chorych z 1 lub nielicznymi (2-4) BMFM leczeniem z wyboru jest chirurgia lub SRS, o ile chory jest w dobrym stanie sprawności, z opanowaną lub przynajmniej ustabilizowaną chorobą nowotworową pozaczaszkową [5, 11, 18, 20, 23, 30, 42, 43]. Każda z tych dwóch metod ma swoje zalety i wady. Do leczenia chirurgicznego kwalifikują się szczególnie chorzy z pojedynczymi BMFM o dużych rozmiarach, wywołującymi efekt masy i objawy nadciśnienia śródczaszkowego; chorzy muszą oczywiście kwalifikować się do leczenia operacyjnego (np. znieczulenia ogólnego), a BMFM muszą być położone poza głębokimi strukturami mózgu. Zastosowanie chirurgii daje kilka istotnych korzyści, w porównaniu do SRS, w postaci: usunięcia ogniska nowotworu, możliwości mikroskopowego potwierdzenia przerzutu czerniaka, szybkiego ustąpienia efektu masy i nadciśnienia śródczaszkowego, a więc zmniejszenia koniecznej dawki kortykosteroidów; chirurgia daje możliwość usuwania dużych BMFM (>4cm), w zasadzie nie kwalifikujących się do SRS. Z kolei SRS daje możliwość leczenia BMFM położonych w częściach mózgu niedostępnych chirurgii, a do jej istotnych zalet zaliczyć należy również: minimalną inwazyjność (rama stereotaktyczna) lub nieinwazyjność (maska termoplastyczna), możliwość leczenia kilku BMFM podczas jednego zabiegu, możliwość leczenia ambulatoryjnego i brak konieczności znieczulenia ogólnego. Ograniczeniem SRS jest możliwość leczenia BMFM nie przekraczających 3-3,5cm wielkości [5, 11, 20, 30, 42, 43].

Obie metody leczenia lokalnego (chirurgia, SRS) można kojarzyć z WBRT, która potencjalnie ma zmniejszyć ryzyko wznowy miejscowej BMFM i ewentualnie ryzyko rozwoju nowych BMFM, poza terenem leczonym chirurgicznie lub SRS. Opinie w piśmiennictwie na temat toksyczności i skuteczności tego kojarzenia są rozbieżne [5, 11, 23, 30, 42, 43]. Prawdopodobnie WBRT stosowana przed lub po leczeniu lokalnym, u większości chorych, zmniejsza częstość niepowodzeń miejscowych, ale nie ma wpływu na przeżycia odległe; ewentualna poprawa przeżyć stwierdza się u chorych z 1 BM [3, 8, 43, 51]. Samodzielna WBRT jest zasadniczo leczeniem paliatywnym u chorych z: licznymi BMFM, nie kwalifikującymi się do chirurgii lub SRS, w złym stanie sprawności, z nieopanowanym procesem nowotworowym poza mózgiem; łagodzi ona objawy neurologiczne, ale ma niewielki wpływ na przeżycie chorych.

Chemioterapia jest mało skuteczna w leczeniu BMFM i w zasadzie nie ma istotnego wpływu na przeżycie

chorych; stosowanymi lekami, ze względnie dobrą penetracją bariery krew-mózg, są głównie fotemustyna i temozolomid (TMZ) [5-7, 9, 23, 42, 52-54]. Kojarzenie chemioterapii z WBRT nie przyniosło wyraźnej poprawy skuteczności leczenia, a zwiększyło jego toksyczność [3, 18, 23, 42, 52, 55]. Niewiele dały też próby immunoterapii z zastosowaniem interleukiny-2, interferonu – $\alpha 2b$ czy ACT (adaptive cell therapy) [42, 56, 57]. Sytuacja do niedawna była tak zła, że chorzy z BMFM byli wyłączani z jakichkolwiek kontrolowanych badań klinicznych dotyczących systemowego leczenia czerniaka [5, 42].

Nadzieję obudziło wprowadzenie do praktyki klinicznej p/ciała monoklonalnego anty – CTLA4 (cytotoxic – T lymphocyte associated antygen 4) ipilimumabu [45, 48, 58-60] oraz inhibitorów BRAF – vemurafenibu i dabrafenibu [47, 50, 61-63]. Rzeczywista skuteczność tych leków w stosunku do BMFM wymaga jednak dalszych badań, podobnie zresztą jak skuteczność kojarzenia ich z radioterapią [6, 42, 53].

Zarówno w uzupełnieniu leczenia radykalnego, jak i w leczeniu paliatywnym czy objawowym, chorych z BMFM, istotną rolę odgrywa leczenie farmakologiczne, w tym głównie: kortykosterydy, leki przeciwpadaczkowe i ew. antykoagulanty [1, 5, 6, 9, 11, 30, 40, 42, 64-68]. Kortykosterydy pozwalają opanować nadciśnienie

śródczaszkowe, będące wynikiem obrzęku mózgu lub krwotoków śródczaszkowych; klasycznym leczeniem paliatywnym jest nadal kojarzenie WBRT z kortykosterydami [40, 65]. U chorych leczonych objawowo, kortykosterydy poprawiają komfort i przedłużają nieco życie [6].

Padaczka występuje u ponad 60% chorych z BMFM, a jej ryzyko zwiększa obecność licznych BMFM oraz krwotoków śródczaszkowych [68]. W piśmiennictwie trwa dyskusja na temat profilaktycznego stosowania leków p/padaczkowych, u wszystkich chorych z BMFM; przeważa opinia, iż nie jest to postępowanie uzasadnione i American Academy of Neurology oraz Association for Neurological Surgeons, rekomendują stosowanie tych leków, wyłącznie u chorych objawowych [6, 66, 68].

Zatory żyłne to częste powikłania BMFM; stosowanie antykoagulantów jest w zasadzie bezpieczne, choć istnieje, nieco większe ryzyko krwotoków mózgowych [67].

W podsumowaniu stwierdzić należy, że w chwili obecnej brak jest standardów leczenia BMFM; dzięki jednak znacznemu postępowi w tym zakresie, chorzy z tym rozpoznaniem, nie tylko mogą, ale powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych, prowadzonych u chorych z uogólnionym czerniakiem [1, 5, 6, 30, 65].

References/Piśmiennictwo:

- Douglas JG, Margolin K: The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29:518-24.
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG i wsp.: Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Clin Oncol* 2004; 22:2865-72.
- Bafaloukos D, Gogas H: The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:515-20.
- Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH i wsp.: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88:11-20.
- Majer M, Samlowski WE: Management of metastatic melanoma patients with brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2007;9:411-6.
- Durando X, Mansard S, Daste A i wsp.: Stratégies thérapeutiques et traitements systémiques des métastases cérébrales du melanoma. *Bulletin du Cancer* 20013;100: 97-103
- Davies MA, Liu P, McIntyre S i wsp.: Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:1687-96.
- Eichler AF, Loeffler JS: Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007;12:884-98.
- Tarhini AA, Agarwala SS: Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-6.
- Tsao H, Atkins MB, Sober AJ: Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- Suh JH: Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362:1119-27.
- Harrison BE, Johnson JL, Clough RW i wsp.: Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol* 2003;26:354-7.
- Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA i wsp.: Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698-705.
- Eigentler TK, Figl A, Krex D i wsp.: Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011;117: 1697-703.
- Samlowski WE, Watson GA, Wang M i wsp.: Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007; 109:1855-62.
- Rodriguez-Galindo C, Pappo AS, Kaste SC i wsp.: Brain metastases in children with melanoma. *Cancer* 1997; 79:2440-5.
- Houghton A, Chu D, Coit DG i wsp.: The NCCN melanoma clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2: 46-61.
- Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S i wsp.: Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:537-41
- Morris SL, Low SH, A'Hern RP i wsp.: A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004;91:829-33.

20. Marcus DM, Lowe M, Khan MK i wsp.: Prognostic factors for overall survival after radiosurgery for brain metastases from melanoma. *Am J Clin Oncol* 2013 [Epub ahead of print]
21. Carlino MS, Atkins MB, Warneke CL i wsp.: Differences between Australia (OZ) and the United States (US) in the patterns, prognosis, and treatment of melanoma CNS metastases: analysis from the PHAMOUS (prognostic heterogeneity in patients with advanced melanoma between OZ and the US) study. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23; 946.
22. Vestermark LW, Holtved E, Dahlrot R i wsp.: A phase II study of thalidomide and temozolomide in patients with brain metastases from malignant melanoma: lymphopenia correlates with response. *Ecancermedicalscience* 2008; 2: 91.
23. 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.
24. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB: Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control* 2009;16:248-55.
25. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW i wsp.: Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 1978;135:807-10.
26. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ: Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351:998-1012.
27. Daryanani D, Plukker JT, de Jong MA i wsp.: Increased incidence of brain metastases in cutaneous head and neck melanoma. *Melanoma Res* 2005;15:119-24.
28. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS i wsp.: Clinical characteristics and outcomes associated with *BRAF* and *NRAS* mutations in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl; abstr 8500).
29. Sampson JH, Shafman TD, Carter JH Jr i wsp.: Brain metastases from malignant melanoma. W: Berger MS, Prados MD. Textbook of neuro-oncology. Elsevier Philadelphia 2005;430-438.
30. Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U i wsp.: Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2010;102:1213-18.
31. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB i wsp.: Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 2007;60:471-82.
32. Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE i wsp.: Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011;117:1711-20.
33. Wroński M, Arbit E: Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000;93:9-18.
34. 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.
35. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X i wsp.: Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:809-16.
36. Liew DN, Kano H, Kondziolka D i wsp.: Outcome predictors of gamma knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;114:769-79.
37. Neal MT, Chan MD, Lucas JT Jr i wsp.: Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases. *World Neurosurg* 2013; Feb 10 [Epub ahead of print].
38. Salvati M, Frati A, D'Elia A i wsp.: Single brain metastases from melanoma: remarks on a series of 84 patients. *Neurosurg Rev* 2012;35:211-7.
39. Grob JJ, Regis J, Laurans R, Delaunay M i wsp.: Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. Club de Cancérologie Cutanée. *Eur J Cancer* 1998;34:1187-92.
40. Noël G, Daisne J-F, Thillays F: Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales. *Cancer / Radiothérapie* 2012;16: 101-110
41. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L i wsp.: Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. *J Neurosurg* 2002; 97:494-8.
42. Carlino MS, Fogarty GB, Long GV: Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* 2012;18:208-12.
43. Nawińska A, Pogoda K: Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do mózgu. *Wsp Onkol* 2009;13:255-61.
44. Fogarty G, Morton RL, Vardy J i wsp.: Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients-a randomised phase III trial. *BMC Cancer* 2011;11:142.
45. 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.
46. Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
47. 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.
48. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O i wsp.: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13: 459 - 65.
49. 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.
50. 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.
51. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U i wsp.: Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134-41.
52. Hofmann M, Kiecker F, Wurm R i wsp.: Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *J Neuro Oncol* 2006;76:59-64.
53. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nowecki ZI i wsp.: Czerniak skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Nowotwory – J Oncol* 2013; 63:157-170.
54. 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 ame

- nable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:655-61.
55. Mornex F, Thomas L, Mohr P i wsp.: A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:97-103.
 56. 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.
 57. Powell S, Dudek A: 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.
 58. 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.
 59. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz M i wsp.: Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Oncol Prakt Klin* 2011;7:231-45.
 60. Margolin K: Ipilimumab in a phase II trial of melanoma patients with brain metastases. *Oncoimmunology* 2012;1:1197-99.
 61. 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
 62. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
 63. 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.
 64. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD i wsp.: The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:103-14.
 65. McWilliams RR, Brown PD, Buckner JC i wsp.: Treatment of brain metastases from melanoma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1529-36.
 66. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ: Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.
 67. Alvarado G, Noor R, Bassett R i wsp.: Risk of intracranial hemorrhage with anticoagulation therapy in melanoma patients with brain metastases. *Melanoma Res* 2012;22:310-5.
 68. Goldlust SA, Hsu M, Lassman AB i wsp.: Seizure prophylaxis and melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2012;108:109-14.