

# Pokroky v systémové léčbě mozkových metastáz u maligního melanomu

**Radek Lakomý<sup>1</sup>, Alexandr Poprach<sup>1</sup>, Tomáš Kazda<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

<sup>2</sup>Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Mozkové metastázy jsou významným negativním prognostickým faktorem, a to nejen u maligního melanomu. S rozvojem a dostupností zobrazovacích metod, pokrokem v oblasti neurochirurgie, radioterapie a především s nástupem moderní systémové léčby se přežití pacientů s mozkovým postižením významně zlepšuje. Léčba mozkových metastáz vyžaduje multidisciplinární přístup. U limitovaného počtu metastáz je základem neurochirurgický a/nebo radiochirurgický výkon. Lokální metodu často kombinujeme s moderní systémovou léčbou, založenou na imunoterapii s checkpoint inhibitory nebo cílené léčbě s BRAF a MEK inhibitory. Nejlepších výsledků bylo ve studiích dosaženo u pacientů s asymptomatickými mozkovými metastázami léčených kombinovanou imunoterapií (nivolumab a ipilimumab), i když za cenu významné imunitně podmíněné toxicity. Stále problematickou skupinou jsou pacienti se symptomatickými mozkovými metastázami. Zde by zlepšení mohla přinést kombinace cílené léčby a imunoterapie. Důležité budou poznatky z výzkumu nádorového mikroprostředí v mozku, které nám pomohou překonat primární a sekundární lékovou rezistenci.

**Klíčová slova:** melanom, mozkové metastázy, neurochirurgie, radioterapie, cílená léčba, imunoterapie.

## Advances in the systemic treatment of brain metastases in malignant melanoma

Brain metastases are a significant negative prognostic factor, not only in malignant melanoma. With the development and availability of imaging methods, with progress in the field of neurosurgery, radiotherapy and especially with the advent of modern systemic treatment, the survival of these patients is significantly improving. The treatment of brain metastases requires a multidisciplinary approach. In a limited number of metastases, the treatment is based on neurosurgery and/or radiosurgery. We often combine the local method with modern systemic treatment based on immunotherapy with checkpoint inhibitors or targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. The best results have been achieved with the combination of immunotherapy (nivolumab and ipilimumab) in patients with asymptomatic brain metastases, although with significant immune-related toxicity. Patients with symptomatic brain metastases are still problematic to treat effectively. A combination of targeted therapy and immunotherapy could improve their outcomes. However, knowledge from research into the tumor microenvironment in the brain will be crucial to help us overcome primary and secondary drug resistance.

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

## Úvod

Maligní melanom patří vedle karcinomu plic a prsu k diagnózám s nejvyšší incidencí mozkových metastáz (1, 2). Jejich výskyt roste s pokročilostí onemocnění. U IV. stadia se mozkové metastázy objeví v průběhu onemocnění u 40–50 % pacientů a u více jak 70 % jsou prokázány při autopsiích (3). Přítomnost

mozkových metastáz je negativním prognostickým faktorem. Významně ovlivňují kvalitu života a jsou častou příčinou úmrtí. Před 10 lety se medián celkového přežití u pacientů s mozkovými metastázami pohyboval kolem 4 měsíců (4). Základem léčby oligometastatického mozkového postižení byly lokální metody jako neurochirurgický výkon a/nebo cílená

(stereotaktická) radioterapie, u vícečetných metastáz pak radioterapie celé mozkovny. Chemoterapie založená na derivátech nitrosourey nebo temozolomidu byla velmi málo účinná a byla indikována jen u pacientů v dobrém klinickém stavu (5). S příchodem moderní systémové léčby se situace mění. U části pacientů, především s asymptomatic-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., lakomy@mou.cz

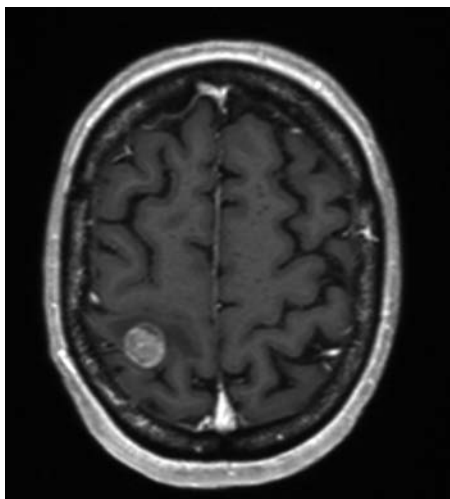
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(4): 164–168

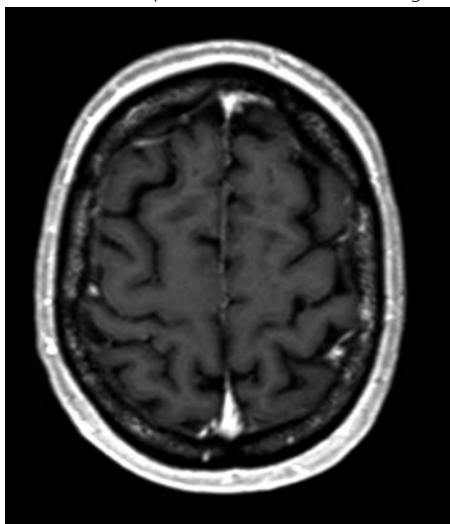
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2021

Článek přijat k publikaci: 10. 7. 2021

**Obr. 1.** Solitární mozková metastáza v úvodu léčby nivolumabem, před stereotaktickou radiochirurgií



**Obr. 2.** Regrese mozkové metastázy při léčbě nivolumabem a po stereotaktické radiochirurgii



kým mozkovým postižením, dochází k významnému prodloužení celkového přežití. Léčba mozkových metastáz je multidisciplinární a měla by být řešena ideálně cestou multioborových neuroonkologických komisí za přítomnosti neurochirurga, radioterapeuta, klinického onkologa, neurologa a radiologa. Cílem tohoto edukačního sdělení je shrnutí současných poznatků a doporučení v systémové terapii mozkových metastáz maligního melanomu vycházejících ze závěrů klinických studií. Pro úplnost je část prostoru věnována také lokálním metodám léčby.

### Lokální léčba mozkových metastáz (neurochirurgie a radioterapie)

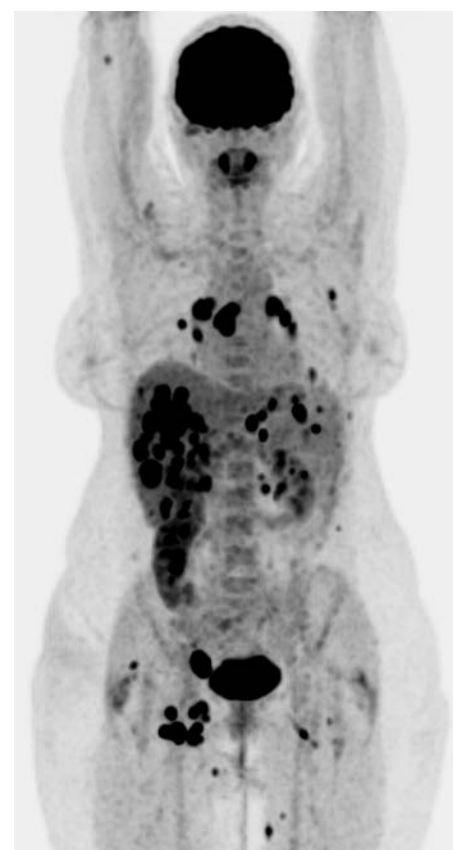
I přes pokroky v systémové léčbě melanomu mají lokální metody u oligometasta-

tického mozkového postižení stále zásadní význam. Díky kontrole onemocnění v mozku přispívají k udržení dobrého výkonnostního stavu pacienta, který je důležitý pro indikaci moderní systémové léčby.

Neurochirurgický výkon je považován za potenciálně kurativní metodu u solitárních nebo velmi málo početných mozkových metastáz. O indikaci operace rozhoduje kromě počtu, velikosti a lokalizace (elokventní oblasti) metastáz také celkový stav pacienta, jeho věk, komorbidita a rozsah extrakraniálního postižení. Chirurgickou resekcí získáme tkáň k histologické verifikaci a stanovení biomarkerů, u symptomatických metastáz dosáhneme rychlého zlepšení stavu s možností brzkého vysazení kortikoidů a zahájení systémové léčby. Operaci zvažujeme u metastáz méně vhodných k cílené radioterapii, např. pro svou velikost nebo lokalizaci (> 3 cm, zadní jáma lebny). Neurochirurgický výkon můžeme individuálně kombinovat s radioterapií, příkladem může být odstranění většího symptomatického ložiska a radiochirurgické ošetření zbývajících malých metastáz. Z pohledu vyšší lokální kontroly onemocnění je doporučováno cílené ozáření lůžka po resekci, což potvrdily dvě prospektivní randomizované studie 3. fáze (6, 7). Chirurgický výkon lze také indikovat jako záchrannou léčbu po selhání cílené radioterapie a/nebo systémové léčby.

Při indikaci radioterapie jednoznačně volíme stereotaktické radioterapeutické techniky (např. Leksellův gama nůž, X-nůž, Cyberknife). Je preferována u vícečetných nebo chirurgicky špatně přístupných metastázách, případně z jiných důvodů jako komorbidita, postoj pacienta. Přednost má také při pokročilejším extrakraniálním postižení, kdy potřebujeme co nejdříve zahájit systémovou léčbu. Aplikujeme buďto vysokou dávku 18–24 Gy v jedné frakci (stereotaktická radiochirurgie – SRS) nebo střední dávku ve více frakcích, např. 3 × 9 Gy nebo 5 × 5 Gy (stereotaktická radioterapie – SRT) a to u větších lézí (> 2–3 cm) nebo metastáz uložených blízko kritických struktur např. mozkový kmen, optické nervy (8). Optimální pacient pro stereotaktickou radiochirurgii má zpravidla do 5 mozkových metastáz a žádnou větší než 3 cm, lokální kontrolu lze pak dosáhnout v 90–95 % případů (9). V individuálních případech se cílená

**Obr. 3.** PET obraz mnohočetných orgánových metastáz melanomu před zahájením imunoterapie s nivolumabem



**Obr. 4.** PET obraz kompletní remise onemocnění po roční léčbě imunoterapií s nivolumabem



radioterapie provádí i u většího počtu metastáz. V současnosti probíhají prospektivní

studie hodnotící cílenou radioterapii až do počtu 15 metastáz. Od paliativního ozáření celé mozku (obrázek 4) (WBRT – whole brain radiotherapy) je dnes odklon, protože u melanomu neprodlužuje celkové přežití, navíc může zhoršit neurokognitivní deficit. Nicméně pokud není pro celkový počet nebo velikost metastáz možné ozáření pomocí stereotaktické radiochirurgie/radioterapie, je WBRT metodou volby. Můžeme ji zvážit v případě mnohočetného symptomatického postižení či při leptomeningeálním rozsevu, kdy jsou současné možnosti systémové léčby hodně omezeny. V dubnu 2020 byla publikována prospektivní randomizovaná studie NRG CC001 (NCT02360215) potvrzující superioritu WBRT s šetřením oblasti hipokampu ve srovnání s klasickým WBRT (10). Skupina pacientů s moderní technikou hipokampus šetřící WBRT měla při stejném celkovém přežití a době do progresu signifikantně menší deterioraci neurokognitivních funkcí a s tím spojenou lepší kvalitu života. Další variantou u těchto pacientů s rozsáhlým postižením je volba nejlepší podpůrné léčby (BSC – best supportive care).

## Moderní systémová léčba mozkových metastáz

Postavení moderní léčby u mozkových metastáz melanomu bylo dlouho nejasné. Většina velkých randomizovaných klinických studií 3. fáze s moderními léky v posledních 10 letech vylučovala zařazení pacientů s mozkovými metastázami, pokud nepodstoupili chirurgický nebo radiochirurgický výkon. Cílem lokální metody mělo být dosažení stabilizace onemocnění v mozku, které navíc muselo být potvrzeno kontrolním MR vyšetřením v odstupu minimálně 4 týdnů. Léčebná doporučení pro pacienty s mozkovým postižením se proto zpočátku musela opírat o kazuistiku a retrospektivní analýzy, poté přišly jednoramenné studie a pak i menší randomizované studie.

## Imunoterapie s checkpoint inhibitory

Na základě úspěchu moderní imunoterapie s ipilimumabem u pokročilého melanomu byla provedena s tímto preparátem malá jednoramenná klinická studie 2. fáze cílená na pacienty s mozkovými metastázami. Studie

měla 2 kohorty, první byla tvořena 51 pacienty s asymptomatickými mozkovými metastázami, druhá o 21 pacientech se symptomatickými metastázami na stabilní dávce kortikoidů. Počet léčebných odpovědí a celkové přežití vyzněly ve prospěch pacientů s asymptomatickými metastázami. Intrakraniální odpovědi (iRR) dosáhlo 16 vs. 5 % pacientů a medián celkového přežití (mOS) byl 7,0 vs. 3,7 měsíce (11). Příchod anti-PD-1 protilátek (nivolumab, pembrolizumab) a možnost kombinace nivolumabu a ipilimumabu byly podnětem k zahájení dalších klinických studií u pacientů s mozkovými metastázami. K těm nejvýznamnějším patří dvě studie 2. fáze (ABC studie a CheckMate 204) a recentně první klinická studie 3. fáze (NIBIT-M2) (12–16).

Studie ABC (Australian Brain Collaboration) je randomizovaná studie 2. fáze, která má 3 kohorty. Celkem do ní bylo zařazeno 76 pacientů, 60 pacientů s asymptomatickými, radiotherapeuticky nepředléčenými metastázami, velikosti od 5 mm do 40 mm, výkonnostní stav (PS – performance status) dle ECOG 0–2, předchozí léčba s BRAF a MEK inhibitory byla povolena. Pacienti byli randomizováni do ramene A (35 pacientů) s kombinací nivolumab + ipilimumab a do ramene B (25 pacientů) se samotným nivolumabem. Zbývajících 16 pacientů s velmi špatnou prognózou bylo zařazeno do zvláštního ramene C a byli léčeni samotným nivolumabem. Jednalo se o pacienty po selhání lokální léčby, nebo se symptomy s nutností podávání kortikoidů či pacienty s postižením mening. Intrakraniální odpověď (iRR) byla v kohortě A, B a C dosažena u 51 %, 20 % a 6 % pacientů, medián OS byl 32,8 vs. 26,1 a 5,1 měsíce a 36měsíční celkové přežití (OS) bylo dosaženo u 49 %, 42 % a 19 % pacientů. Pokud byla léčba kombinací nivolumab a ipilimumab podána v rámci 1. linie, tak byly výsledky lepší – iRR 59 % (16/27) než při indikaci až po selhání předchozí léčby s BRAF inhibitory – iRR 25 % (2/8), jde však o data na malých počtech pacientů. Velmi důležitá je však skutečnost, že intrakraniální odpověď korelovala s extrakraniální léčebnou odpovědí (12, 13).

Studie CheckMate 204 je jednoramennou studií hodnotící efekt a bezpečnost kombinace nivolumab + ipilimumab. Celkem bylo zařazeno 119 pacientů, 101 pacientů s asym-

tomatickými mozkovými metastázami, 18 pacientů buďto se symptomatickými metastázami nebo s aktuální léčbou kortikosteroidy (do 4 mg dexamethasonu denně). U pacientů byla povolena předchozí cílení radioterapie (do 3 mozkových metastáz) i předchozí léčba BRAF a MEK inhibitory. Museli mít přítomnu minimálně 1 měřitelnou neozářenou metastázu velikosti od 5 do 30 mm. Stejně jako v předchozí studii byl použit standardní režim 4x nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg à 3 týdny a poté udržovací léčba nivolumabem 3 mg/kg à 2 týdny do progresu či závažné toxicity, maximálně však po dobu 2 let. Intrakraniální odpověď byla zaznamenána u 54 % pacientů s asymptomatickými mozkovými metastázami, včetně kompletní remise u 29 % pacientů, 6měsíční čas bez progresu (PFS) byl zaznamenán u 63 % pacientů a 18měsíční celkové přežití (OS) u 75 % pacientů, medián PFS a OS nebyl zatím dosažen. Opět odpověď dosažená intrakraniálně korelovala s extrakraniální. Nutno však dodat, že skupina asymptomatických pacientů měla malou nádorovou nálož. V 78 % měli pacienti jen 1–2 cílové léze a medián součtu délek cílových lézí byl pouze 15 mm (5–91 mm). Skupina se symptomatickými metastázami měla 1–2 léze v 61 % a medián součtu délek cílových lézí byl 26 mm (7–86 mm), 61 % pacientů mělo v době zahájení léčby kortikoidy. Intrakraniální odpověď byla v případě symptomatických mozkových metastáz dosažena v 16,7 %, při léčbě kortikoidy jen v 9 % (1/11) a medián celkového přežití byl jen 8,7 měsíce (14, 15).

Dobrou účinnost kombinace nivolumab + ipilimumab u pacientů s asymptomatickými nepředléčenými mozkovými metastázami do 2 cm potvrdila i recentní analýza studie 3. fáze NIBIT-M2 prezentovaná na ESMO 2020. Studie měla 3 ramena – rameno A s 23 pacienty byla léčena fotemustinem, rameno B s 26 pacienty kombinací ipilimumab + fotemustin a rameno C s 27 pacienty kombinovanou imunoterapií nivolumab + ipilimumab. Při mediánu sledování 45 měsíců bylo dosaženo mediánu celkového přežití a 4letého přežití v rameni A 8,5 měsíce a 8 %, v rameni B 8,2 měsíce a 15 % a v rameni C 29,2 měsíce a 41 % ( $p=0,01$ ), s intrakraniální odpovědí u 44,4 % pacientů (16).



Problematická však může být při použití kombinované imunoterapie její toxicita, zvláště imunitně podmíněné vedlejší účinky. Grade 3 a 4 toxicita byla ve studii ABC, CheckMate 204 a NIBIT-M2 zaznamenána u 54 %, 55 % a 30 % pacientů. Závažnost a profil toxicity se neliší od toxicity zaznamenané v jiných klinických studiích kombinujících nivolumab a ipilimumab (např. CheckMate 067) (17, 18).

### Cílená léčba s BRAF a MEK inhibitory

U pacientů s mutací onkogenu BRAF V600 máme možnost indikovat cílenou léčbu. První studie u pacientů s mozkovými metastázami probíhaly s monoterapií BRAF inhibitory. Příkladem může být studie 2. fáze BREAK-MB s dabrafenibem, která ukázala efektivitu u lokálně předléčených i nepředléčených pacientů (intrakraniální odpověď 31 % a 39 %, s mediánem celkového přežití kolem 8 měsíců) (19). Po nástupu kombinace BRAF a MEK inhibitorů a potvrzení vyšší účinnosti ve srovnání s monoterapií BRAFi byla provedena klinická studie COMBI-MB. Kombinace dabrafenib a trametinib byla podávána pacientům rozděleným do 4 kohort (rameno A s 76 pacienty s mutací BRAF V600E – asymptomatické, PS 0–1, bez předchozí lokální léčby; rameno B s 16 pacienty s mutací BRAF V600E – asymptomatické, PS 0–1, po předchozí lokální léčbě; rameno C s 16 pacienty s mutací BRAF V600D/K/R – asymptomatické, PS 0–1, s/bez předchozí lokální léčby a rameno D se 17 pacienty s mutací BRAF V600E/D/K/R – symptomatické, PS 0–2, s/bez předchozí lokální léčby). Intrakraniální odpověď se pohybovala mezi 56–59 %, bez ohledu na předchozí léčbu nebo přítomnost symptomů, což nabádá k využití cílené léčby u symptomatických metastáz. Nevýhodou je ale krátkodobé trvání odpovědi, v nejpočetnějším rameni A se 76 pacienty byl medián času bez progresu jen 5,6 měsíce, což je cca poloviční čas než dosahuje stejná kombinace extrakraniálně. Tomu odpovídá i výrazně kratší medián celkového přežití – 10,8 měsíce (20).

### Kombinace systémové léčby a cílené radioterapie/operace

Kombinací imunoterapie s cílenou radioterapií (SRS a SRT) můžeme využít potenciál synergního účinku obou metod. Jednak

se zvýší lokální kontrola onemocnění, a navíc můžeme navodit abskopální efekt. Problematickou otázkou je správné načasování cílené radioterapie ve vztahu k imunoterapii, stejně tak i dávka a režim ozařování. Také není jednoznačně vyřešeno, zda kombinací metod nezvyšujeme riziko vzniku radionekrózy. Chybí nám zatím data z prospektivních studií (např. NCT03340129 – ABC-X study). Aktuálně ale převažuje názor, že u asymptomatických pacientů je vhodné současné použití stereotaktické radioterapie/radiochirurgie a imunoterapie. Podle retrospektivních analýz je tento postup lepší než sekvence obou metod (21) a měl by být zvážen, pokud pacienta léčíme samotnou anti-PD-1 protilátkou, kde se četnost intrakraniálních odpovědí pohybuje jen kolem 20 %. Radioterapii obvykle indikujeme časně po zahájení imunoterapie. Příklad pozitivního výsledku kombinace stereotaktické radiochirurgie solitární mozkové metastázy a systémové léčby nivolumabem je ukázán na obrázcích 1–4. Pokud léčíme pacienta s asymptomatickým mozkovým postižením kombinací nivolumab + ipilimumab, kde je četnost odpovědi výrazně vyšší (cca 50–55 %), můžeme s cílenou radioterapií počkat a indikovat ji až dle nálezu na časně MR kontrole za cca 6 týdnů od zahájení imunoterapie (a ozařovat pouze nereagující léze).

U symptomatického BRAF nemutovaného pacienta volíme primárně operaci nebo cílenou radioterapii. Když se nám podaří dosáhnout lokální kontroly onemocnění a vysadit kortikoidy, můžeme zahájit imunoterapii (ideálně kombinací nivolumab + ipilimumab).

U symptomatického BRAF mutovaného pacienta bychom kromě lokální metody (operace, SRS/SRT) měli zvažovat i cílenou léčbu s BRAF a MEK inhibitory, zvláště pokud není možné vysadit kortikoidy. Cílená léčba dosahuje vysokého počtu intrakraniálních odpovědí (56–59 %) a přestože není její efekt dlouhodobý jako u imunoterapie, nabízí prodloužení života a zlepšení jeho kvality. Limitací v této situaci jsou bohužel pravidla úhrady léčby ze zdravotního pojištění.

Názory na přerušování cílené léčby v průběhu radioterapie se podle různých doporučení mírně liší. Pokud indikujeme stereotaktickou radiochirurgii, tak se cílená léčba přerušovat nemusí (8). Při obavách z vyššího

rizika radionekrózy po cíleném ozařování (dle velikosti, lokalizace a počtu metastáz, dávky ozařování) je možné cílenou léčbu 1–3 dny před radioterapií přerušit a opětovně ji zahájit za 1 den po ukončení radioterapie.

### Volba mezi cílenou léčbou a imunoterapií

Pro pacienty s asymptomatickými mozkovými metastázami je dnes bez ohledu na stav mutace BRAF jednoznačně doporučována kombinace nivolumab + ipilimumab, která dosahuje vysokého počtu intrakraniálních odpovědí (51–54 %), s dlouhodobým trváním. I když cílená léčba dosahuje u stejné skupiny pacientů podobného počtu odpovědí (58 %), jejich trvání nemá dlouhodobý potenciál (medián času bez progresu PFS – 5,6 měsíce, 12měsíční PFS jen 19 %) (20). Výhodou imunoterapie je i to, že nemusíme řešit možné interakce s antiepileptiky. Na druhou stranu je riziko vážných imunitně podmíněných vedlejších účinků u kombinované imunoterapie velmi vysoké (grade 3/4 až u 55 % pacientů) a musíme je při indikaci léčby zohlednit. Cílená léčba, jak bylo uvedeno výše, bude mít přednost u skupiny BRAF mutovaných pacientů se symptomatickými mozkovými metastázami na kortikoterapii, zde je efekt imunoterapie výrazně horší. Další skupinou jsou samozřejmě pacienti nevhodní pro imunoterapii (medicínské důvody, problematická spolupráce).

### Klinické studie a výzkum

Účinnost kombinované imunoterapie je velmi slibná, problém je však její vysoká toxicita. Úkolem klinických studií bude ověřit efektivitu režimů s nižší dávkou ipilimumabu (1 mg/kg místo 3 mg/kg). Další cestou, jak zlepšit výsledky léčby pacientů s mozkovými metastázami, může být kombinace imunoterapie a cílené léčby, což je postup, který hodnotí např. studie 2. fáze TRIDeNT (nivolumab + dabrafenib + trametinib) a TRIBECA (nivolumab + encorafenib + binimetinib), NCT02910700. Zkouší se i vyšší dávky cílené léčby, např. studie 2. fáze POLARIS (NCT03911869), která srovnává standardní režim a režim s vysokodávkovaným encorafenibem (450 mg 1× denně vs. 300 mg 2× denně). Velká shoda panuje v tom, aby pacienti s mozkovými metastázami již nebyli vyřazováni z velkých randomizovaných klinických

studií. Data o účinnosti léčby by u této skupiny pacientů byla známa již v době její registrace a nemusely by se pak dodatečně provádět další studie. Samozřejmě velký potenciál vidíme ve výzkumu zaměřeného na překonání primární a sekundární lékové rezistence.

## Závěr

Moderní systémová léčba u pacientů s asymptomatickými mozkovými metastázami

zami významně prodlužuje celkové přežití. Výhodná a relativně bezpečná se jeví kombinace s lokálními metodami – neurochirurgický výkon a stereotaktická radiochirurgie/radio-terapie. Jednoznačně je dnes odklon od ozařování celého mozku. Stále problematickou skupinou jsou pacienti se symptomatickými metastázami na kortikoterapii. Moderní léčba, zvláště imunoterapie je zde málo účinná a efekt cílené léčby s BRAF a MEK inhibitory

je jen krátkodobý. Navíc jsme limitováni úhradovými podmínkami. Zlepšení mohou přinést poznatky ze studií s novými léky a jejich kombinacemi. Naděje jsou také vkládány do výzkumu zaměřeného na překonání primární a sekundární lékové rezistence.

*Práce byla podpořena Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky, projekt č. NV18-03-00469. Dále podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).*

## LITERATURA

- Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am*. 1996 Jul; 7(3): 337–44.
- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017; 19(11): 1511–1521.
- Becco P, Gallo S, Poletto S, et al. Melanoma Brain Metastases in the Era of Target Therapies: An Overview. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 21; 12(6): 1640.
- Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011 Apr 15; 117(8): 1687–96.
- Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1; 22(11): 2101–7.
- Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1040–1048.
- Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEG3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1049–1060.
- Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31(11): 1435–1448.
- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020 Feb; 126: 159–177.
- Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 1; 38(10): 1019–1029.
- 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 May; 13(5): 459–65.
- Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May; 19(5): 672–681.
- Long VGA GV, Lo S, Sandhu SK, et al. Long-term Outcomes from the Randomized Ph 2 Study of Nivolumab or Nivo+Ipilimumab in Patients with Melanoma Brain Metastases – The ABC trial. *Ann Oncol*. 2019; 30: v533–63.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23; 379(8): 722–730.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15\_suppl): 9501–9501.
- Di Giacomo AM, Chiarion Sileni V, Del Vecchio M, et al. Efficacy of ipilimumab plus nivolumab or ipilimumab plus fotemustine vs fotemustine in patients with melanoma metastatic to the brain: Primary analysis of the phase III NIBIT-M2 trial. *Ann. Oncol* 2020 Sep; 31(suppl\_4): S672-S710.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2; 373(1): 23–34. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29; 379(22): 2185.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5; 377(14): 1345–1356. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29; 379(22): 2185.
- 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 Nov; 13(11): 1087–95.
- Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul; 18(7): 863–873.
- Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. *Radiother Oncol*. 2019 Jan; 130: 104–112.