

La gestione del paziente affetto da melanoma con metastasi cerebrali

The management of brain metastases in melanoma patients

Stefania Crivellari¹, Iacopo Megna¹, Sara Delfanti², Antonina De Angelis², Oreste Durante³, Giulia Merlo⁴, Marco Ghiglione⁵, Federica Grosso²

¹Infrastruttura Ricerca, Formazione e Innovazione DAIRI, AO “SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria; ²SSD Mesotelioma, AO “SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria; ³SC Radioterapia, AO “SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria; ⁴SS Dermatologia, AO “SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria; ⁵SC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, AO “SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria, Italy

Key words: Immunoterapia; melanoma; metastasi cerebrali; target therapy.

ABSTRACT

Tra i tumori solidi, il melanoma è quello che possiede il rischio più elevato di sviluppare localizzazioni encefaliche. L'encefalo è tra i più comuni siti iniziali di fallimento terapeutico, sia nei pazienti in trattamento con chemioterapia che con terapie biologiche. La combinazione di agenti immunoterapici è superiore alla monoterapia in termini di risposte rapide e durevoli, ma il limite è rappresentato dall'applicazione a pazienti sintomatici in cui l'attività è inferiore. La target therapy induce risposte rapide in un numero significativo di pazienti, ma si tratta generalmente di risposte di breve durata. Attualmente, le aree di ricerca di interesse riguardano le combinazioni con nuovi immunoterapici e antiangiogenici, con radioterapia in sequenza o concomitante. Cruciale è la gestione multidisciplinare del paziente, che permette un approccio patient-centered, fondamentale per la corretta gestione del paziente affetto da melanoma con metastasi cerebrali.

Among solid tumors, melanoma is the most aggressive form of skin cancer, with the highest risk of developing brain metastasis. The central nervous system is the most frequent initial site of treatment failure, both with chemotherapy and with biological therapies. The combination of antiCTLA4 and antiPD1 is superior to single agents alone in terms of rapidity and duration of responses, although its activity is limited in symptomatic patients. Target therapy induces rapid responses in a significant proportion of patients, but these are generally short-lasting. Currently, there is a great interest in evaluating the combination with new immunotherapy and antiangiogenic agents, with sequential or concomitant radiotherapy. Multidisciplinary management of patients with melanoma brain metastasis is crucial to provide the best treatment in the context of a patient-centered approach.

INTRODUZIONE

L'incidenza del melanoma a livello mondiale cresce annualmente con un tasso più rapido rispetto ad altre tipologie di tumore.¹ L'incidenza del melanoma cutaneo varia tra i diversi paesi, e questo dato differente è ascrivibile a variazioni nel fenotipo e alla differenza nell'esposizione solare. Inoltre, a differenza di altri tumori solidi, il melanoma colpisce frequentemente soggetti giovani con un'età mediana alla diagnosi di 57 anni.² L'incidenza aumenta linearmente dopo l'età di 25 anni fino ai 50 anni e poi decresce, soprattutto nel sesso femminile.³

Le radiazioni UV sono il principale fattore di rischio ambientale per lo sviluppo del melanoma.⁴⁻⁶ Altri fattori di rischio, come il numero di nevi congeniti e acquisiti, le loro dimensioni e la tipologia di nevo, la suscettibilità genetica e la storia familiare, giocano un ruolo centrale nello sviluppo del melanoma.⁷⁻⁹ Approssimativamente, il 25% dei casi di melanoma origina da nevi pre-esistenti.¹⁰

Il melanoma è la forma più aggressiva tra i tumori della cute, e tra i tumori solidi è quello che possiede il rischio più elevato di svi-

luppare localizzazioni encefaliche, infatti il 20-25% dei pazienti diagnosticati in stadio IV hanno metastasi cerebrali, e negli studi autopsici sono state rilevate metastasi cerebrali fino a $\frac{3}{4}$ dei pazienti.¹¹⁻¹⁵

LE METASTASI CEREBRALI NEL PAZIENTE AFFETTO DA MELANOMA

Le metastasi cerebrali del melanoma di solito si presentano come lesioni solide o parzialmente cistiche, singole o multiple, ben circoscritte nel parenchima cerebrale. Le metastasi cerebrali sono spesso emorragiche e si manifestano clinicamente come emorragie intracerebrali, circondate da un notevole edema vasogenico, che provoca un effetto massa con sintomi neurologici tra cui cefalea, deficit focale e convulsioni. La localizzazione più comune è la giunzione tra la sostanza grigio-bianca e le principali zone di confine vascolare negli emisferi cerebrali, in particolare il lobo frontale.²

Le metastasi cerebrali sono la principale causa di morte nei pazienti con melanoma: più della metà dei pazienti con malattia metastatica le sviluppa nel corso della malattia. Alcune caratteri-

stiche biologiche del tumore si associano ad un maggior rischio di sviluppare metastasi cerebrali, come la presenza di mutazioni dei geni BRAF, NRAS e la perdita del gene PTEN, uno dei principali geni oncosoppressori. I pazienti sintomatici e che presentano coinvolgimento leptomeningeo hanno una prognosi peggiore.

L'encefalo è tra i più comuni siti iniziali di fallimento terapeutico, sia nei pazienti in trattamento con chemioterapia che nei pazienti trattati con terapie biologiche e target therapies.¹¹⁻¹⁵

In questi pazienti la sopravvivenza globale (OS) è limitata; in epoca pre-target therapy e immunoterapia, la risposta intracranica era inferiore al 10%, nonostante l'impiego di farmaci come la temozolamide, in grado di superare la barriera ematoencefalica.

Per molti anni, le strategie terapeutiche si sono limitate ad approcci locoregionali, anche perché tradizionalmente i pazienti con metastasi encefaliche sono stati esclusi dall'arruolamento in studi registrativi.

Una recente analisi di due coorti, per un totale di quasi 2000 pazienti affetti da melanoma in stadio III, ha evidenziato come il rischio di sviluppare metastasi encefaliche salga dal 6.5% a 5 anni nello stadio IIIA a quasi il 30% nello stadio IIID; in particolare, nello stadio IIID, il rischio aumenta rapidamente nei primi anni successivi alla diagnosi di melanoma, evidenza che impone quindi la programmazione di una stretta sorveglianza mirata al distretto encefalico, soprattutto nei primi anni, al fine di effettuare una diagnosi tempestiva nei casi in cui la malattia sia limitata e asintomatica.¹⁶

TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI

Attualmente, l'approccio locoregionale chirurgico è il trattamento cardine per malattia con estensione limitata; la chirurgia è indicata anche per le localizzazioni sintomatiche con effetto massa sul tessuto adiacente e su lesioni sanguinanti. In questo contesto occorre sempre valutare l'approccio radioterapico post-operatorio: la radioterapia stereotassica post-chirurgica si associa infatti al più elevato controllo di malattia, fino a 90% a 1 anno.

La whole-brain radiotherapy (WBRT) ha un ruolo sempre più limitato, in quanto vi è l'assenza di un impatto prognostico, uno scarso impatto sulla qualità della vita ed un effetto detrimentalmente sulla capacità cognitiva del paziente. Per queste ragioni, ad oggi, il suo ruolo è limitato alla palliazione della malattia sintomatica, oppure in caso di coinvolgimento leptomeningeo sintomatico o nel caso di malattia particolarmente estesa, quindi non approcciabile con un trattamento stereotassico.

La radiochirurgia è il trattamento standard nel caso in cui le lesioni siano presenti in numero inferiore a 4; alcuni trials clinici in corso stanno valutando l'attività e l'efficacia della radioterapia applicata a più lesioni cerebrali (fino a 15).

L'arrivo nella pratica clinica della target therapy e dell'immunoterapia ha radicalmente modificato la storia naturale della malattia metastatica.¹⁷ In dieci anni, infatti, lo scenario clinico è cambiato in maniera drastica, basti pensare che nella malattia metastatica la OS mediana era di 6 mesi con 25% di OS a 1 anno, per arrivare a OS mediane superiori a 2 anni con 40% dei pazienti in vita a 5 anni.¹⁸

Per quanto riguarda il trattamento della malattia avanzata extracerebrale, attualmente numerosi sono i dati derivati dai trials clinici registrativi che, complessivamente, hanno incluso oltre 7000 pazienti affetti da melanoma. Da tutti questi studi sono però stati esclusi i pazienti con malattia estesa a livello encefalico, in quanto la prognosi

è peggiore, si assiste a un rapido deterioramento cognitivo: vi sono un microambiente e un infiltrato infiammatorio diversi, differenti mutazioni e pathway metabolici e, inoltre, i farmaci non penetrano attraverso la barriera ematoencefalica, motivo per il quale l'encefalo è definito frequentemente "santuario immunologico".

Il sistema nervoso centrale (SNC) è uno dei pochi siti dell'organismo umano immunologicamente privilegiati; si tratta infatti di un luogo dove, in condizioni normali, i meccanismi di immunosorveglianza sono limitati, e in cui non ha luogo la risposta immunitaria adattativa mediata dai linfociti. Il SNC è privo di vasi linfatici e di linfonodi, ed è separato fisicamente dalle cellule del sangue ad opera della barriera ematoencefalica, responsabile dell'isolamento del cervello dai linfociti e dagli anticorpi. La barriera ematoencefalica è formata da vasi sanguigni costituiti da cellule endoteliali specializzate, intimamente unite da particolari strutture cellulari, le giunzioni strette e le giunzioni aderenti, dalla tunica elastica e avventizia e da cellule gliali dette astrociti.

Proprio queste giunzioni strette e la presenza di pompe di efflusso come le glicoproteine P (PgP) e le Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), sono responsabili dell'espulsione cellulare di numerosi farmaci, a meno che non vi sia un danno di barriera.¹⁹

A questo proposito sono stati eseguiti due studi: il primo ha impiegato il vemurafenib su modello murino, e ha permesso di dimostrare che anche questa piccola molecola terapeutica è un substrato delle pompe di efflusso della barriera ematoencefalica, per questo motivo la sua concentrazione cerebrale è notevolmente inferiore alla concentrazione plasmatica, essendo verosimilmente al di sotto dell'indice terapeutico.²⁰ Analogo esperimento è stato eseguito dallo stesso autore con dabrafenib, ottenendo risultati sovrapponibili,²¹ confermati dall'osservazione fatta sul topo knockout per i geni delle pompe di efflusso, in cui la concentrazione cerebrale di dabrafenib risulta essere più alta.

Analogamente a quanto accade per i trattamenti chemioterapici nel caso di lesioni secondarie clinicamente evidenti che causano danno di barriera, anche i farmaci target riescono in questo caso a superare la barriera, esplicando così la loro attività; la difficoltà maggiore resta quindi quella di agire sulle lesioni subcliniche, protette dalla barriera intatta che impedisce al farmaco di giungere nella sede di interesse.

Per quanto concerne l'immunoterapia, scarsi sono i dati preclinici sulla sua attività a livello del SNC, ma è risaputo che la presenza di infiltrato linfocitario è correlata con la sopravvivenza globale e che, nei modelli preclinici, poche ore dopo la somministrazione degli immunoterapici, varia l'infiltrato infiammatorio, aspetto che rappresenta un razionale biologico per l'attività dell'immunoterapia. Occorre però considerare diverse variabili, tra cui l'eterogeneità delle cellule metastatiche e del microambiente tumorale, i quali potrebbero operare una pressione selettiva differente sull'espressione genica, che a sua volta potrebbe alterare l'espressione antigenica e portare allo sviluppo di pattern unici di resistenza.

Studi clinici di fase II sull'immunoterapia e sulla target therapy nei pazienti con metastasi cerebrali da melanoma hanno portato ad alcuni risultati interessanti, nonostante il numero limitato di pazienti arruolati. L'utilizzo delle monoterapie con target therapy e immunoterapici in questo setting ha mostrato attività limitate in termini di proporzioni di risposta ed in particolare in termini di outcome temporali.²²

Lo studio di fase II COMBI MB con la combo-target dabrafenib + trametinib, condotto anche in alcuni centri clinici italiani, ha arruolato un basso numero di pazienti, seppur rappresentativo della

popolazione in questione; i criteri di eleggibilità permettevano l'inclusione di pazienti con mutazioni di BRAF, asintomatici, con eventuale precedente approccio locoregionale, ma anche pazienti sintomatici con PS Ecog fino a 2. In termini di risposte, è stata superata la soglia del 50%, anche con risposte complete (RC) che rappresentano la proof of principle dell'attività del trattamento, tuttavia la durata mediana della risposta e, di conseguenza, l'impatto sul Progression Free Survival (PFS) rimangono limitate. La durata della risposta infatti è variata da 4.5 mesi nel gruppo prognosticamente più sfavorevole (pazienti sintomatici) a 6.5 mesi nel gruppo di pazienti più numeroso.²³ In particolare, i pazienti asintomatici con mutazione BRAF V600E con precedente trattamento locoregionale hanno presentato il miglior controllo di malattia, pur considerando i limiti della dimensione del campione, con PFS mediano di 7.2 mesi. Dati meno confortanti si sono osservati nei pazienti asintomatici con mutazione V600E senza trattamenti locoregionali precedenti, per i quali è stato osservato PFS mediano di 5.6 mesi.²⁴

Il fallimento del trattamento è stato nella metà dei casi a livello intracranico, nel 25% dei casi intra ed extra-cranico e solo nel 10% dei casi è stato esclusivamente a livello extra-cranico.

Al congresso dell'ESMO (European Society for Medical Oncology) di quest'anno sono stati presentati i dati preliminari di uno studio con encorafenib e binimetinib in pazienti presentanti metastasi encefaliche asintomatiche e sintomatiche, con mutazione di BRAF. L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposte obiettive (ORR) intra-cranico.

L'attività della combo-target misurata come risposta intra-cranica raggiunta si è osservata nel 60% dei pazienti, indipendentemente dalla presenza di sintomi; il 70% si è sottoposto a radioterapia, con il raggiungimento di un valore di mPFS in linea con quello visto per dabrafenib + trametinib, senza un apparente impatto dei sintomi sul controllo di malattia e con un profilo di tossicità in linea con quello noto.²⁵

Per quanto riguarda l'immunoterapia, fin dal 2012, con i primi studi che indagavano l'attività di ipilimumab, si era evidenziato qualche vantaggio nel trattamento con immunoterapici anche in questo specifico setting, evidenziando alcune risposte profonde e di lunga durata, osservazioni che hanno portato a sfatare il dogma secondo cui l'encefalo fosse irraggiungibile dagli elementi del sistema immunitario.²⁶

Da queste prime preliminari esperienze sono poi stati disegnati tre studi clinici non commerciali, che hanno cambiato l'approccio terapeutico per questo setting: il primo è stato concepito dal Cytokine Working Group statunitense, il secondo dal gruppo di ricerca australiano ABC e il terzo dalla fondazione italiana NIBIT Onlus.

Lo studio Checkmate 204, con risultati riportati per la prima volta nel 2018 e aggiornati recentemente al congresso ESMO, ha trattato con ipilimumab e nivolumab pazienti con metastasi cerebrali con dimensioni comprese tra 0.5 cm e 3 cm, che potevano avere ricevuto precedenti trattamenti con target therapy e radioterapia stereotassica su meno di 3 siti, distinti in 2 coorti: asintomatici e sintomatici.²⁷

Nella coorte di pazienti asintomatici, la proporzione di risposta non si è discostata da quella ottenuta con le combo-therapy, registrando oltre il 50% di risposta, con il 30% di risposte complete e con mantenimento della risposta ottenuta nella maggior parte dei casi (85% di risposta mantenuta a 3 anni). Rilevante è inoltre il dato della rapidità della risposta: il tempo mediano in cui si è ottenuta la risposta è risultato inferiore ai 2 mesi; questa osservazione ha fatto così cadere anche il dogma della lentezza dell'immunote-

rapia nell'esplicare la sua attività.²⁸ È stata inoltre osservata una proporzione di pazienti liberi da progressione a 3 anni superiore al 50% e una curva di OS che mostra il 72% dei pazienti vivi a 3 anni, dato impensabile da raggiungere fino a pochissimo tempo fa.

Lo studio con follow-up più lungo è stato condotto dal gruppo di ricerca australiano, con risultati aggiornati e comunicati al congresso dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2021. Lo studio ha incluso pazienti non pretrattati con radioterapia e immunoterapia e asintomatici, randomizzati a ricevere ipilimumab + nivolumab versus nivolumab + una terza coorte costituita da pazienti pretrattati e sintomatici che hanno ricevuto somministrazioni di nivolumab. La probabilità di risposta nei pazienti asintomatici randomizzati a ricevere ipilimumab + nivolumab ha superato il 50%; nei pazienti naïve la probabilità di risposta ha raggiunto il 60%, con un 30% di risposte complete. Il PFS è stato di 5.4 mesi nell'intera coorte ma, prendendo in considerazione i pazienti naïve, si è osservato che il mPFS non è stato raggiunto e il 52% dei pazienti era libero da progressione a 5 anni. Considerando il 30% di pazienti con risposta completa, si è osservato come il 92% di questi abbia mantenuto la risposta completa a 5 anni. La OS mediana nel braccio di combinazione non è stata raggiunta, a 5 anni il 51% dei pazienti è vivo.

Stessi dati incoraggianti derivano dal braccio di combinazione dello studio M2 del gruppo NIBIT, in cui si è osservato un impatto sulla OS, con 41% di sopravvivenza a 4 anni.²⁹

Analizzando le curve di OS nei pazienti trattati in 13 studi, con dati derivanti dalla revisione sistematica della letteratura e meta-analisi presentate al congresso ESMO 2021, sebbene si tratti di confronti artificiali, è possibile osservare come spicchi la curva della OS data dalla combinazione ipilimumab + nivolumab, che attualmente deve considerarsi l'approccio di scelta nei pazienti con metastasi da melanoma, indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF.²⁸

Lo step successivo è la valutazione prospettica di ciò che aggiunge la radioterapia stereotassica alla combo-immunoterapia. In merito vi sono diversi studi retrospettivi, con numeri consistenti di pazienti.³⁰

I dati di real world dalla meta-analisi presentata al congresso ESMO 2021 suggeriscono un vantaggio per la combo-immunoterapia associata all'approccio locoregionale radioterapico, con tutti i limiti del confronto tra studi per lo più retrospettivi e con casistiche non omogenee.

Se per i pazienti asintomatici la combinazione di ipilimumab + nivolumab +/- approcci locali sarà lo standard of care, resta da capire quale sia il trattamento dei pazienti sintomatici.

Al congresso dell'ASCO è stato riportato lo studio TRIDENT, con l'associazione di target therapy + immunoterapia ma, nonostante un controllo di malattia ottenuto nella quasi totalità dei pazienti trattati, gli outcomes temporali rimangono insoddisfacenti.³¹

CONCLUSIONI

La combinazione di agenti immunoterapici è certamente superiore alla monoterapia, in termini di risposte rapide e durevoli, superiori al 50%, con un impatto sulla OS nei pazienti asintomatici. Il limite della combo-immunoterapia è rappresentato dalla sua applicazione ai pazienti sintomatici in cui l'attività è inferiore, e comunque un 40-50% dei pazienti non risponde.

La target therapy induce risposte rapide in una proporzione significativa di pazienti, indipendentemente dall'utilizzo della

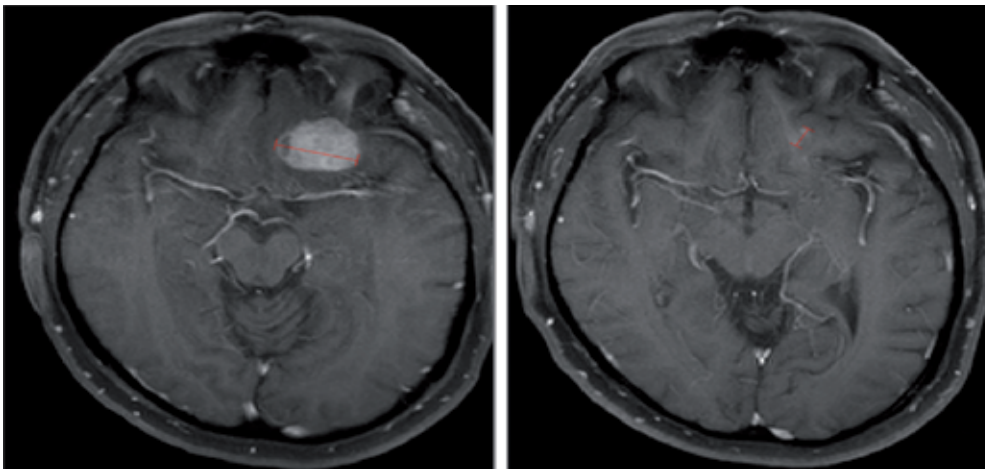


Figura 1. Riduzione dimensionale della lesione cerebrale dopo 32 settimane di trattamento con vemurafenib (American Society of Clinical Oncology 2021).²⁸

terapia con steroidi, ma si tratta generalmente di risposte di breve durata, poiché la maggior parte di esse risultano inferiori ai 6 mesi.

Attualmente, le aree tematiche di maggiore interesse in ambito di ricerca riguardano le combinazioni con nuovi immunoterapici, con antiangiogenici, con radioterapia in sequenza o concomitante.

Cruciale è la gestione multidisciplinare del paziente, che permetta e garantisca un approccio patient-centered, fondamentale per la corretta gestione del paziente affetto da melanoma con metastasi cerebrali.

Correspondence: Federica Grosso, SSD Mesotelioma, AO “SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria, Italy.
E-mail: federica.grosso@ospedale.al.it.

Authors' contributions: All the authors made a substantive intellectual contribution, performed part of the experiments. All the authors have read and approved the final version of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interest.

Funding: None.

Availability of data and materials: All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Received for publication: 2 February 2022.

Accepted for publication: 5 April 2022.

Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.

©Copyright: the Author(s), 2022

Licensee PAGEPress, Italy

Working Paper of Public Health 2022;10:9489

doi:10.4081/wpph.2022.9489

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

BIBLIOGRAFIA

1. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* 2013;11:81–91.
2. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, *et al.* Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2018;52:1071-1080.
3. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, *et al.* Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014;28:1005–1011.
4. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, *et al.* The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999;340:1341–1348.
5. Pennello G, Devesa S, Gail M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:291–297.
6. Falzone L, Marconi A, Loreto C, *et al.* Occupational exposure to carcinogens: Benzene, pesticides and fibers (Review) *Mol Med Rep.* 2016;14:4467–4474.
7. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003;16:297–306.
8. Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y, *et al.* Melanoma: Molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *Int J Oncol.* 2009;34:1481–1489.
9. Hawkes JE, Truong A, Meyer LJ. Genetic predisposition to melanoma. *Semin Oncol.* 2016;43:591–597.
10. Bevona C, Goggins W, Quinn T, *et al.* Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* 2003;139:1620–1624.
11. Cohen JV, Tawbi H, Margolin KA, *et al.* Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29:627–642.
12. Sampson JH, Carter JH, Friedman AH, *et al.* Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg.* 1998;88:11-20.
13. Long GV, Margolin KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013:393-8.
14. Davies MA, Liu P, McIntyre S, *et al.* Prognostic factors for sur-

- vival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011;117:1687-96.
15. Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, *et al*. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol*. 2008;10:199-207.
 16. Haydu LE, Lo SN, McQuade JL, *et al*. Cumulative Incidence and Predictors of CNS Metastasis for Patients With American Joint Committee on Cancer 8th Edition Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:1429-1441.
 17. McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:499-506.
 18. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, *et al*. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;130:126-138.
 19. Gampa G, Vaidhyanathan S, Resman BW, Parrish *et al*. Challenges in the delivery of therapies to melanoma brain metastases. *Curr Pharmacol Rep*. 2016;2:309-325.
 20. Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Sane R, *et al*. Impact of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) on the brain distribution of a novel BRAF inhibitor: vemurafenib (PLX4032). *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342:33-40.
 21. Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Dudek AZ *et al*. 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. of Pharmacol Exp Ther*. 2013;344:655-664.
 22. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, *et al*. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:9508-9508.
 23. Davies MA, Robert C, Long GV, *et al*. COMBI-MB: A phase II study of combination dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant (mut) melanoma brain metastases (MBM). *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:9506-9506.
 24. Dutriaux C, Robert C, Grob JJ, *et al*. An open-label, non-randomized, phase IIIb study of trametinib in combination with dabrafenib for patients with unresectable advanced BRAFV600-mutant melanoma: a subgroup analysis of patients with brain metastasis. *Annals of Oncology* 2019;30:v533-v563.
 25. Marquez-Rodas I, Arance A, Berciano Guerrero MA, *et al*. Intracranial activity of encorafenib and binimetinib followed by radiotherapy in patients with BRAF mutated melanoma and brain metastasis: Preliminary results of the GEM1802/EBRAIN-MEL phase II clinical trial. *Annals of Oncology* 2021;32:S867-S905.
 26. Di Giacomo AM, Valente M, Cerase A, *et al*. Immunotherapy of brain metastases: breaking a “dogma”. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:419.
 27. Margolin KA, Tawbi HA, Forsyth PA, *et al*. CheckMate 204: 3-year outcomes of treatment with combination nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for patients (pts) with active melanoma brain metastases (MBM). *Annals of Oncology* 2021;32:S867-S905.
 28. Tawbi HA, Long GV, Meyer N, *et al*. Treatment outcomes in patients (pts) with melanoma brain metastases (MBM) treated with systemic therapy: A systematic literature review (SLR) and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:9561-9561.
 29. Di Giacomo AM, Chiarion-Sileni V, Del Vecchio M, *et al*. Primary Analysis and 4-Year Follow-Up of the Phase III NIBIT-M2 Trial in Melanoma Patients With Brain Metastases. *Clin Cancer Res*. 2021;27:4737-4745.
 30. 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;130:104-112.
 31. Burton EM, Amaria RN, Glitza IC, *et al*. Phase II Study of TRIPlet combination Nivolumab (N) with Dabrafenib (D) and Trametinib (T) (TRIDeNT) in patients (pts) with PD-1 naïve or refractory BRAF-mutated metastatic melanoma (MM) with or without active brain metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:9520-9520.