

Ewa Jakubowicz¹, Tomasz Walasek²,
Marian Reinfuss², Jerzy Jakubowicz³,
Paweł Blecharz⁴, Bogumiła Szyszka-
Charewicz³

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: 06.10.2013

Accepted: 28.03.2014

Published: 20.03.2015

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 745/630

Tables Tabele 3

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 32

Prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma

Czynniki prognostyczne u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

On the basis of the literature it has been presented prognostic factors for overall survivals of patients with brain metastases of malignant melanoma. Most often factors mentioned by authors are: performance status, extracerebral metastases, number of brain metastases, age and primary tumor control. In addition, in the years 2010-2013, the analysis of large groups of patients, revealed that pretreatment serum lactate dehydrogenase (LDH) level also remained as significant prognostic factor.

Key words: melanoma, brain metastases, prognostic factors

Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa przedstawiono czynniki prognostyczne dla przeżycia całkowitego chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu. Najczęściej prezentowane to: stan sprawności chorego, obecność przerzutów pozamózgowych, liczba przerzutów do mózgu, wiek chorego i kontrola choroby podstawowej. Dodatkowo, w latach 2010-2013, w oparciu o analizę dużych liczbowo grup chorych, wykazano istotne znaczenie prognostyczne poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) przed leczeniem.

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty do mózgu, czynniki prognostyczne

The occurrence of brain metastases from melanoma – BMFM is connected with a very bad prognosis; the median of survival does not exceed 4 months [1-7]. The identification of pre-therapeutic prognostic factors in case of this group of patients is of critical importance for choice of optimal treatment method; it is also essential for preparation and understanding of controlled clinical trials [8-23].

The results of basic publications concerning this issue, published in the last two decades, are presented in tables I and II. Table one presents only the prognostic factors resulting from multi-feature analyses of clinical materials, conducted by various authors; and the table II lists the potential prognostic factors proposed within the so called prognostic indexes; these are all prognostic factors for total survivals [1-4, 8, 11-13, 15-22, 24-30].

As it is shown in Table III the most commonly accepted prognostic factor for BMFM patients is their performance status; its prognostic significance is accepted in 15 out of 22 presented publications. In ten publications a statistically significant and detrimental prognostic factor was the KPS of less than 70 [4, 8, 12, 15, 17, 18, 25-27], in 4 – KPS of less than 80 [16, 19, 22, 24]

Występowanie przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka (brain metastases from melanoma – BMFM) łączy się z bardzo złym rokowaniem; mediana przeżycia nie przekracza 4 miesięcy [1-7]. Identyfikacja przedterapeutycznych czynników prognostycznych, w tej grupie chorych, jest krytycznie ważna dla wyboru optymalnego sposobu leczenia; ma ona również istotne znaczenie dla przygotowania i interpretacji kontrolowanych badań klinicznych [8-23].

Wyniki podstawowych publikacji dotyczących tego zagadnienia z ostatnich kilkunastu lat, przedstawiają tabele I i II. Tabela I prezentuje wyłącznie czynniki prognostyczne wynikające z wielocechowych analiz materiałów klinicznych, przeprowadzonych przez różnych autorów; natomiast tabela II potencjalne czynniki prognostyczne zaproponowane w tzw. indeksach prognostycznych; są to wszystko czynniki prognostyczne dla przeżyć całkowitych [1-4, 8, 11-13, 15-22, 24-30].

Jak wynika z tabeli III, najpowszechniej uznanym czynnikiem prognostycznym u chorych z BMFM, jest stan sprawności chorego; jego znaczenie prognostyczne uznano w 15, spośród 22 zaprezentowanych publikacji. W 10 publikacjach, statystycznie znamienne niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, był KPS poniżej 70 [4, 8, 12, 15, 17, 18, 25-27], w 4 – KPS poniżej 80 [16, 19, 22, 24]

Tab. I. Prognostic factors for patients with brain metastases from melanoma

Authors, year published, number on the list	Prognostic factors							
	age	KPS	No. of BMFM	Metasta- ses outside brain	Neuro- logical symp- toms	LDH level prior to treatment	Control of primary disease	others
Harrison et al., 2003 [4]		+		+				
Morris et al., 2004 [17]	+	+		+			+	number of metastases outside brain
Fife et al., 2004 [2]	+			+				time from occurrence of melanoma to BMFM
Radbill et al., 2004 [18]	+	+	+	+			+	location over the tentorium cerebelli
Samson et al., 2005 [20]			+	+			+	
Hwu et al., 2005 [21]	+		+	+	+	+		
Mathieu et al., 2007 [24]		+	+				+	
Rades et al., 2010, [28]			+	+				
Staudt et al., 2010, [11]			+			+		bone metastases
Davies et al., 2011, [1]			+					occurrence of BMFs prior to metastases outside brain
Eigentler et al., 2011, [12]		+	+			+		
Zakrzewski et al., 2011, [13]				+	+			cutaneous primary change
Marcus et al., 2013, [8]		+				+		
Zukauskaite et al., 2013, [29]					+			
Partl et al., 2013, [30]		+				+		

KPS – Karnofsky Performance Status

LDH – lactate dehydrogenase

and in one case a 2-3 performance status according to ECOG [3]. It is worth stressing that the performance status is included in all of the developed prognostic indexes (see Table II).

13 publications stress the detrimental prognostic role of presence of metastases outside brain, especially in lungs, liver, spleen and adrenals; and to lesser extent in bones, lymph nodes and skin. The literature contains suggestions that the number of organs affected by distant metastases may also form a prognostic factor [11,12,20].

Another, rather commonly accepted (11 publications) prognostic factor is the number of BMFM. It is undoubted that the best prognoses are in case of patients with a single BMFM [11, 16, 20, 24, 25, 27], worse in case of 2 or 3 BMFM, and even worse in case of their larger number [16, 20, 24, 25, 27]. Staudt et al. believe that a relatively good prognosis can be made only in case of patients with a single BMFM [11]. Rades et al. distinguish two groups of patients – with 1 to 3 BMFM and over 3 BMFM, and Weltman et al., Samson et al. and Sperduto et al. three groups – with single, two and three and more MBFM [16, 20, 27].

Some authors believe that age of patient is of significant prognostic importance, with the younger the patient the larger his or her chances of longer survival. Most

i w 1 – stan sprawności wg ECOG – 2-3 [3]. Należy podkreślić, że stan sprawności wchodzi w skład wszystkich opracowanych indeksów prognostycznych (patrz tab. II).

W 13 publikacjach, za niekorzystny czynnik prognostyczny, uznano obecność przerzutów pozamózgowych, szczególnie do płuc, wątroby, śledziony i nadnerczy, a w mniejszym stopniu do kości, węzłów chłonnych oraz skóry. W piśmiennictwie pojawiają się sugestie, że znaczenie prognostyczne może mieć również liczba narządów, w których występują przerzuty odległe [11, 12, 20].

Kolejnym, dość powszechnie uznawanym (11 publikacji) czynnikiem prognostycznym jest liczba BMFM. Nie ulega wątpliwości, że najlepsze rokowanie mają chorzy z pojedynczym BMFM [11, 16, 20, 24, 25, 27], gorsze z 2 lub 3 BMFM, a tym bardziej z większą ich liczbą [16, 20, 24, 25, 27]. Staudt i wsp. uważają, że względnie dobre rokowanie mają wyłącznie chorzy z pojedynczym BMFM [11]. Rades i wsp. wyodrębniają dwie grupy chorych: z 1-3 BMFM i powyżej 3 BMFM, natomiast Weltman i wsp., Samson i wsp. oraz Sperduto i wsp. trzy grupy: z pojedynczym, dwoma oraz trzema i więcej BMFM [16, 20, 27].

Część autorów uważa, że istotne znaczenie prognostyczne ma wiek chorych; im młodszy chory tym większa szansa na dłuższe przeżycie. Najczęściej za wartość

Tab. I. Czynniki prognostyczne u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu

Autorzy, rok publikacji, pozycja piśmiennictwa	Czynniki prognostyczne							
	wiek	KPS	liczba BMFM	przerzuty pozamóz- gowe	objawy neurolo- giczne	poziom LDH przed leczeniem	kontrola choroby podstawo- wej	inne
Harrison i wsp., 2003 [4]		+		+				
Morris i wsp., 2004 [17]	+	+		+			+	liczba przerzutów poza mózgiem
Fife i wsp., 2004 [2]	+			+				czas od zdiagnozowania czerniaka do wystąpienia BMFM
Radbill i wsp., 2004 [18]	+	+	+	+			+	lokalizacja podnamiotowa
Samson i wsp., 2005 [20]			+	+			+	
Hwu i wsp., 2005 [21]	+		+	+	+	+		
Mathieu i wsp., 2007 [24]		+	+				+	
Rades i wsp., 2010, [28]			+	+				
Staudt i wsp., 2010, [11]			+			+		przerzuty do kości
Davies i wsp., 2011, [1]			+					wystąpienie BMF przed przerzutami pozamózgowymi
Eigentler i wsp., 2011, [12]		+	+			+		
Zakrzewski i wsp., 2011, [13]				+	+			owrzodzona zmiana pierwotna
Marcus i wsp., 2013, [8]		+				+		
Zukauskaitė i wsp., 2013, [29]					+			
Partl i wsp., 2013, [30]		+				+		

KPS – Karnofsky Performance Status (stan sprawności wg skali Karnofskiego)

LDH – lactate dehydrogenase (dehydrogenaza mleczanowa)

often the age of 60 [16, 22, 25, 26] or 65 years [15, 17, 21] is adopted as a limit age. The control of the underlying disease (controlled vs. uncontrolled) is also a prognostic factor; it is a factor included, among others, in the

graniczną przyjmuje się 60 [16, 22, 25, 26] lub 65 lat [15, 17, 21]. Czynnikiem prognostycznym ma być również kontrola choroby podstawowej (choroba opanowana vs. nieopanowana); jest to np. czynnik uwzględniony w nie-

Tab. II. Prognostic factors for patients with brain metastases from melanoma included in the developed prognostic indexes

Authors, prognostic index, year of publication, number on the list	Prognostic factors					
	age	KPS	No. of BMFM	Metastases outside brain	Control of primary disease	others
Gaspar et al., RPA-RTOG, 1997, [15]	+	+		+	+	
Lagerwaard et al., Rotterdam, 1998, [3]				+		Performance according to ECOG, efficiency of induced corticosteroid therapy
Weltman et al., SIR, 2000, [16]	+	+	+		+	Volume of the largest BMFM
Lorenzon et al., BSBM, 2004, [19]		+		+	+	
Gaudy-Marqueste et al., MM-GKR, 2006, [22]	+	+				BMFM location in brain stem, cerebellum, reticular formations and rear cranial cavity
Sperduto et al., GPA, 2008, [25]	+	+	+	+		
Rades et al., Radesa et al. index, 2008, [26]	+	+		+		time elapsed from melanoma diagnosis to occurrence of BMFM
Sperduto et al., melanoma-specific GPA 2010, [27]		+	+			

RPA-RTOG – (Recursive Partitioning Analysis – Radiation Therapy Oncology Group)

SIR – (Score Index for Radiosurgery)

BSBM – (Basic Score for Brain Metastases)

GPA – (Graded Prognostic Assessment)

MM-GKR – (Malignant Melanoma-Gamma-Knife Radiosurgery)

Tab. II. Czynniki prognostyczne u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu uwzględnione w opracowanych indeksach prognostycznych

Autorzy, indeks prognostyczny, rok publikacji, pozycja piśmiennictwa	Czynniki prognostyczne					
	wiek	KPS	liczba BMFM	przerzuty poza-mózgowe	kontrola choroby podstawowej	inne
Gaspar i wsp., RPA-RTOG, 1997, [15]	+	+		+	+	
Lagerwaard i wsp., Rotterdam, 1998, [3]				+		stan sprawności wg ECOG, skuteczność indukcyjnej kortykosterydoterapii
Weltman i wsp., SIR, 2000, [16]	+	+	+		+	objętość największego BMFM
Lorenzon i wsp., BSBM, 2004, [19]		+		+	+	
Gaudy-Marqueste i wsp., MM-GKR, 2006, [22]	+	+				lokalizacja BMFM w pniu mózgu, tylnej jamie czaszki, jądrach mózgu i mózdzku
Sperduto i wsp., GPA, 2008, [25]	+	+	+	+		
Rades i wsp., indeks Radesa i wsp., 2008, [26]	+	+		+		czas wolny od zdiagnozowania czerniaka do wystąpienia BMFM
Sperduto i wsp., melanoma-specific GPA 2010, [27]		+	+			

RPA-RTOG – (Recursive Partitioning Analysis – Radiation Therapy Oncology Group)

SIR – (Score Index for Radiosurgery)

BSBM – (Basic Score for Brain Metastases)

GPA – (Graded Prognostic Assessment)

MM-GKR – (Malignant Melanoma-Gamma-Knife Radiosurgery)

following prognostic indexes: RPA-RTOG, SIR and BSBM [15, 16, 19].

The prognostic importance of LDH level in melanoma patients, especially those with advanced melanoma is quite well documented; the increased LDH level is a detrimental prognostic factor for total survival level and worse response for systemic treatment [31, 32]. Reports of Staudt et al. of 2010, Egentler et al. of 2011, Partl et al. and Marcus et al. of 2013 do prove the prognostic significance of pre-therapeutic LDH levels also in case of melanoma patients with brain metastases [8, 11, 12, 30]; 240U/l is commonly accepted as the limit level [30].

Single authors perceive factors such as: the short time from melanoma diagnosis to the occurrence of BMFM, the presence of neurological symptoms, or the BMFM location in the brain stem, rear cranial cavity, cerebellum, and reticular formations as detrimental prognostic factors

których indeksach prognostycznych: RPA-RTOG, SIR i BSBM [15, 16, 19].

Prognostyczne znaczenie poziomu LDH u chorych na czerniaka, szczególnie zaawansowanego, jest w miarę dobrze udokumentowane; podwyższony poziom LDH jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia całkowitego i wskaźnikiem gorszej odpowiedzi na leczenie systemowe [31, 32]. Doniesienia Staudta i wsp. z 2010 roku, Eigentlera i wsp. z 2011 roku, Partla i wsp. oraz Marcusa i wsp. z 2013, wykazały prognostyczne znaczenie przedterapeutyczne poziomu LDH również u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu [8, 11, 12, 30]; za graniczną wartość uznaje się zazwyczaj 240U/l [30].

Pojedynczy autorzy za niekorzystne czynniki prognostyczne, uznają np. krótki czas od zdiagnozowania czerniaka do wystąpienia BMFM, obecność objawów neurologicznych, czy też lokalizację BMFM w pniu mózgu,

Tab. III. presents the summary of data of 22 publications presented in tables I and II

Prognostic factor	Number of publications accepting the prognostic significance of the factor	Items in literature list
Patient's performance status	15	3, 4, 8, 12, 15-19, 22, 24-27, 30
Presence of metastases outside brain	13	2-4, 13, 15, 17-21, 25, 26, 28
Numer of BMFM	11	1, 11, 12, 16, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 28
Patient's age	9	2, 15-18, 21, 22, 25, 26
Control over primary disease	7	15-20, 24
LDH level prior to treatment	5	8, 11, 12, 21, 30
Time from melanoma diagnose to appearance of BMFM	3	1, 2, 26
Presence of neurological symptoms	3	13, 21, 29
BMFM location	2	18, 22

Tab. III. przedstawia podsumowanie danych z 22 publikacji przedstawionych w tabeli I i II

Czynnik prognostyczny	Liczba publikacji, w których uznano prognostyczne znaczenie czynnika	Pozycje piśmiennictwa
stan sprawności chorego	15	3, 4, 8, 12, 15-19, 22, 24-27, 30
obecność przerzutów pozamózgowych	13	2-4, 13, 15, 17-21, 25, 26, 28
liczba BMFM	11	1, 11, 12, 16, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 28
wiek chorego	9	2, 15-18, 21, 22, 25, 26
kontrola choroby podstawowej	7	15-20, 24
poziom LDH przed leczeniem	5	8, 11, 12, 21, 30
czas od zdiagnozowania czerniaka do wystąpienia BMFM	3	1, 2, 26
obecność objawów neurologicznych	3	13, 21, 29
lokalizacja BMFM	2	18, 22

[1, 2, 13, 18, 21, 26, 28, 29]. Zakrzewski et al. believe that cutaneous primary melanoma focus not only increases the risk of BMFM occurrence, but is also a detrimental prognostic factor for the total survival of BMFM patients [13].

Summarizing – the basic prognostic factors for total survival of brain metastases from melanoma patients presented in the literature are: the performance status of patient, presence of metastases outside brain, the number of BMFM, age of the patient and the control over the primary disease. In recent years (2010–2013) based on the analysis of significantly numerous groups of patients (Staudt et al. – 265 patients, Eigentler et al. – 692 patients, Partl et al. – 87 patients and Marcus et al. – 135 patients) significant prognostic importance of LDH levels prior to treatment was proven [8, 11, 12, 30].

tylnej jamie czaszki, mózdzku, jądrach mózgu [1, 2, 13, 18, 21, 26, 28, 29]. Zakrzewski i wsp. uważają, że owrzodzenie pierwotnego ogniska czerniaka, jest nie tylko czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia BMFM, ale również niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia całkowitego chorych z BMFM [13].

Podsumowując, podstawowe czynniki prognostyczne, dla przeżyć całkowitych, chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu, prezentowane w piśmiennictwie to: stan sprawności chorego, obecność przerzutów pozamózgowych, liczba BMFM, wiek chorego i kontrola choroby podstawowej. W ostatnich latach (2010–2013), w oparciu o analizę znaczących liczbowo grup chorych (Staudt i wsp. – 265 chorych, Eigentler i wsp. – 692 chorych, Partl i wsp. – 87 chorych i Marcus i wsp. – 135 chorych), wykazano istotne znaczenie prognostyczne poziomu LDH przed leczeniem [8, 11, 12, 30].

References/Piśmiennictwo:

- Davies MA, Liu P, McIntyre S i wsp.: Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:1687-96.
- Fife KM, Colman MH, Stevens GN i wsp.: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22:1293-300.
- Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ i wsp.: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795-803.
- 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.
- McWilliams RR, Brown PD, Buckner JC i wsp.: Treatment of brain metastases from melanoma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1529-36.
- Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS i wsp.: Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008;10:199-207.
- 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.
- 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]
- Carlino MS, Fogarty GB, Long GV i wsp.: Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* 2012;18:208-12.
- Majer M, Samlowski WE: Management of metastatic melanoma patients with brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2007;9:411-6.
- Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U i wsp.: Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2010; 102: 1213–1218.
- 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: 1697–1703.
- 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.
- Nieder C, Marienhagen K, Geinitz H i wsp.: Can current prognostic scores reliably guide treatment decisions in patients with brain metastases from malignant melanoma? *J Cancer Res Ther* 2011;7:47-51
- Gaspar L, Scott C, Rotman M i wsp.: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
- Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA i wsp.: Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1155-61.
- 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.
- Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET i wsp.: Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer* 2004 Aug 15;101(4):825-33.
- Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N i wsp.: Radio-surgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:218-24.
- Sampson JH, Shafman TD, Carter JH i wsp.: Brain metastases from malignant melanoma. W: Berger MS, Rades MD. Textbook of neuro – oncology. Elsevier Inc. Philadelphia 2005, 430-38.

21. Hwu WJ, Lis E, Menell JH i wsp.: Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma: a phase II study. *Cancer* 2005;103:2590-7.
22. 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.
23. Samlowski WE, Watson GA, Wang M i wsp.: Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007;109:1855-62.
24. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB i wsp.: Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 2007;60:471-81.
25. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE i wsp.: A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-4.
26. Rades D, Dunst J, Schild SE: A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008;184:251-5.
27. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK i wsp.: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:655-61.
28. 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.
29. Zukauskaitė R, Schmidt H, Asmussen JT i wsp.: Asymptomatic brain metastases in patients with cutaneous metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23:21-6.
30. Partl R, Richtig E, Avian A i wsp.: Karnofsky performance status and lactate dehydrogenase predict the benefit of palliative whole-brain irradiation in patients with advanced intra- and extracranial metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:662-6.
31. Weide B, Elsässer M, Büttner P i wsp.: Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer* 2012;107:422-8.
32. Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E i wsp.: LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer*. 2009;45:1807-14.