

Celem pracy jest ocena własnych wyników leczenia chirurgicznego czerniaków skóry. W badaniach wykorzystano archiwalne preparaty histopatologiczne 120 chorych operowanych w Oddziale Chirurgii Katedry Onkologii w Poznaniu. Preparaty były barwione hematoksyliną i eozyną. W preparatach tych określano: grubość zmiany (wg Breslowa), poziom naciekania wg Clarka, liczbę mitoz, nasilenie nacieków limfocytarnych, obecność cech regresji lub owrzodzenia. Dane te zestawiano z danymi klinicznymi biorąc pod uwagę między innymi płęć chorych i lokalizację zmiany pierwotnej. Wyniki porównano z czasem przeżycia chorych, szczególną uwagę zwracając na czerniaki cieńsze niż 1,7 mm. Uzyskane wyniki wskazują na zasadnicze znaczenie współpracy chirurga i patologa w przewidywaniu czasu przeżycia chorych.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, czas przeżycia, czynniki rakownicze.

The aim of this report was to evaluate results of our surgical treatment of skin melanomas. For the study we used archival histopathological specimens of 120 patient operated in the Surgery Ward of the Oncological Chair of the Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznań. The specimens were stained with H+E and were described in terms of: the thickness of melanoma (measured by Breslow method), depth of invasion (according to Clark), mitosis number, intensification of lymphocyte infiltration, and the presence of regression symptoms or ulceration. This data was confronted with clinical data, taking into consideration the patients' sex and the location of primary tumours. This in turn was compared with the survival rate, in particular for tumours <1,7 mm thick. The results obtained point to the need of cooperation between surgical oncologist and pathologist in predicting the rate of survival.

Key words: malignant melanoma, survival time, prognostic factors.

Analiza czasu przeżycia chorych na czerniaka skóry w zależności od wybranych cech morfologicznych

Survival rate of melanoma patients based on selected morphological features

Sylwia Grodecka-Gazdecka¹, Grzegorz Gertig¹, Aleksandra Niziołek², Jan Bręborowicz¹

WSTĘP

Czerniak złośliwy skóry należy do najbardziej nieprzewidywalnych nowotworów występujących u człowieka, ale jest schorzeniem potencjalnie wyleczalnym, jeśli zostanie rozpoznany we wczesnym stopniu zaawansowania i odpowiednio leczony. Podobnie jak w innych krajach, w Polsce obserwuje się stały znaczny wzrost zachorowalności na czerniaka. W ostatnich latach zachorowalność wzrosła w tempie około 9 proc. rocznie [1]. Wskaźnik zachorowalności wynosi w Polsce 3,1/100 000 mężczyzn i 3,6/100 000 kobiet a w Wielkopolsce 2,8 i 3,8 na 100 000 mężczyzn i kobiet odpowiednio [1].

Zgodnie z powszechną opinią wyniki leczenia czerniaka są niezadowolające. Postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne, a udział innych rodzajów terapii, w tym: radioterapii, chemioterapii, hormonalnej czy immunoterapii pozostaje kontrowersyjny [2]. Powodzenie terapeutyczne zależy od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych [3, 4]. Stale aktualne jest zatem poszukiwanie nowych czynników prognostycznych i uzupełniających metod leczenia czerniaka.

Mimo że w typowych przypadkach diagnostyka zmian melanocytarnych nie wymaga zastosowania metod immunohistochemicznych tylko w ostatnich dwóch latach ukazało się szereg publikacji dotyczących zastosowania tych badań do prognozowania przebiegu choroby. Dotyczyły one takich substancji jak: markery proliferacji: PCNA [5], MIB-1 [5, 6], stan receptorów PNA [5], białko S100 [7], glikoproteina CD44 [8], białko nm23 [9], białko P53 i antygen Ki-67 [10], metaloproteinaza-2 [10], ploidia DNA [11, 12] czy integryny [14].

Kluczowym czynnikiem rokowniczym pozostaje głębokość wnikania komórek nowotworowych do warstw skóry i tkanki podskórnej, które świadczy o inwazyjności czerniaka [4]. Złotym standardem jest zatem stopniowanie mikroskopowe, którego podstawę stanowią prace Clarka wyróżniające pięć

poziomów inwazyjności w obrazie histologicznym oraz Breslowa opierające się na pomiarze grubości zmiany wyrażonym w mm. Grubość nacieku mniejsza niż 1,7 mm jest uważana za czynnik pomyślny w rokowaniu [15]. Stopniowanie mikroskopowe obejmuje także ocenę takich cech jak: obecność nacieku limfocytarnego uważaną za prognostycznie korzystną, ilość mitoz, obecność cech regresji lub owrzodzenia.

Ocenę mikroskopową łączy się z informacjami klinicznymi dla uszczegółowienia rokowania. Kashani i wsp. za istotne dla rokowania uznali płęć, wiek, lokalizację, typ histologiczny, grubość nacieku i indeks mitotyczny [16]. Ahmed i wsp. – grubość zmiany, lokalizację guza pierwotnego i obecność owrzodzenia [17]. W pracy Clemente i wsp. statystycznie istotne znaczenie w trakcie analizy jednoczynnikowej miały: indeks mitotyczny, grubość nacieku, obecność nacieku limfocytarnego, płęć i lokalizacja, a w toku analizy wieloczynnikowej: grubość nacieku, obecność nacieku limfocytarnego i płęć [18]. U Måsbäck i wsp. istotne w trakcie analizy jednoczynnikowej okazały się: owrzodzenie, grubość zmiany, płęć, wiek, postać guzowata, a w analizie wieloczynnikowej już tylko owrzodzenie, grubość i płęć [19]. Elder i Murphy za prognostycznie korzystne uznali: niski wskaźnik mitoz, obecność nacieku limfocytarnego, grubość <1,7 mm, lokalizację kończynową, płęć żeńską i brak cech regresji w poziomej fazie wzrostu. W analizie wieloczynnikowej istotne znaczenie okazały się mieć: mitozy, nacieki limfocytarne, płęć i lokalizacja zmiany pierwotnej [15].

Celem pracy jest ocena własnych wyników leczenia chirurgicznego czerniaków skóry.

MATERIAŁ I METODY

Materiał do badań stanowiły archiwalne preparaty histopatologiczne 120 chorych na miejscowo zaawansowanego czerniaka skóry, operowanych w Oddziale Chirurgii Katedry i Kliniki Onkologii Akademii Medycznej w Poznaniu. Preparaty barwione były hematoksy-

¹ Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Wojewódzki Szpital Zespolony w Pile

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i patologiczna 120 chorych na czerniaka złośliwego skóry i 48 chorych na czerniaka o grubości < niż 1,7 mm

Cecha	Liczba chorych	proc.	Liczba chorych	proc.
Całkowita liczba badanych	120	100	48	100
Średni wiek, lata (zakres)	50,3 (16-85)		46,4 (16-85)	
Wiek				
do 50 lat	63	52,5	34	70,8
>50 lat	57	47,5	14	29,2
Płeć				
kobiety	79	65,8	35	72,9
mężczyźni	41	34,2	13	27,1
Lokalizacja zmiany pierwotnej				
pozakończynowa	66	55	30	62,5
kończyna	54	45	18	37,5
Postać histologiczna				
superficial spreading melanoma SSMM	74	61,7	46	95,8
nodular malignant melanoma NMM	46	38,3	2	4,2
Grubość zmiany w mm wg Breslowa				
do 0,75	22	18,3	22	45,8
0,76-1,5	20	16,7	20	41,7
1,51-4,0	36	30,0	6	12,5
>4,0	42	35,0	–	–
Głębokość naciekania wg Clarka				
1	4	3,3	4	8,3
2	30	25,0	30	62,5
3	49	40,0	14	29,2
4	26	21,7	–	–
5	11	9,2	–	–
Obecność cech regresji				
nie	108	90,0	44	91,7
tak	12	10,0	4	8,3
Nasilenie nacieków limfocytnych				
nie	21	17,5	6	12,5
tak	99	82,5	42	87,5
Mitozy				
nie	29/68	42,6	22/30	73,3
tak	39/68	57,4	8/30	26,7
Owrzodzenie				
nie	80	66,7	45	93,75
tak	40	33,3	3	6,25
Satelity				
nie	114	95,0	48	100,0
tak	6	5,0	0	0
Rozsiew				
nie	82/118	69,5	45	93,75
tak	36/118	30,5	3	6,25
Miejsce rozsiewu				
skóra	11/116	9,5	1	2,1
węzły chłonne	2/116	1,7	0	0
płuca	12/116	10,3	1	2,1
wątroba	4/116	3,4	0	0
mózg	3/116	2,6	1	2,1

linią i eozyną. Oceniano następujące parametry: postać histologiczną, grubość zmiany w mm wg Breslowa, głębokość naciekania wg Clarka, obecność cech regresji, nasilenie nacieków limfocytnych, liczbę mitoz, obecność owrzodzenia i obecność zmian satelitarnych. Spośród informacji klinicznych analizowano następujące dane: wiek, płeć, lokalizację zmiany pierwotnej, wystąpienie i miejsce rozsiewu nowotworowego oraz czas przeżycia. Tabela 1. przedstawia charakterystykę kliniczną i patologiczną badanej gru-

py z wyodrębnieniem grupy 48 chorych z czerniakiem cieńszym niż 1,7 mm.

Wiek chorych w badanej grupie wahał się od 16 do 85 lat, średnia 50,3, a w grupie czerniaków cienkich 46,4 lata. Przeważali pacjenci przed 50. rokiem życia, więcej było kobiet, więcej pacjentów z pozakończynową lokalizacją zmiany pierwotnej. Rozsiew nowotworu w czasie obserwacji stwierdzono u 30 proc. pacjentów, w tym u 6,25 proc. chorych z czerniakiem cieńszym niż 1,7 mm. Cechy morfologiczne oceniono u wszystkich

chorych, poza obecnością mitoz, którą określono dla 68 pacjentów, w tym dla 30 z czerniakiem cienkim.

Dla zweryfikowania hipotezy zależności czasu przeżycia od badanych zmiennych wykorzystano metodę obliczania korelacji i regresji. Zastosowano test nieparametryczny U Manna-Whitney'a do ustalenia istotności różnic pomiędzy analizowanymi zmiennymi.

WYNIKI

W badanej grupie 120 chorych na ograniczonego czerniaka skóry mediana przeżycia wyniosła 48,5 mies. (minimum 5 mies., maksimum 188 mies.; dolny kwartył 23,5 mies., a górny kwartył 133 mies.).

Przy uwzględnieniu grubości czerniaka zaobserwowano, że mediana przeżycia pacjentów z czerniakiem cienkim (o grubości 1,7 mm) wyniosła 59 mies. (minimum 7 mies., maksimum 177 mies.; dolny kwartył 38,5 mies., a górny 142 mies.). Natomiast dla pacjentów z czerniakiem grubszym niż 1,7 mm mediana przeżycia to 40,5 mies. (minimum 5 mies., maksimum 188 mies.; dolny kwartył 21 mies., a górny 82 mies.).

Zależność pomiędzy zmiennymi rokowniczymi a czasem przeżycia przedstawiono w tabeli 2.

Znamienną statystyczną (S*) obserwowano dla takich zmiennych prognostycznych jak: wiek, płeć, obecność mitoz i zmian satelitarnych, natomiast silną statystyczną znamienność (S**) stwierdzono dla zmiennych: postać histologiczna czerniaka, grubość nacieku wg Breslowa i wystąpienie rozsiewu czerniaka w czasie obserwacji. W badanej grupie nie odnotowano statystycznie istotnego wpływu na czas przeżycia takich cech jak: lokalizacja zmiany pierwotnej, obecność cech regresji, odczyn limfocytny oraz obecność owrzodzenia.

Statystycznie istotny korzystny wpływ na czas przeżycia w badanej grupie 120 chorych na ograniczonego czerniaka złośliwego skóry miały: płeć żeńska, wiek <50 lat, postać histologiczna SSMM, grubość nacieku <1,7 mm, nieobecność mitoz i nieobecność satelitów czerniaka.

W tabeli 3. przedstawiono natomiast zależność pomiędzy badanymi zmiennymi a czasem przeżycia z uwzględnieniem grubości nacieku w mm wg Breslowa. Do analizy włączono tylko zmienne prognostyczne, dla których stwierdzono uprzednio znamienność statystyczną.

Uwzględniając grubość nacieku nowotworowego w grupie chorych na czerniaka złośliwego skóry o grubości <1,7 mm statystycznie istotny wpływ na czas przeżycia miały: wiek <50 lat i nieobecność satelitów. Bliska znamienności była cecha płci z tendencją do lepszego rokowania u kobiet. U prawie wszystkich pacjentów z czerniakiem cieńszym niż 1,7 mm występowała postać powierzchniowo nacieająca SSMM i tylko u 3 pacjentów nastąpił rozsiew nowotworu, który skutkowało ostatecznie zgonem. Charakterystyka zgonów w grupie chorych na

czerniaka złośliwego skóry o grubości do 1,7 mm wg Breslowa przedstawia się następująco:

- ▶ 27-letnia kobieta, lokalizacja na tułowiu, postać guzowata, głębokość nacieku 1,7 mm, Clark III, objawy regresji, nieliczne mitozy, owrzodzenie, rozsiew najpierw do skóry, przerzuty odległe; zgon po 7 miesiącach,
- ▶ 85-letnia kobieta, lokalizacja pozakończynowa, postać SSMM, grubość 1,1 mm, Clark II, obecny odczyn limfocytarny, brak informacji o lokalizacji rozsiewu; zgon po 45 mies. – informacja z rejestru nowotworów o nowotworze jako przyczynie zgonu (wymaga weryfikacji przed włączeniem do analizy wieloczynnikowej),
- ▶ 48-letni mężczyzna, lokalizacja na tułowiu, postać SSMM, głębokość nacieku 0,5 mm, Clark II, obecność cech regresji, silny odczyn limfocytarny, rozsiew do skóry po 140 mies.; zgon po 156 miesiącach.

DISKUSJA

Do najważniejszych klinicznych czynników rokowniczych zaliczane są: wiek, płeć, umiejscowienie zmiany pierwotnej, postać kliniczna i obecność przerzutów w węzłach chłonnych. W niniejszej pracy analizowano tylko dane dotyczące ograniczonej postaci czerniaka czyli bez przerzutów do węzłów chłonnych. Tym niemniej dane literaturowe [3, 16, 17, 20, 21] i codzienna praktyka kliniczna uwidoczniają niekorzystny wpływ pojawienia się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na jakość i całkowity czas przeżycia chorych na czerniaka. Balch i wsp. [3] stwierdzili bezpośrednią zależność pomiędzy liczbą przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych, a czasem przeżycia.

W analizowanej grupie nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy lokalizacją zmiany pierwotnej, a czasem przeżycia. Według niektórych autorów lokalizacja w postaci kończynowej, zwłaszcza na kończynach dolnych rokuje istotnie lepiej, podczas gdy inne doniesienia wskazują na ograniczoną rolę rokowniczą umiejscowienia [22].

Wyższy wiek pacjentów z czerniakiem skóry wpływa niekorzystnie na odsetek przeżyć [16, 19, 23]. Podobnie jak Chmielowska [23] stwierdzaliśmy lepsze przeżycia u chorych przed 50. rokiem życia. Także płeć żeńska, jak u Clemente [18], okazała się być w naszych badaniach czynnikiem rokowniczo pomyślnym. Balch [3] uważa, że może na to zjawisko wpływać fakt częstszej lokalizacji zmian na kończynach, zwłaszcza dolnych i rzadziej występujące owrzodzenie.

Bardzo silnie znamienne korzystny wpływ ma w naszych wynikach kliniczna postać czerniaka szerzącego się powierzchownie SSMM w porównaniu do postaci guzowatej NMM, co obserwowali także Thörn i wsp. [20], Måsbäck i wsp. [19] i inni autorzy [16]. Skutkiem przejścia do fazy pionowej wzrostu, z mogącej trwać więcej niż 10 lat fazy poziomej, jest pojawienie się przerzutów u ok. 35-85 proc. chorych.

Tabela 2. Zależność pomiędzy zmiennymi rokowniczymi a czasem przeżycia

Zmienna prognostyczna	Kategoria	Liczba chorych	Współczynnik z	Znamienność
Wiek	< 50 lat	53	-2,18	S*
	> 50 lat	67		
Płeć	kobieta	79	-2,09	S*
	mężczyzna	41		
Lokalizacja	BANS	66	-1,54	NS
	kończyna	54		
Postać histologiczna	SSMM	74	3,07	S**
	NMM	46		
Grubość nacieku	<1,7 mm	48	-2,3	S**
	>1,7 mm	72		
Obecność regresji	nie	108	0,35	NS
	tak	12		
Odczyn limfocytarny	nie	21	-0,77	NS
	tak	99		
Mitozy	nie	29/68	1,84	S*
	tak	39/68		
Owrzodzenie	nie	80	-0,17	NS
	tak	40		
Satelity	nie	114	1,89	S*
	tak	6		
Rozsiew	nie	82/118	4,95	S**
	tak	36/118		

NS – nieznamienne statystycznie, S – statystycznie znamienne

Koncepcja Clarka, wyróżniającego dwie fazy rozwoju czerniaka: radialną i wertykalną, jest podstawą wszystkich obecnie stosowanych klasyfikacji czerniaka, także klasyfikacji WHO [24].

Dla klinicysty najważniejszą informację stanowi stopień zaawansowania czerniaka, przedstawiony przez patologa wg kryteriów uwzględniających propozycje Clarka (poziomy I-V) i sugestie Breslowa (grubość zmiany mierzona w milimetrach) [25]. Grubość nacieku czerniaka jest w opinii większości autorów najsilniejszym czynnikiem rokowniczym co do przebiegu tego nowotworu [4,15-22], tym bardziej, że ryzyko wznowy pooperacyjnej zwiększa się ze wzrostem grubości zmiany pierwotnej mimo prawidłowo wykonanego zabiegu chirurgicznego [2]. Różnice dotyczą jedynie definicji, co jest czerniakiem cienkim. Niewątpliwie najlepsze przeżycia 5-letnie obserwuje się w czerniaku o grubości <0,76 mm. Wynoszą one 90 i więcej procent, ale obniżają się w lokalizacji na tułowiu u mężczyzn, u których obserwuje się pola spontanicznej regresji [15]. Andersson i wsp. [26] za rokowniczo korzystnego uważają czerniaka do 1 mm grubości. Opierając się na sugestiach autorów tablic prawdopodobieństwa przeżycia chorych na czerniaka złośliwego skóry [15] za kryterium graniczne przyjęliśmy grubość 1,7 mm, i stwierdziliśmy statystycznie lepsze rokowanie u pacjentów z czerniakiem cienkim.

Za histologicznie niekorzystne czynniki rokownicze w czerniaku skóry uważane są poza znaczną grubością nacieku także: duża aktywność mitotyczna nowotworu, obecność licznych komórek plazmatycznych w nacie-

ku zapalnym, obecność owrzodzenia, cech regresji oraz ognisk satelitarnych. Czynnikiem korzystnym jest natomiast prawdopodobnie obecność nacieków limfocytarnych [25]. Obecność pól samoistnej regresji, rozpoznawanych jako obszar włóknienia guza z proliferacją kapilarów i odczynem zapalnym, uważana jest za czynnik ryzyka przerzutowania cienkich czerniaków [20]. Przydatność wykorzystania aktywności mitotycznej do budowy indeksu prognostycznego jest sugerowana w tych opracowaniach, w których ilość mitoz obliczano w jednym milimetrze kwadratowym, a nie w 5 powiększonych polach mikroskopowych (1 mm² odpowiada 9-10 polom w 40-krotnym powiększeniu). Ponadto Elder i Murphy uważają, że bardziej przydatne rokowniczo jest liczenie mitoz w fazie pionowej niż poziomej [15]. Owrzodzenie definiowane jako guz wrzodzący przez całą grubość naskórka pogarsza prognozę dopiero, gdy jego szerokość przekracza 3 mm [27]. Satelity widoczne w postaci dyskretnych ognisk czerniaka w tkance łącznej, oddzielone od zasadniczej masy guza są niejednokrotnie uważane za lokoregionalne przerzuty. Obecność ognisk satelitarnych jest związana ze wzrostem ryzyka nawrotów miejscowych, nawet jeżeli wykonano szerokie wycięcie [15]. W grupie 120 chorych nasze obserwacje potwierdzają znamienne niekorzystny wpływ na przeżycie takich czynników jak obecność dużej ilości mitoz oraz zmian satelitarnych. Nie potwierdziliśmy niekorzystnego znaczenia obecności cech spontanicznej regresji i owrzodzenia, jak również statystycznie istotnego korzystnego znaczenia obecności nacieków limfocytarnych mi-

Tabela 3. Zależność pomiędzy badanymi zmiennymi a czasem przeżycia z uwzględnieniem grubości nacieku wg Breslawa

Zmienna	Kategoria	Grubość nacieku	Liczba chorych	Współczynnik z	p
Wiek	<50lat	<1,7 mm	34	-3,02	0,002*
		>1,7 mm	29		
	>50lat	<1,7 mm	14	-1,27	
		>1,7 mm	43		
Płeć	kobieta	<1,7 mm	35	-1,82	0,067
		>1,7 mm	44		
	mężczyzna	<1,7 mm	13	-1,14	
		>1,7 mm	28		
Postać histologiczna	SSMM	<1,7 mm	46	-0,735	0,461
		>1,7 mm	28		
	NMM	<1,7 mm	2	-0,242	
		>1,7 mm	44		
Mitozy	nie	<1,7 mm	22/30	-1,39	0,249
		>1,7 mm	29/68		
	tak	<1,7 mm	8/30	-0,735	
		>1,7 mm	39/68		
Satelity	nie	<1,7 mm	48	-2,00	0,045*
		>1,7 mm	66		
	tak	<1,7 mm	0	-1,82	
		>1,7 mm	6		
Rozsiew n = 118	nie	<1,7 mm	45	-0,186	0,851
		>1,7 mm	37		
	tak	<1,7 mm	3	0,902	
		>1,7 mm	33		

mo że ich obecność obserwowaliśmy aż u 99 spośród 120 chorych. Może to wynikać z faktu, że nacieki limfocytarne jako wyraz „zapalnej” odpowiedzi gospodarza na czerniaka powinny być oceniane i interpretowane oddzielnie dla fazy radialnej i wertykalnej guza, jak uważają Elder i Murphy [15]. W trakcie analizy uwzględniającej grubość nacieku wg kryterium Breslawa ocenie poddano tylko czynniki mające istotne znaczenie rokownicze dla całej grupy badanej. Stwierdziliśmy, że istotne korzystne znaczenie u chorych z czerniakiem cieńszym niż 1,7 mm zachowały tylko wiek chorego poniżej 50. roku życia oraz nieobecność zmian satelitarnych. Uważamy jednak, że konieczne jest uzupełnienie badań dotyczących indeksu mitotycznego, dla sprawdzenia czy liczebność grup nie wpłynęła na brak istotności u chorych z cienkim czerniakiem. Przewidziano ponadto zweryfikowanie uzyskanych wyników w drodze analizy wieloczynnikowej.

REASUMUJĄC:

- Statystycznie istotny korzystny wpływ na czas przeżycia w badanej grupie 120 chorych na ograniczonego czerniaka złośliwego skóry miały: płeć żeńska, wiek <50 lat, postać histologiczna SSMM, grubość nacieku <1,7 mm, nieobecność mitoz i nieobecność satelitów czerniaka.
- W grupie chorych na czerniaka złośliwego skóry o grubości <1,7 mm statystycznie istotny wpływ na czas przeżycia miały: wiek <50 lat i nieobecność satelitów.

KONKLUZJA:

Uzyskane wyniki wskazują na zasadnicze znaczenie współpracy chirurga-onkologa i

patologa w przewidywaniu czasu przeżycia chorych na czerniaka złośliwego skóry.

PIŚMIENNICTWO

- Zatoński W., Tyczyński J.: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1993 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii, 1996.
- Widel M.: *Eksperymentalne i kliniczne aspekty radiobiologii czerniaka złośliwego*. Nowotwory 1996; 46: 742-760.
- Balch C. M., Houghton A. N., Peters L. J.: *Cutaneous melanoma*. w: De Vita V. T. Jr, Hellman S., Rosenberg S. A. (red.) *Cancer: Principles and Practice in Oncology*. Wyd. 4. JB Lippincott Philadelphia, 1993: 1612-1661.
- Singletary S. E., Balch C. M.: *Malignant melanoma*. w: Holleb A. J., Fink D. J., Murphy G. F. (red.): *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*. Atlanta. A. C. S inc. 1991: 263-270.
- Cochran A. J.: *Prediction of outcome for patients with cutaneous melanoma*. Pigment Cell Res. 1997; 10 (3): 162-167.
- Boni R., Doguoglu A., Burg G., Muller B., Dummer R.: *MIB-1 immunoreactivity correlates with metastatic dissemination in primary thick cutaneous melanoma*. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 35 (3Pt1): 416-418.
- Abracha H. D., Fuller L. C., Du Vivier A. W., Higgins E. M., Sherwood R. A.: *Serum S-100 protein useful prognostic marker in cutaneous melanoma*. Br. J. Dermatol. 1997; 137 (3): 381-385.
- Dietrich A., Tanczos E., Vanscheidt W., Schopf E., Simon J. C.: *High CD44 surface expression on primary tumours of malignant melanoma correlates with increased metastatic risk and reduced survival*. Eur. J. Cancer 1997; 33 (6): 926-930.
- Van den Oord J. J., Maes A., Stas M., Nuyts J., De Wever I., De Wolf Peeters C.: *Prognostic significance of nm23 protein expression in malignant melanoma. An immunohistochemical study*. Melanoma Res. 1997; 7 (2): 121-128.
- Vogt T., Zipperer K. H., Vogt A., Holzel D., Landthaler M., Stolz W.: *P.53-protein and Ki-67-*

- antigen expression are both reliable biomarkers of prognosis in thick stage I nodular melanomas of the skin*. Histopathology 1997; 30 (1): 57-63.
- Vaisanen A., Tuominen H., Kallioinen M., Turpeenniemi-Hujanen T.: *Matrix metalloproteinase-2 (72 kD type IV collagenase) expression occurs in the early stage of human melanocytic tumour progression and may have prognostic value*. J. Pathol. 1996; 180 (3): 283-289.
 - Karlsson M., Boeryd B., Carstensen J., Fransson B., Gustafsson B., Kagedal B., Sun X. F., Wingren S.: *Correlations of Ki-67 and PCNA to DNA ploidy, S-phase fraction and survival in melanoma*. Eur. J. Cancer 1996; 32A (2): 357-362.
 - Skowronek J.: *Analiza zawartości DNA metodą video-imaging w komórkach czerniaków złośliwych*. Nowotwory 1997; 47: 89-99.
 - Hieken T. J., Farolan M., Ronan S. G., Shilkaitis A., Wild L., Das Gupta T. K.: *Beta 3 integrin expression in melanoma predicts subsequent metastasis*. J. Surg. Res. 1996; 63 (1): 169-173.
 - Elder D. E., Murphy G. F.: *Melanocytic tumours of the skin*. w: Elder D. E., Murphy G. F. (red.): *Atlas of Tumour Pathology. Armed Forces Institute of Pathology*. Washington 1991; 154: 165.
 - Kashani Sabet M., Leong S. P. L., Sagebiel R.: *Prognostic factors in malignant melanoma*. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 1997; 6 (3): 599-623.
 - Ahmed I.: *Malignant melanoma: prognostic indicators*. Mayo Clin. Proc. 1997; 72 (4): 356-361.
 - Clemente C. G., Mihm M. C. Jr, Bufalino R., Zurrida S., Collini P., Cascinelli N.: *Prognostic value of tumour infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of Primary cutaneous melanoma*. Cancer 1996; 77 (7): 1303-1310.
 - Måsbäck A., Westerdahl J., Ingvar C., Olsson H., Jonsson N.: *Cutaneous malignant melanoma in southern Sweden 1965, 1975 and 1985. Prognostic factors and histologic correlations*. Cancer 1997; 79 (2): 275-283.
 - Thörn M., Ponten F., Bergström R., Sparen P., Adami H. O.: *Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population-based study in Sweden*. J. Nat. Cancer Inst. 1994; 86 (10): 761-769.
 - Heenan P. J., English D. R., Holman C. D., Aracy J.: *Survival among patients with clinical stage I cutaneous malignant melanoma diagnosed in Western Australia in 1975/1976 and 1980/1981*. Cancer 1991; 68: 2079-2087.
 - Skowronek J.: *Charakterystyka kliniczna*. w: Skowronek J., Mackiewicz A., Żygulska-Mach H. (red.): *Czerniak złośliwy*. Termedia Wydawnictwa Medyczne. Poznań 1998; 41-45.
 - Chmielowska E.: *Zależność klinicznego przebiegu czerniaka złośliwego skóry od jego cech populacyjnych, lokalizacji, stopnia zaawansowania oraz cech histopatologicznych*. Pat. Pol. 1988; 39: 83-93.
 - Heenan P. J., Elder D. E., Sobin L. H.: *Histological typing of skin tumours*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 1996.
 - Bręborowicz J., Bręborowicz D.: *Diagnostyka histopatologiczna czerniaka i łagodnych rozrostów melanocytów skóry*. w: Skowronek J., Mackiewicz A., Żygulska-Mach H. (red.): *Czerniak złośliwy*. Termedia Wydawnictwa Medyczne. Poznań 1998; 49-62.
 - Andersson A. P., Dahlstrom K. K., Drzewiecki K. T.: *Prognosis of thin cutaneous head and neck melanoma (<1 mm)*. Eur. J. Surg. Oncol. 1996; 22 (1): 55-57.
 - Day C. L. Jr, Harist T. J., Gorstein T. i wsp.: *Malignant melanoma: Prognostic significance of microscopic satellites in the reticular dermis and subcutaneous fat*. Ann. Surg. 1981; 194: 108-112.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. Jan Bręborowicz
Katedra Onkologii Akademii Medycznej
im. K. Marcinkowskiego
ul. Łąkowa 1/2
61-878 Poznań