

Współpraca klinicystów z patomorfologami w procesie diagnozowania czerniaka złośliwego skóry jest konieczna i powinna się zaczynać na etapie planowania sposobu i miejsca pobrania materiału tkankowego. Za właściwe pobranie wycinka, jego utrwalenie oraz za transport pobranego materiału do zakładu patomorfologii odpowiada klinicysta. Klinicyści powinni mieć świadomość, że właściwe wypełnienie tych procedur warunkuje powodzenie całego badania patomorfologicznego. Uniwersalnym utrwalaczem jest 10-proc. roztwór zbuforowanej formaliny. Objętość tego utrwalacza powinna 10-krotnie przekraczać objętość materiału utwalanego. Do badań metodami biologii molekularnej wymagane jest natychmiastowe zamrożenie pobranego materiału. Natomiast do badania z użyciem mikroskopu elektronowego utrwalenie przeprowadza się przy pomocy glutaraldehydu, przy czym musi to być świeży materiał tkankowy o wymiarach ok. 1 mm³. Jednym z istotniejszych wymogów stawianych klinicystom jest właściwe skompletowanie danych klinicznych. Patomorfolog w swoim rozpoznaniu musi przedstawić wszystkie dane, uzyskane w czasie badania histopatologicznego, pozwalające na ustalenie stopnia zaawansowania czerniaka złośliwego, a także ustalenie wskaźników rokowniczych i predykcyjnych.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, rozpoznanie kliniczne i patomorfologiczne, zasady współpracy klinicysty i patomorfologa.

Zasady współpracy patologa i klinicysty w procesie diagnostyki czerniaka

Collaboration between pathomorphologists and clinicians in the malignant melanoma diagnostic process

Wojciech Kozłowski, Janusz Patera

Zakład Patomorfologii CSK MON Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

W procesie diagnostycznym czerniaka złośliwego, zresztą podobnie jak w każdym innym diagnozowaniu onkologicznym, współpraca między klinicystą a patomorfologiem powinna być zarówno wielopłaszczyznowa, jak i konieczna. Konieczność tej współpracy wynika z obligatoryjnego potwierdzenia histopatologicznego każdej klinicznej diagnozy przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia onkologicznego. Fakt ten jest na ogół rozumiany przez klinicystów i w tym zakresie tego typu współpracę należy uznać za poprawną. Warto przy tym jednocześnie uświadomić sobie znaczenie dla chorego ustalenia właściwego rozpoznania zmiany barwnikowej. W związku z tym należy wystrzegać się zarówno diagnozy, w której zmianę barwnikową niedodiagnozowano (nie rozpoznano czerniaka złośliwego), jak również i odwrotnej sytuacji, która może mieć miejsce w przypadku przeddiagnozowania (rozpoznanie czerniaka złośliwego w przypadku zmiany barwnikowej łagodnej) zmiany barwnikowej. Niedodiagnozowany przypadek bowiem wiąże się z niewłaściwym postępowaniem terapeutycznym, co przy czerniaku złośliwym kończy się wyjątkowo źle rokującą progresją sprawy chorobowej. Natomiast w razie przeddiagnozowania zmiany barwnikowej, szczególnie przy jej lokalizacji w skórze twarzy lub w gałce ocznej, można narazić chorego na niepotrzebne, a czasem wręcz szpeczące zabiegi terapeutyczne. W obu tych przypadkach nie tylko będzie obciążone sumienie lekarskie, ale

równie dotkliwa może być reakcja prawna w odpowiedzi na tego typu pomyłki lekarskie [1].

Oddzielne miejsce w diagnostyce czerniaka złośliwego zajmują zmiany barwnikowe o granicznej złośliwości (ang. *borderline nevocytic lesions*), które mają uzasadnione miejsce w patoklinice zmian barwnikowych [1]. Po tego typu rozpoznania patomorfolog sięga w przypadkach, najczęściej posiadających kliniczne cechy złośliwości, w których jednakże nie w pełni są wyrażone wykładniki patomorfologiczne, charakterystyczne dla poszczególnych postaci histopatologicznych czerniaka złośliwego [1].

O ile konieczność współpracy klinicysty z patomorfologiem w diagnostyce czerniaka złośliwego jest ogólnie akceptowana, to potrzeba wielopłaszczyznowej współpracy w tym procesie diagnozowania nie w pełni jest rozumiana przez klinicystów. Zwłaszcza nie jest właściwie pojmowana swoista wręcz odpowiedzialność klinicysty za ostateczny wynik badania patomorfologicznego. Ta odpowiedzialność dotyczy szczególnie okresu, w którym materiał biologiczny jest pobierany, utrwalany i transportowany do Zakładu Patomorfologii. Dla pełnego zrozumienia powyższej zależności konieczne jest uświadomienie sobie faktu, że patomorfologiczny proces diagnostyczny składa się z poszczególnych etapów, a mianowicie: pobrania materiału tkankowego, jego utrwalenia, oznakowania pobranego materiału i skompletowania danych kliniczno-makrodiagnostycz-

The collaboration between clinicians and pathomorphologists in the malignant melanoma diagnostic process is necessary and should start at the stage of planning the method and the place to obtain a biopsy material. Clinicians are responsible for proper sampling of the biopsy material, its fixation and transport to the Department of Pathomorphology. Clinicians should be aware of the fact that observing these rules makes the pathomorphological examination successful. 10% phosphate-buffered formalin can be used for the routine fixation of all specimens. For the application of molecular biology methods it is required to freeze fresh tissues. Whereas the examination with the use of Electron Microscopy has to be performed on the biopsy material fixated with glutaraldehyde, and the tissue sample size must be about 1 mm³. Clinicians should properly complete all clinical data and that is one of the most important requirements. The pathomorphologists in their diagnosis have to present all data obtained during histopathological examinations which allow for the precise staging of malignant melanoma and prognostic and predictive indices.

Key words: malignant melanoma, clinical and pathomorphological diagnosis, collaboration of clinicians and pathomorphologists.

nych, transport materiału do patomorfologa, makroskopowa diagnostyka utrwalonego materiału tkankowego przeprowadzona przez patomorfologa, pobranie wycinków i sporządzenie preparatów histologicznych i/lub cytologicznych oraz właściwe badanie mikroskopowe i ostateczne ustalenie rozpoznania histopatologicznego [2, 3]. Łatwo przy tym zauważyć, że nie na wszystkich etapach tego diagnozowania patomorfolog ma decydujący wpływ na właściwy ich przebieg.

Należy w tym miejscu podkreślić, że proces diagnozowania patomorfologicznego i to niezależnie od subiektywnych odczuć klinicysty, zaczyna się jeszcze przed pobraniem materiału biologicznego. W tym bowiem okresie należy zapewnić warunki do właściwego pobrania wycinka, czy też odpowiedniego wycięcia zmiany chorobowej. W związku z tym należy określić miejsce pobrania wycinka oraz optymalny sposób jego pobrania, a także odpowiedni sposób utrwalenia pobranego materiału. Taki system postępowania jest szczególnie potrzebny, ponieważ zabezpieczenia materiału do badań patomorfologicznych z wykorzystaniem współczesnych metod diagnostycznych wymaga różnych metod utrwalania [2, 3]. Można nawet zaryzykować stwierdzenie, że losy badania patomorfologicznego niejednokrotnie w dużym stopniu decydują się w okresie od pobrania wycinka do momentu dostarczenia go do Zakładu Patomorfologii i co gorsze, aktualnie patomorfolog nie ma na to żadnego wpływu. Należy w tym miejscu jeszcze raz podkreślić, że właściwe pobranie materiału, jego odpowiednie utrwalenie, właściwe wypełnienie skierowania, odpowiednie oznakowanie pobranego materiału oraz zapewnienie właściwego transportu do Zakładu Patomorfologii należą do podstawowych wymogów stawianych klinicyście w ramach współpracy kliniczno-patomorfologicznej [2, 3].

Kontakt klinicysty z patomorfologiem powinien być nawiązany już na etapie ustalenia sposobu i miejsca pobrania wycinka, a więc na samym początku planowania postępowania diagnostycznego u chorego ze zmianami barwnikowymi. Taki kontakt pozwoli, m.in. na wspólne określenie sposobu pobrania/wycięcia zmiany barwnikowej, ustalenie sposobu utrwalenia pobranego

materiału, a w razie potrzeby przygotowanie specjalnych utwalaczy przez patomorfologa.

Zgodnie z ogólnie przyjętymi poglądami, w przypadku podejrzenia czerniaka złośliwego skóry należy zmianę wyciąć w całości z odpowiednim marginesem. Warto w tym miejscu wyraźnie podkreślić, że tylko częściowe usunięcie zmiany barwnikowej z natury rzeczy uniemożliwia jej całościową ocenę histopatologiczną. Taką sytuację diagnostyczną należy traktować jako istotne ograniczenie potencjalnych możliwości diagnostyki patomorfologicznej, co jest wręcz niebezpieczne dla chorego, szczególnie z uwagi na możliwość występowania często obserwowanego tylko ogniskowego złośliwienia znamion barwnikowych [1].

Początkowo polecany bezpieczny margines wycięcia w przypadku czerniaka złośliwego wynosił 4–5 cm makroskopowo zdrowej skóry. Obecnie szerokość zalecanego marginesu skóry przy usuwaniu chirurgicznym czerniaka złośliwego jest różna i zależy od jego postaci histopatologicznej. W przypadku czerniaka *in situ* (pTis) zaleca się wycięcie zmian z marginesem zdrowej skóry o szerokości 0,5 cm. Margines taki w czerniakach złośliwych o niskim stopniu ryzyka (do 1 mm grubości czerniaka) wg WHO powinien wynosić 1 cm [4]. Natomiast dla czerniaków o grubości 1–4 mm wydaje się, że wystarczający jest 2 cm margines [5]. Większej grubości czerniaki złośliwe powinny być usuwane z 2–3-centymetrowym marginesem skóry zdrowej [6]. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że istnieje liczna grupa autorów [7–11], którzy uważają 1-centymetrowy margines skóry zdrowej za wystarczający przy wycinaniu czerniaka złośliwego skóry, niezależnie od jego typu histopatologicznego i głębokości naciekania. Warto także zaznaczyć, że odmiennego podejścia wymagają czerniaki zlokalizowane w skórze twarzy, dłoni i stóp oraz palców, a także okolic pciowych. Właśnie w tych ostatnich przypadkach szczególnie istotna jest ścisła współpraca klinicysty i patomorfologa na każdym etapie diagnozowania czerniaka złośliwego.

Zmiany barwnikowe, w tym również czerniak złośliwy, lokalizują się najczęściej w obrębie skóry [1]. Wobec tego, że ustalenie ostatecznego rozpoznania czerniaka złośliwego wymaga weryfikacji histopatologicznej, klinicysta

powinien rozpoznać oprócz na wszechstronnej analizie klinicznej, wzbogaconej o badania dermatoskopowe. Z punktu widzenia patomorfologicznego w tej fazie diagnozowania do najistotniejszych danych klinicznych należy zaliczyć: lokalizację zmiany, jej wielkość, powierzchnię zmiany, brzegi, zabarwienie, jedno- lub wieloogniskowość oraz obecność owrzodzenia. Te cechy, obok danych klinicznych mają duże znaczenie także dla patomorfologa przy ustalaniu rozpoznania histopatologicznego.

Należy w tym miejscu podkreślić, że w procesie utrwalania materiału tkankowego, nawet tego optymalnego tzn. w 10% roztworze zbuforowanej formaliny, rzeczywiste wymiary zmiany chorobowej ulegają zmniejszeniu wskutek obkurczania się tkanki utrwalanej, zwłaszcza w przypadku przedłużającego się ponad 24 godz. tego procesu. Dla zapewnienia właściwego utrwalania materiału tkankowego należy unikać wysuszenia pobranego materiału przed umieszczeniem go w utrwalaczu. W tym miejscu warto nadmienić, że postulowany sposób postępowania z materiałem operacyjnym (z wyjątkiem bardzo drobnych wycinków) przewiduje natychmiastowe przesłanie wyciętego materiału w schłodzonym roztworze soli fizjologicznej do patomorfologa. Takie procedury jednakże należą do wyjątkowej rzadkości w aktualnej praktyce. Ta sytuacja jest, niestety, wykładnikiem słabej współpracy klinicysty i patomorfologa, zresztą nie tylko w diagnozowaniu czerniaka złośliwego. Dalszym wymogiem dla prawidłowego utrwalania materiału tkankowego są właściwe proporcje między materiałem tkankowym a ilością utrwalacza, a mianowicie objętość utrwalacza musi 10-krotnie przekraczać objętość pobranego wycinka/preparatu operacyjnego [2, 3]. Warto przy tym nadmienić, że inni autorzy wymagają jeszcze większych ilości (15–20-krotnej w stosunku do objętości materiału tkankowego) utrwalacza [2].

Materiał tkankowy do przewidzianych uprzednio badań cytogenetycznych i/lub metodami biologii molekularnej powinien natychmiast po pobraniu zostać zamrożony w ciekłym azocie (poniżej -80°C). W razie przewidywanego użycia w diagnostyce mikroskopu elektronowego jako utrwalacza używa się 1-proc. glutaraldehydu, przy czym wystarczy ok. 1 mm^3 świeżo pobranej tkanki. Należy w tym miejscu

podkreślić, że ustalenie tego typu procedur może mieć miejsce jedynie podczas kontaktu klinicysty i patomorfologa jeszcze przed rozpoczęciem pobierania materiału.

Ogólnie przyjmuje się 5 mm jako graniczną wielkość zmiany barwnikowej, powyżej której należy bardzo ostrożnie formułować rozpoznania kliniczne co do jej łagodności [1]. Zmiany barwnikowe mniejsze od 5 mm, zwłaszcza posiadające regularne, symetryczne brzegi, a także jednostajnie ubarwione, z reguły należą do łagodnych.

Bardzo pomocna w diagnostyce klinicznej zmian barwnikowych skóry jest tzw. reguła literowa ABCDE, ułatwiająca mnemotechniczne zapamiętanie systematycznych i powtarzalnych metod oceny zmian barwnikowych skóry [12, 13].

Literka A (ang. *asymetry*) określa symetrię zmiany barwnikowej, która jest zwykle zaburzona w atypowych rozrostach barwnikowych, może z wyjątkiem guzkowej postaci czerniaka złośliwego oraz stanów granicznych łącznie z czerniakiem z minimalnymi zmianami atypowymi. Przy tych ostatnich postaciach rozrostu zmiany barwnikowe są symetryczne.

Symbol B (ang. *border*) łączy się z określeniem brzegów zmiany barwnikowej. Zwykle nieregularnie obrzeżone są znamiona dysplastyczne i czerniak złośliwy. Szczególnie odnosi się to do wszystkich postaci czerniaka złośliwego.

Z literą C (ang. *color*) należy łączyć zabarwienie zmiany chorobowej. Najistotniejszą cechą czerniaka złośliwego jest niejednolite zabarwienie, a wśród kolorów dominuje czerwień, purpura i czerń. Obserwowana niejednolitość zabarwienia w zmianach barwnikowych łagodnych nie jest ani tak zaawansowana, ani też nie posiada takiej różnorodności i kontrastowości, jak w przypadku zmian barwnikowych złośliwych.

Z literką D (ang. *diameter*) należy łączyć średnicę zmiany, o właściwościach której napisano powyżej.

Natomiast literka E (ang. *elevation*) powinna zwrócić uwagę na nierówność powierzchni zmiany barwnikowej, zwykle obserwowaną w czerniakach złośliwych. Może pewną odmiennością od wyżej przedstawionej zależności charakteryzuje się głęboko naciekają-

cy typ czerniaka – *acral lentiginous melanoma*, którego powierzchnia jest płaska. Zmiany barwnikowe łagodne zwykle są płaskie lub symetrycznie uwypuklone ponad powierzchnię otaczającej je skóry [1].

Do diagnostyki czerniaka złośliwego wprowadzono biopsję węzła wartowniczego. Do biopsji węzła wartowniczego kwalifikowani są chorzy w stopniu T2-T3N0M0, a wynik badania tego węzła ma znaczenie prognostyczne i predykcyjne [14]. Inni autorzy zalecają badanie węzła wartowniczego również w przypadkach z tzw. graniczną złośliwością, szczególnie gdy zmiana ma wzrost powyżej 1 mm w skórze [15]. Większość autorów nie poleca badania węzła wartowniczego metodą mrożakową (badanie śródoperacyjne), ponieważ daje ona wciąż mały odsetek wyników dodatnich [16, 17]. Zatem do zbadania węzła wartowniczego, jak i innych węzłów chłonnych stosujemy utrwalanie w 10-proc. roztworze zbuforowanej formaliny. W coraz częstszych przypadkach przed utrwaleniem w formalinie pobiera się od $1/4$ do $1/2$ masy węzła do badań z zastosowaniem metod biologii molekularnej. Wówczas materiał, natychmiast po pobraniu, należy zamrozić w ciekłym azocie lub umieścić w kriostacie. Patomorfolog musi zostać poinformowany o tym, że nadesłany do badania węzeł chłonny jest tzw. węzłem wartowniczym, ponieważ w badaniu tego węzła obowiązują zaostrzone procedury mikroskopowej oceny, zwykle niestosowane w badaniu rutynowym. Aktualnie warsztat patomorfologa dysponuje możliwościami wykonania badań immunohistochemicznych w skrawkach tkankowych sporządzonych metodą parafinową, co znacznie poszerza możliwości diagnostyczne [2, 3]. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że pobieranie materiału z węzła chłonnego wartowniczego do innych rodzajów badań, zmniejszając powierzchnię tkanki węzła, z natury rzeczy równocześnie redukuje możliwości dokładnej oceny mikroskopowej. Jest to ważne stwierdzenie z uwagi chociażby na to, że aktualnie za pozytywny wynik tego badania uważa się znalezienie choćby jednej komórki czerniaka w tkance węzła wartowniczego [18, 19].

Bardzo ważną zasadą we współpracy klinicysty i patomorfologa, zresztą obowiązującą nie tylko w procesie dia-

gnostyki czerniaka złośliwego, jest konieczność utrwalania materiału tkankowego pobranego z różnych okolic w oddzielnych naczyniach, odpowiednio oznakowanych. Ma to ogromne znaczenie, zwłaszcza w przypadku stwierdzenia przez patomorfologa braku doszczętności zabiegu w jednej z kilku nadesłanych do badania zmian barwnikowych. W razie nadesłania wycinków w jednym, wspólnym naczyniu, wskazanie topografii zmiany nieusuniętej w całości nie jest możliwe. Równie ważne znaczenie ma identyfikacja obecności przerzutów w węzłach pobranych z różnych okolic. W tego typu badaniach tylko utrwalanie w oddzielnych naczyniach umożliwi identyfikację określonej okolicy do powtórzenia lub tylko poszerzenia pierwotnego zabiegu bądź też wykonania dodatkowego zabiegu, np. radioterapii.

Kolejnym wymogiem warunkującym optymalne wykorzystanie materiału tkankowego jest unikanie wszelkich jego mechanicznych uszkodzeń, które mogą powstać przy chirurgicznym usuwaniu zmiany barwnikowej. Szczególnie ważne jest to przy wycinaniu stosunkowo niewielkich zmian barwnikowych. Uszkodzony mechanicznie materiał tkankowy, mimo dalszych prawidłowo zachowanych procedur związanych z utwaleniem i wykonaniem preparatów histologicznych, uniemożliwia szczegółową analizę mikroskopową komórek. W tych też warunkach nie można wykonać badań immunohistochemicznych, które są niekiedy konieczne do ustalenia właściwego rozpoznania histopatologicznego. Istotnym dla zachowania integralności utrwalanych tkanek jest sposób znieczulenia miejscowego przy usuwaniu zmian barwnikowych. Należy bowiem pamiętać, że zbyt obfite znieczulenie nasiękowe okolicy usuwanej zmiany barwnikowej w sposób istotny zmienia histoarchitekturę tego obszaru tkankowego, co w dalszej kolejności uniemożliwia wykonanie skutecznych badań histo- i immunohistochemicznych.

Jedną z najczęściej zapominanych przez klinicystów powinności jest obowiązek nadzorowania właściwego i możliwie najszybszego transportu pobranego materiału tkankowego do Zakładu Patomorfologii. Utrwalanie w rutynowym utwalczu nie powinno przekraczać 24 godz. Warto równocześnie

pamiętać, że wydłużenie czasu utrwalania materiału tkankowego utrudnia, a czasem wręcz uniemożliwia wykonanie badań immunohistochemicznych, a także zastosowanie metod biologii molekularnej. Każde niepotrzebne przetrzymywanie materiału utrwalanego w klinice przedłuża czas oczekiwania na wynik badania patomorfologicznego, co m.in. generuje koszt leczenia.

Dobrze pobrany i właściwie utwralony materiał tkankowy, a także z odpowiednio skompletowanymi danymi klinicznymi [2, 3], obliuguje patomorfologa do pełnej informacji histopatologicznej sporządzonej w formie rozpoznania patomorfologicznego. Zgodnie z wymogami Amerykańskiego Towarzystwa Patologów [20] pełne rozpoznanie patomorfologiczne powinno obejmować określenie następujących danych:

- ▶ typu wykonanej procedury chirurgicznej,
- ▶ typu czerniaka,
- ▶ głębokości naciekania,
- ▶ statusu badanych węzłów chłonnych,
- ▶ obecności owrzodzenia,
- ▶ aktywności mitotycznej – liczba mitoz/(HPF)(400 x) lub /1 mm²,
- ▶ obecności wykładników regresji czerniaka,
- ▶ typ powierzchniowy (ang. *radial growth phase*) wzrostu czerniaka,
- ▶ typ guzkowy (ang. *vertical growth phase*) wzrostu czerniaka,
- ▶ obecności nacieku limfocytarnego,
- ▶ obecności utkania pierwotnego znamienia,
- ▶ naciekania naczyń krwionośnych,
- ▶ naciekania nerwów,
- ▶ obecności guzków satelitarnych,
- ▶ stanu podścieliska.

Na podstawie analizy ww. danych patomorfolog z całą pewnością ustali pełne rozpoznanie histopatologiczne, a ponadto odpowiednio określi stopień zaawansowania zmiany oraz ustali czynniki rokownicze i predykcyjne. Takiego właśnie udziału w procesie diagnostycznym czerniaka złośliwego oczekuje klinicysta od patomorfologa. Jednakże ten sam klinicysta musi pamiętać, że możliwości diagnostyczne patomorfologa zależą wprost proporcjonalnie od jakości pobrania i utrwalenia materiału tkankowego, właściwego oznakowania pobranego materiału i skompletowania pełnej informacji klinicznej oraz od sprawnego i możliwie szybkiego transportu pobranego materiału do Zakładu Patomorfologii.

WNIOSKI

- ▶ Współpraca klinicysty i patomorfologa w procesie diagnozowania czerniaka złośliwego jest konieczna.
- ▶ Współpraca ta powinna się zaczynać już od momentu określenia sposobu i miejsca wycięcia zmiany barwnikowej.
- ▶ Klinicysta powinien mieć świadomość pełnej odpowiedzialności za właściwe pobranie materiału tkankowego, jego właściwe utwralenie, przygotowanie pełnej informacji klinicznej oraz za czas i sposób przekazania tego materiału do zakładu patomorfologii.
- ▶ Jednocześnie klinicysta powinien mieć świadomość tego, że od właściwego wypełnienia wyżej przedstawionych powinności względem pobranego materiału w bardzo dużym stopniu zależy powodzenie diagnostyki patomorfologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. *The Melanocytic Proliferations*. Wiley-Liss Inc., New York 2001.
2. Lester SC. *Manual of Surgical Pathology*. Churchill Livingstone, New York 2001.
3. Kozłowski W. *Znaczenie badań patomorfologicznych dla lekarza praktyka. W: Choroby układu oddechowego u dzieci i dorosłych – wybrane zagadnienia*. M. Pirożyński (red.) alfa-medica press, Bielsko-Biała 2001; 98-103.
4. Veronesi U, Castinelli N, Adamus J, et al. *Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm*. N Engl J Med 1988; 318: 1159-62.
5. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. *Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1-4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial*. Ann Surg 1993; 218: 262-9.
6. Kaufmann R. *Surgical management of primary melanoma*. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 476-81.
7. Ho VC, Sober AJ. *Therapy for cutaneous melanoma: an update*. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 159-76.
8. Johnson TM, Smith JW, Nelson BR, et al. *Current therapy for cutaneous melanoma*. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 689-707.
9. Piepkorn M, Barnhill RL. *A factual, not arbitrary, basis for choice of resection margins in melanoma*. Arch Dermatol 1996; 132: 811-4.

10. Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC Jr, et al. *Neoplasms: cutaneous melanoma*. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed., Freedberg IM, et al. (eds) McGraw-Hill, New York 1999.
11. Kroon BB, Neiweg OE. *Management of malignant melanoma*. Ann Chir Gynaecol 2000; 89: 242-50.
12. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. *Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin*. CA Cancer J Clin 1985; 35: 130-51.
13. Stolz W. *Color Atlas of Dermatoscopy*. Wilhelm Stolz, et al. Oxford, UK: Blackwell Science 1994.
14. Mackiewicz A. *Nowa klasyfikacja czerniaka złośliwego skóry*. Współczesna Onkologia 2002; 6: 348-53.
15. Neville HL, Andrassy RJ, Lally KP, et al. *Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in pediatric patients*. J Pediatr Surg 2000; 35: 961-4.
16. Koopal SA, Tiebosch AT, Albertus Piers D, et al. *Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients*. Cancer 2000; 89: 1720-25.
17. Tanis PJ, Bloom RP, Koops HS, et al. *Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 222-6.
18. Cochran AJ, Wen DR. *Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma. An immunohistochemical study*. Am J Surg Pathol 1988; 12: 612-8.
19. Castinelli N. *Evaluation of simple sentinel lymphnode biopsy versus selective radical dissection and low dose INF alfa 2b versus no further adjuvant therapy as treatment in patients with a primary cutaneous melanoma thickness >1 mm and positive sentinel node (only 1 node without extracapsular extension)*. WHO Melanoma Programme Clinical Trial 19. First Draft, 1998.
20. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Recommendation for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of cutaneous melanoma*. Mod Pathol 1997; 10: 387-90.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. med. **Wojciech Kozłowski**
Zakład Patomorfologii CSK MON
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa 60
tel. 0 (prefiks) 22 681 66 45
faks 0 (prefiks) 22 810 38 92
e-mail: wojciechkozowski@interia.pl