

Vloga histopatologa pri odkrivanju malignih tumorjev kože

Boštjan Luzar¹, Igor Bartenjev²

¹Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

²Dermatologija Bartenjev in družbeniki, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Maligne tumorje kože razdelimo po pogostosti v dve večji skupini: nemelanomski tumorji, kamor prištevamo predvsem bazalnocelični in ploščatocelični karcinom in maligni melanom.

V prispevku so obravnavani le maligni tumorji kože, s katerimi se zdravniki splošne medicine, plastični kirurgi in dermatologi srečujejo vsakodnevno: bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ter maligni melanom. Opisane so njihove najpomembnejše histološke značilnosti in histološki napovedni dejavniki.

Zaključki. Vloga patologa pri obravnavanju bolnikov z malignimi tumorji kože je postavitev diagnoze maligne bolezni, ugotavljenje temeljitosti operativnega posega in opredelitev histoloških napovednih dejavnikov. Poznavanje teh parametrov je predpogoj za načrtovanje najbolj ustreznega zdravljenja.

Ključne besede: koža, novotvorbe – patologija; karcinom, bazalnocelični: karcinom, ploščatocelični; melanom; histološki napovedni dejavniki

Uvod

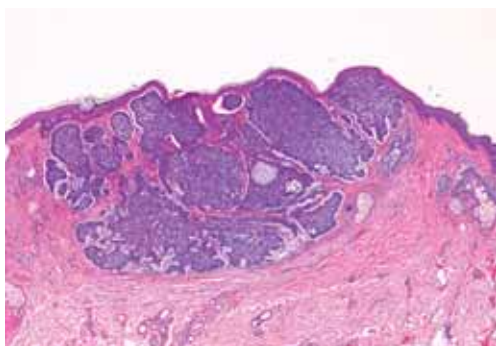
Koža je največji organ v človeškem organizmu, zgrajen iz celic ektodermalnega in mezodermalnega izvora¹. Zato ni presenetljivo, da v njej vzniknejo histogenetsko zelo raznovrstni tumorji. Maligne tumorje kože razdelimo po pogostosti v dve večji skupini: nemelanomski tumorji, kamor prištevamo predvsem bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ter maligni melanom². Maligni tumorji kože so tako pri ženskah (16,8%) kot tudi pri moških (14,5%) na drugem mestu po pogostnosti, takoj za karcinomom dojke oziroma malignimi pljuči³. Incidenca nemelanomskih malignih tumorjev kože je v

Sloveniji 66,3 na 100.000 za ženske in 62,8 na 100.000 za moške, incidenca melanoma kože pa je 13,3 na 100.000 za moške in 14,0 na 100.000 za ženske³. Ostali maligni tumorji, kot so tumorji kožnih adneksov, mehkih tkiv, limfomi in zasevki v kožo, se pojavljajo bistveno redkeje. Ker jih samo s kliničnimi preiskavami ne moremo dovolj natančno opredeliti, je njihov histološki pregled nujen.

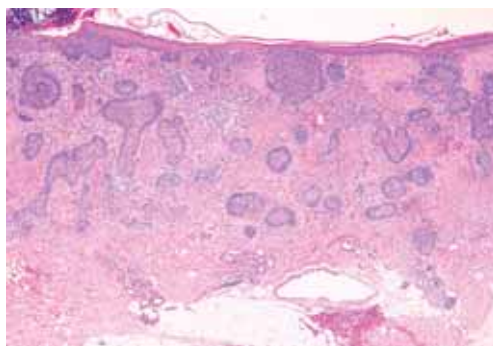
Vloga patologa pri obravnavanju bolnikov z malignimi tumorji kože je postavitev diagnoze maligne bolezni, ugotavljenje temeljitosti operativnega posega in opredelitev histoloških napovednih dejavnikov. Poznavanje teh parametrov je predpogoj za načrtovanje najbolj ustreznega zdravljenja bolnikov.

V prispevku bodo obravnavani le maligni tumorji kože, s katerimi se zdravniki splošne medicine, plastični kirurgi in

Avtorjev naslov: doc. dr. Boštjan Luzar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; telefon: +386 1 543 7130; fax: +386 1 543 7101; e-pošta: bostjan.luzar@mf.uni-lj.si



Slika 1a. Nodularni bazalnocelični karcinom. Razmejenost med tumorjem in okolico je ostra.



Slika 1b. Infiltrativni bazalnocelični karcinom. Otočki bazaloidnih celic so neostro razmejeni od okolice in vraščajo v globoki dermis.

dermatologi srečujejo vsakodnevno: bazalnocelični in ploščatocelični karcinom ter maligni melanom. Opisane bodo njihove najpomembnejše histološke značilnosti in histološki napovedni dejavniki.

Bazalnocelični karcinom

Bazalnocelični karcinom je najpogostejši maligni tumor kože in je 4-5 krat pogostejši kot ploščatocelični karcinom kože⁴. Praviloma raste počasi, vendar lokalno invazivno in destruktivno. Zaseva izjemno redko, saj so področni oziroma oddaljeni zasevki opisani le v 0,0028%⁵. Izjema so bazalnocelični karcinomi skrotuma, ki naj bi zasevali v več kot 10%⁶. Koža predela glave in vratu je mesto vznika bazalnoceličnega karcinoma v veliki večini primerov (do 80%)⁷. Dolgotrajna izpostavljenost UV žarkom je najpomembnejši dejavnik tveganja za njegov razvoj⁸.

Napovedni dejavniki morebitne lokalne ponovitve bazalnoceličnega karcinoma po kirurški odstranitvi so: mesto vznika, največji premer tumorja, histološki podtip, perinevralna in/ali žilna invazija (glej spodaj) in temeljitost kirurškega posega⁹.

Glede na mesto vznika ločimo nizko- in visokorizične bazalnocelične karcinome. Visokorizični so tisti, ki zrastejo na koži nosu, nazolabialnih gub, vek, notranjega kantusa, na ustnici in ušesu¹⁰. Zanje je značilno, da jih je težje v celoti odstraniti in se zato pogosteje ponovijo. Tumorji, ki so večji kot 20 mm, so prav tako povezani z večjo verjetnostjo lokalne ponovitve in tudi morebitnega zasevanja¹¹. Ločimo 4 histološke podtipе bazalnoceličnih karcinomov, v istem tumorju pa je lahko prisoten več kot en histološki podtip (Tabela 1)^{12,13}:

- *nodularni podtip* je najpogostejši in ga najdemo pri 75% bazalnoceličnih karcinomov. Sodi v skupino nizkorizičnih bazalnoceličnih karcinomov, saj so otoč-

Tabela 1. Povezava med podtipom bazalnoceličnega karcinoma in tveganjem za njegovo lokalno ponovitev po kirurški odstranitvi

Podtip bazalnoceličnega karcinoma	Tveganje za lokalno ponovitev
- nodularni	nizko
- mikronodularni	visoko
- povrhnje rastoči	visoko
- infiltrativni in morfea	visoko

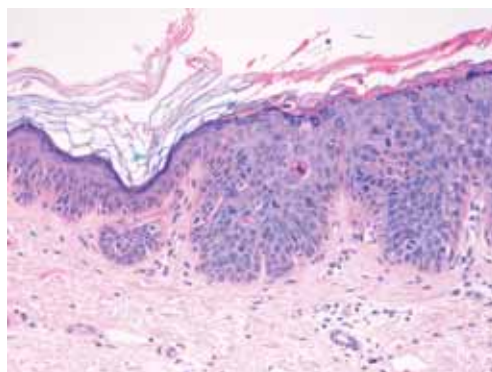
ki bazaloidnih celic ponavadi dobro razmejeni od normalnega tkiva in rastejo ekspanzivno (Slika 1a);

- *mikronodularni podtip* označujejo otočki bazaloidnih celic, ki merijo manj kot 0,15 mm v premer, praviloma niso večji od bulbusov lasnih mešičkov in ne merijo več kot 25 celic v premer. Zaradi infiltrativnega načina rasti ga uvrščamo v skupino visokorizičnih bazalnoceličnih karcinomov;
- *povrhnje rastoči podtip*: bazaloidni otočki tumorskih celic so v stiku z epidermisom in/ali epitelijem lasnih mešičkov. Tumorski otočki so med seboj ločeni, razdalja med njimi ni enakomerna, zato je pogosto težko ocenjevati vraščanje tumorja v stranske resekcijske robove;
- *infiltrativni in sklerozirajoči (morfea) podtip*: majhni in iregularno oblikovani otočki bazaloidnih celic infiltrativno rastejo v normalno tkivo (slika 1b). Pri sklerozirajočem podtipu je tumorska stroma fibrozirana, sklerotična, s pomnoženim številom fibroblastov.

Ni povsem prepričljivih dokazov, da bi bila vaskularna invazija povezana z večjo pogostostjo lokalne ponovitve bolezni, zasevki oz. napovedjo poteka bolezni⁹. Perineuralna invazija je povezana z veliko verjetnostjo lokalne ponovitve bolezni⁹. Verjetnost lokalne ponovitve je odvisna od temeljitosti primarne ekscizije. Varnostni rob 5 mm zagotavlja več kot 95% zanesljivost, da se tumor na mestu odstranitve ne bo ponovil¹¹.

Ploščatocelični karcinom kože

Ploščatocelični karcinom kože je za bazalnoceličnim karcinomom drugi najpogostejši primarni maligni kožni tumor¹⁴. Vzročno je povezan z dolgotrajno izpostavljenostjo UV-B žarkom in v več kot 90% vznikne na



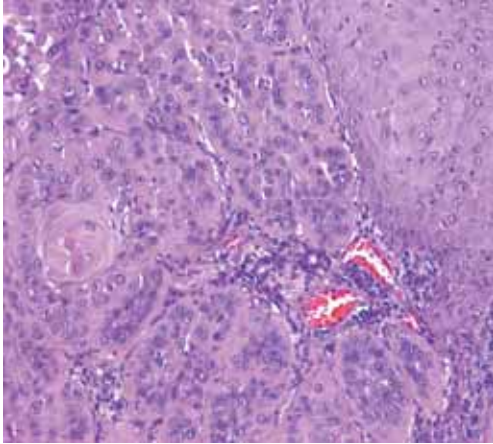
Slika 2. Aktinična keratoza s predeli displazije, ki je prisotna skozi celotno debelino epitelija – intraepitelijski karcinom (na desni strani). Na levi strani je solarni lentigo.

soncu izpostavljeni koži, npr. na obrazu, vratu in hrbtiščih rok¹⁵. Ostali pomembni vzročni dejavniki so še kožne brazgotine (zaradi opeklin, kroničnega osteomielitisa), kemične spojine (katran, arzen), genetske bolezni kože (npr. Xeroderma pigmentosum) in imunosupresivno zdravljenje (po transplantaciji organov)¹⁶. Pogosteje se pojavlja pri moških, s povprečno starostjo okrog 70 let¹⁶.

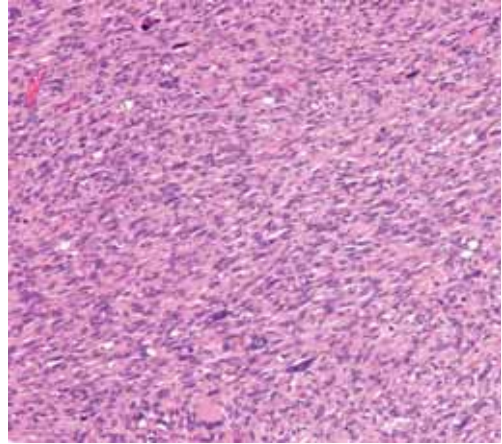
V neposredni okolici ploščatoceličnega karcinoma kože pogosto najdemo epidermis z blago, zmerno ali hudo displazijo (različne stopnje aktinične keratoze oz. intraepitelijskega karcinoma) (Slika 2).

Ocenjujemo, da samo od 0,4 do 10% aktiničnih keratoz napreduje do invazivnega ploščatoceličnega karcinoma. Bolniki, ki imajo 10 ali več aktiničnih keratoz, imajo približno 15% tveganje za razvoj ploščatoceličnega karcinoma v obdobju petih let¹⁶. Večina ploščatoceličnih karcinomov kože vznikne iz predhodno displastično spremenjenega epidermisa.

Ploščatocelični karcinom kože je maligni tumor keratinocitov. Njegova histološka značilnost so otočki ploščatega epitelija, ki iz epidermisa vraščajo preko bazalne membrane v dermis. Glede na stopnjo diferenciranosti tumorskih celic razlikujemo



Slika 3a. Zmerno diferenciran ploščatocelični karcinom. Žariščno je videti tvorbo roženih biserov.



Slika 3b. Nediferenciran ploščatocelični karcinom, vretenastocelični podtip. Jedra tumorskih celic so polimorfna, keratinizacije ni.

dobro (gradus I), zmerno (gradus II) (Slika 3a) in slabo diferencirane (gradus III) ter nediferencirane (gradus IV) ploščatocelične karcinome (Slika 3b)¹⁷.

Svetovna zdravstvena organizacija histološko razvršča več podtipov ploščatoceličnega karcinoma, ki so povezani z agresivnejšo lokalno rastjo, večjo verjetnostjo lokalne ponovitve tumorja po kirurški odstranitvi in s pogostejšim pojavom področnih in oddaljenih zasevkov². Najpomembnejši podtipi so akantolitični, vretenastocelični in ploščatocelični karcinom z dezmozoplastično stromalno reakcijo, ki je prisotna v več kot 1/3 tumorja².

Pri akantolitičnem podtipu je zaradi zmanjšanega izražanja celičnih adhezijskih molekul, zlasti sindekana-1, zmanjšana kohezija med celicami s posledično izgubo medceličnih stikov, akantolizo in tvorbo žlezam podobnih struktur (psevdoglandularni vzorec).

Vretenastocelični ploščatocelični karcinom predstavlja nediferencirano oz. anaplastično obliko ploščatoceličnega karcinoma. Histološko ga lahko tvorijo izključno vretenaste tumorske celice, brez očitne epiteljske diferenciacije (Slika 3b). Osnovne značilnosti, ki omogočajo histološko di-

agnozo vretenastoceličnega podtipa ploščatoceličnega karcinoma, so: a) povezava vretenastocelične tumorske proliferacije z epidermisom, b) ploščatocelična diferenciacija znotraj vretenastocelične proliferacije in/ali c) pozitivna imunohistokemijska reakcija vretenastoceličnega tumorja z epiteljskimi označevalci, npr. citokeratinom. Imunohistokemijska reakcija z označevalci epiteljske diferenciacije je pozitivna le v okrog 60%, negativna reakcija pa ne izključuje vretenastoceličnega podtipa ploščatoceličnega karcinoma¹⁸. V takih primerih je za opredelitev izvora tumorja potrebna elektronsko mikroskopska preiskava, s katero v tumorskih celicah dokažemo tonofilamente in dezmosome in s tem epiteljsko diferenciacijo tumorja¹⁹.

Večino ploščatoceličnih karcinomov zdravimo s kirurško odstranitvijo, ki ji sledi histološka verifikacija in pregled resekcijskih robov¹⁶. Napoved poteka bolezni po radikalni odstranitvi je odlična za večino ploščatoceličnih karcinomov, ki vzniknejo na soncu poškodovani koži, saj jih je preko 80% dobro diferenciranih¹⁶. Zasevki se pri teh ploščatoceličnih karcinomih pojavljajo pri 0,5% bolnikov¹⁸. Po drugi strani pa je verjetnost zasevanja ploščatoceličnih kar-

cinomov, ki niso vzročno povezani z izpostavljenostjo sončnim žarkom, bistveno večja in znaša pri tumorjih, ki so vzniknili v kroničnem ulkusu, tudi do 30%¹⁸.

Najpomembnejši *napovedni dejavniki* lokalne ponovitve bolezni in/ali pojava področnih/oddaljenih zasevkov ploščatoceličnega karcinoma kože so a) mesto vznika, b) velikost tumorja, c) debelina tumorja, d) podtip tumorja, e) histološki gradus in f) vaskularna invazija in/ali perinevralna invazija^{17,18,20}. Ploščatocelični karcinomi ustnice, ušesa, veke in nosu zasevajo pogosteje kot enaki tumorji na drugi lokaciji¹⁷. Tumorji s premerom nad 2 mm se dvakrat pogosteje lokalno ponovijo (15,7% : 5,8%) in trikrat pogosteje zasevajo (23,4% : 7,6%) kot tumorji s premerom manj kot 2 mm¹⁷. Debelino tumorja merimo od granularnega sloja epidermisa do najgloblje rastoče tumorske celice v dermisu oz. podkožnem maščevju. Glede na debelino razvrstimo ploščatocelične karcinome v 3 skupine: 1) do 2 mm: praviloma ne zasevajo, 2) od 2-5 mm: nizko rizični, verjetnost zasevanja je okrog 3%, in 3) več kot 5 mm: visoko rizični, verjetnost zasevanja je okrog 20%²¹. Pri debelini tumorja nad 6 mm je verjetnost področnih in/ali oddaljenih zasevkov zelo velika²¹. Slabše diferencirani tumorji (gradus III in IV) se dvakrat pogosteje lokalno ponovijo (13,6% : 28,6%) in trikrat pogosteje zasevajo (9,2% : 32,8%) kot bolje diferencirani tumorji (gradus I in II)²². Perinevralna invazija je povezana z visoko stopnjo lokalne ponovitve tumorja in področnih zasevkov ter je še posebej pogosta pri ploščatoceličnih karcinomih, ki vzniknejo na koži glave in vratu¹⁷.

Zasevki se najprej pojavijo v področnih bezgavkah, zato nekateri avtorji menijo, da je v primerih visoko rizičnih ploščatoceličnih karcinomov kože (premer tumorja več kot 2 cm, globina invazije več kot 0,5 cm) smiselno opraviti biopsijo varovalne bezgavke²³.

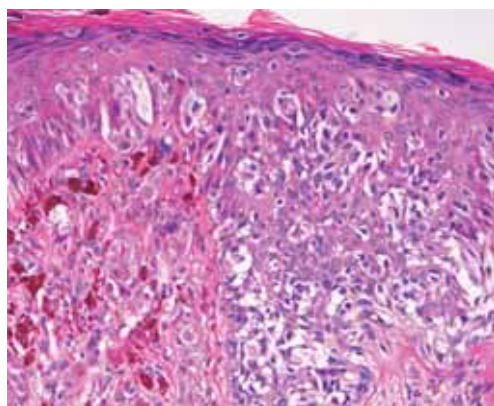
Kožni melanom

Primarni kožni melanom ima med vsemi primarnimi kožnimi malignomi daleč največjo smrtnost. Število novoodkritih bolnikov z melanomom kože se vsako leto poveča za 4-6%²⁴.

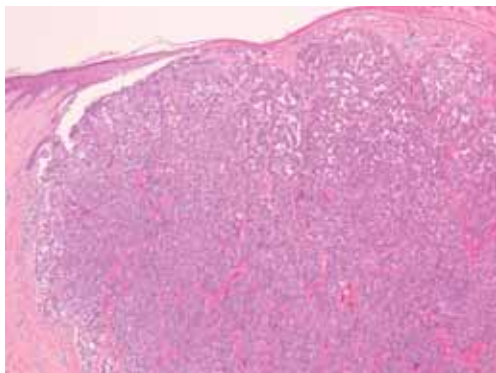
Melanom je maligni tumor pigmentnih celic nevroektodermalnega izvora (melanocitov), ki so normalno prisotni v bazalni plasti epidermisa, nekaterih sluznicah (npr. ust, spolovil, analnega področja, požiralnika), bazalni plasti očesne mrežnice in v možganskih ovojnicah (leptomeningah).

Melanom lahko vznikne v kongenitalnem ali pridobljenem melanocitnem nevusu, displastičnemu nevusu, na novo, brez predhodne melanocitne lezije in v dermalnih melanozah oz. *blue nevusu*²⁵. Velika večina melanomov vznikne na novo.

Ločimo štiri klinično-patološke podtipе melanoma, ki vzniknejo na različnih mestih, so povezani z drugačnimi vzročnimi dejavniki in imajo različno napoved poteka bolezni^{2,9,25}: lentigo maligna melanom (5%), melanom površinsko rastočega tipa (80%) (Slika 4a), nodularni melanom (5%) (Slika 4b) in akralni lentiginozni melanom (10%).



Slika 4a. Melanom površinsko rastočega tipa. Atipični melanociti so v vseh plasteh epidermisa, prisotna pa je tudi invazija v dermis.



Slika 4b. Nodularni melanom. Zanj je značilna le prisotnost vertikalne rasti.

Koncept radialne in vertikalne rasti melanoma

Večina melanomov se začne s t.i. radialno fazo rasti, ki jo označuje razraščanje atipičnih melanocitov najprej znotraj epidermisa (maligni melanom *in situ*), kasneje pa tudi začetna invazija v papilarni dermis²⁶. Verjetnost zasevanja melanoma v radialni fazi rasti je kljub invaziji v papilarni dermis zelo majhna, zato je napoved poteka bolezni večinoma odlična. Po drugi strani pa je vertikalna rast povezana z večjim tveganjem za žilno invazijo (mezogovnice in krvne žile), razvoj zasevkov in smrtjo. Za vertikalno fazo rasti so značilne mitoze

v dermalnih melanocitih, večja gnezda tumorskih melanocitov v dermisu in celični polimorfizem. Čeprav je melanom lahko v radialni fazi rasti tudi 10 in več let, je za napoved poteka bolezni odločilen pojav vertikalne faze rasti! Nodularni melanom ima samo vertikalno rast in je njegov potek izrazito neugoden²⁶.

Napovedni dejavniki pri melanomu

Najpomembnejši histološki napovedni dejavniki so debelina tumorja (Breslow), prisotnost ulceracije, mitotična aktivnost, limfocitni infiltrati med tumorskimi celicami, vaskularna in perineuralna invazija, regresija in prisotnost mikrosatelitov⁹.

Debelina tumorja je najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik preživetja bolnikov z melanomom (Tabela 2), z njo pa je posredno povezana tudi globina invazije (nivo po Clarku)^{9,27}. Debelino tumorja merimo v milimetrih in predstavlja razdaljo od granularnega sloja epidermisa (v primeru ulceracije razdaljo merimo od baze ulceracije) do najgloblje rastoče tumorske celice²⁸.

Ulceracija pomeni odsotnost epidermisa nad melanomom. Prisotnost ulceracije, zlasti če je njen premer večji kot 3 mm, je

Tabela 2. Preživetje bolnikov z melanomom kože v odvisnosti od debeline tumorja (Breslow)²⁵

Debelina tumorja	Celokupno preživetje		
	1-letno	5-letno	10-letno
0 mm (melanom <i>in situ</i>)	100	100	100
≤1 mm, brez ulceracije		95	88
≤1 mm, z ulceracijo		91	83
1.01 mm – 2 mm, brez ulceracije		89	79
1.01 mm – 2 mm, z ulceracijo		77	64
2.01 mm – 4 mm, brez ulceracije		79	51
2.01 mm – 4 mm, z ulceracijo		63	51
> 4 mm, brez ulceracije		67	54
> 4 mm, z ulceracijo		45	32

poleg debeline tumorja najpomembnejši neodvisni negativni napovedni dejavnik 5-letnega preživetja²⁹. Mitotično aktivnost⁹ izrazimo s številom mitoz v dermalnih melanocitih na mm². Mitoze v dermisu potrjujejo vertikalno fazo rasti²⁶. Prisotnost limfocitov med melanociti dermisa ima napovedni pomen: 10-letno preživetje bolnikov z limfocitno infiltracijo melanoma je 55%, brez nje pa le 27%³⁰. Regresivne spremembe v melanomu, kot so odsotnost oz. zmanjšano število dermalnih tumorski, fibroza, prisotnost melanofagov in vnetic ter pomnožitev drobnega žilja, so se v večini raziskav pokazale kot negativni napovedni dejavnik poteka bolezni⁹. Mikroskopski satelitni otočki so tumorski otočki premera vsaj 0,05 mm, ki so ločeni od primarnega tumorja vsaj 0,05 mm in predstavljajo lokalne zasevke⁹. Povezani so s povečanim tveganjem za lokalno ponovitev tumorja, razvojem področnih zasevkov in bolnikovo smrtjo. Vaskularna invazija je povezana z zmanjšanim preživetjem, perinevralna invazija pa z večjo pogostnostjo lokalne ponovitve bolezni⁹.

Literatura

- Duančič V. *Osnove embriologije čovjeka*. Zagreb: Medicinska knjiga; 1988.
- LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Saratin A, editors. *World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics. Skin tumours*. Lyon: IARC Press; 2004.
- Primic-Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Pompe-Kirn V, Strojani P, Zadnik V, et al, editors. *Incidenca raka v Sloveniji 2003*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2006.
- Gallagher RP, Ma B, McLean DI, Yang CP, Ho V, Carruthers JA, et al. Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin from 1973 through 1987. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 413-21.
- Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006; **12**: 7.
- Nahass GT, Blauvelt A, Leonardi CL, Penneys NS. Basal cell carcinoma of the scrotum. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 574-8.
- Pearl DK, Scott EL. The anatomical distribution of skin cancers. *Int J Epidemiol* 1986; **15**: 502-6.
- Hogan DJ, To T, Gran L, Wong D, Lane PR. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1989; **28**: 591-4.
- Slater DN, McKee PH. Minimum dataset for histopathological reporting of common skin cancers. *Standards and minimum datasets for cancers*. London: Royal College of Pathologists; 2002. p. 1-28.
- Emmett AJ. Surgical analysis and biological behaviour of 2277 basal cell carcinomas. *Aust NZ J Surg* 1990; **60**: 855-63.
- Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 415-23.
- Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 1998; **32**: 393-8.
- Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1118-26.
- Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1649-62.
- Dinehart SM, Nelson-Adesokan P, Cockerell C, Russell S, Brown R. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma derived from actinic keratosis. *Cancer* 1997; **79**: 920-3.
- Rosai J. Squamous cell carcinoma. In: Rosai J. *Surgical pathology*. Vol 1. Edinburgh: Mosby; 2004. p. 133-6.
- McKee PH. Squamous cell carcinoma. In: McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations*. London: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1199-221.
- Weedon D. Squamous cell carcinoma. In: Weedon D. *Skin pathology*. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 772-5.

19. Smith KJ, Skelton HG 3rd, Morgan AM, Barrett TL, Lupton GP. Spindle cell neoplasms coexpressing cytokeratin and vimentin (metaplastic squamous cell carcinoma). *J Cutan Pathol* 1992; **19**: 286-93.
20. Petter G, Hausteiu UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000; **26**: 521-30.
21. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; **94**: 624-7.
22. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90.
23. Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 483-8.
24. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; **83**: 1664-78.
25. McKee PH. Melanoma. In: McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations*. London: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1309-56.
26. Barnhill RL, Mihm MC Jr. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol* 1993; **10**: 47-75.
27. Breslow A. Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu* 1980; **15**: 1-22.
28. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; **29**: 705-27.
29. Mooi WJ, Krausz T. Prognostic factors in cutaneous melanoma. In: *Biopsy pathology of melanocytic disorders*, 1st edition. London: Chapman and Hall Medicals; 1992. p. 304-30.
30. Zettersten E, Sagebiel RW, Miller Jd 3rd, Tallapureddy S, Leong SP, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm). *Cancer* 2002; **94**: 1049-56.