



## Nowa klasyfikacja patomorfologiczna czerniaków

Piotr Wiśniewski<sup>1</sup>, Anna Szumera-Ciećkiewicz<sup>1</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

Czerniak jest nowotworem, którego biologię poznajemy coraz lepiej. Konsekwencją tego jest najnowsze wydanie „WHO Classification of Skin Tumours 4th edition, 2018”. Przedstawiony w nim podział uwzględnia charakter wzrostu i lokalizację czerniaka, ale też wynika z analizy najczęstszych mutacji występujących w tym nowotworze. Wciąż aktualna jest ocena stopnia zaawansowania czerniaka, która opiera się na dwóch najistotniejszych rokowniczo cechach mikroskopowych, czyli na głębokości nacieku i obecności lub braku owrzodzenia.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2019; 4, 3–4: 136–140

**Słowa kluczowe:** czerniak, klasyfikacja TNM, mutacje

Czerniak z klinicznego i patomorfologicznego punktu widzenia stanowi heterogenną jednostkę chorobową. Podstawy klasyfikacji tego nowotworu opracowali W.H. Clark [1] i V.J. McGovern [2] w latach 70. ubiegłego wieku. Zaproponowana przez nich klasyfikacja przedstawia czerniaka jako zmianę melanocytarną, która w trakcie rozwoju ulega progresji. Pierwszy etap określany jest terminem czerniaka śródskórnego (*in situ*). Charakteryzuje się on obecnością atypowych melanocytów:

- na całej grubości naskórka, ułożonych nieregularnie, z tworzeniem grup pagetoidno-podobnych (*superficial spreading melanoma in situ*) lub
- w warstwach podstawnych naskórka, ułożonych w sposób linijny, lentiginalny (*lentigo melanoma in situ*).

W przypadku czerniaka *in situ* i/lub towarzyszącego mu nacieku z melanocytów w górnych warstwach skóry rokowanie określa się jako bardzo dobre. Faza wzrostu czerniaka w naskórku określana jest jako radialna (*radial growth phase – RGP*). Poprzedza ona progresję czerniaka do skóry, która polega na przekraczaniu błony podstawnej naskórka i naciekaniu w głąb kolejnych warstw skóry z wytworzeniem guzka. Etap ten określany jest terminem wertykalnej fazy wzrostu (*vertical*

*growth phase – VGP*). Wiąże się ona z progresją zmiany i złym rokowaniem.

Twórcy najnowszej klasyfikacji nowotworów skóry „WHO Classification of Skin Tumours 4th edition, 2018” [3] zwracają uwagę na dwa zasadnicze typy czerniaka: czerniaki posiadające fazę radialną oraz te, które od początku rozwijają się w sposób wertykalny. Do pierwszej grupy należą: czerniak szerzący się powierzchownie (*superficial spreading melanoma*) oraz złośliwa plama soczewicowata (*lentigo maligna*). Natomiast do drugiej grupy można zaliczyć czerniaka guzkowego (*nodular melanoma*), który ma wyłącznie wertykalną fazę wzrostu, oraz czerniaka rzekomoznamieniowego (*naevoid melanoma*), który zwykle nie przechodzi fazy radialnej.

Wymienione wyżej grupy czerniaka różnią się między sobą mechanizmem onkogenezy oraz występującymi w nich zmianami genetycznymi i obrazem klinicznym. Głównym mechanizmem onkogenezy jest uszkodzenie wywołane promieniowaniem UV związane z ekspozycją na słońce (lub sztuczne promieniowanie UV). Wysokoenergetyczne promienie UVB, które stanowią 5% promieniowania docierającego do Ziemi, wnika do skóry, uszkadzają naskórek i wywołują nowotwory.

### Jak cytować:

Wiśniewski P, Szumera-Ciećkiewicz A, Nasierowska-Guttmejer A. *New pathomorphological classification of melanomas*. NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 103–107.

W najnowszej klasyfikacji WHO zaproponowano dodatkowo podział na czerniaki skóry spowodowane:

- dużym uszkodzeniem skóry wynikającym ze skumulowanej wysokiej dawki promieniowania słonecznego (*high cumulative skin damage – high-CSD melanoma*) oraz
- niewielkim uszkodzeniem skóry wynikającym z niewielkiej lub sporadycznej ekspozycji na promieniowanie UV (*low cumulative skin damage – low-CSD melanoma*).

W pierwszej grupie czerniaków stwierdza się bardzo dużo mutacji punktowych; typowe są zwłaszcza mutacje w genach *NF1*, *NRAS*, *BRAF* (inna niż p. V600E), *KIT* (szlak aktywacyjny *MAPK*), *TP53*. Czerniaki skóry przewlekłe narażonej na promieniowanie słoneczne (*high-CSD melanoma/melanocytic tumours in chronically sun-exposed skin*) to czerniak powstający w złośliwej plamie soczewicowatej (*lentigo maligna melanoma*) oraz czerniak desmoplastyczny (*desmoplastic melanoma*). Natomiast w czerniakach *low-CSD* dominuje mutacja w kodonie 600 genu *BRAF* (*BRAF V600E*). Do tej grupy należy czerniak szerzący się powierzchownie (*low-CSD melanoma/superficial spreading melanoma*).

Istnieje też grupa czerniaków bez związku z narażeniem na promieniowanie UV. Są to: czerniak akralny (*acral melanoma*), czerniak błon śluzowych (*mucosal melanoma*), czerniak błony naczyniowej oka (*uveal melanoma*) oraz czerniak Spitz (*Spitz melanoma*). Wykrywane są w nich mutacje genów *HRAS* (*Spitz melanoma*), *KIT*, *NRAS*, *BRAF*, *HRAS*, *KRAS*, *ALK*, *NTRK3* (*acral melanoma*), *KIT*, *NRAS*, *KRAS* (*mucosal melanoma*) oraz *GNAQ*, *GNA11*, *CYSLTR2* (*uveal melanoma*).

Ponadto, we wszystkich trzech rodzajach czerniaków występuje mutacja genu *CDKN2A*, który koduje białko p16 pełniące w komórce funkcję supresora nowotworowego. Utrata ekspresji p16 w odczynie immunohistochemicznym przemawia za czerniakiem, dlatego oznaczanie tego białka stosuje się w histopatologicznej diagnostyce różnicowej [4, 5]. Szczegółowy wykaz zmian genetycznych, jakie występują w poszczególnych rodzajach proliferacji melanocytów przedstawiono w tabeli I.

Oprócz wyżej wymienionych mutacji, w czerniakach *high-CSD* obserwowane jest bardzo duże obciążenie mutacjami (*very high mutation burden*), podczas gdy na przykład w czerniaku akralnym i czerniaku błon śluzowych obciążenie mutacjami jest małe (*low mutation burden*), a w czerniaku błony naczyniowej oka nawet bardzo małe (*very low mutation burden*). Spośród wielu nieprawidłowości genetycznych znaczenie predykcyjne mają mutacje genów *BRAF V600E* oraz *C-KIT* – z tego względu ocenia się pod kątem ich obecności materiał tkankowy zawierający utkanie czerniaka pierwotnego lub przerzutowego.

Kolejną trudną diagnostycznie grupę stanowią zmiany melanocytarne typu Spitz, wśród których złośliwą postacią jest czerniak typu Spitz (*Spitz melanoma/malignant Spitz tumour*). Z kolei złośliwą postacią rozrostów melanocytarnych skóry kończyn jest czerniak pod paznokciowo-kończynowy. Wyodrębniony też został czerniak błon śluzowych i okolicy

narządów płciowych (*mucosal melanoma/genital, oral, sino-nasal melanoma*), w tym czerniak lentiginalny błon śluzowych (*mucosallentiginous melanoma*) i czerniak guzkowy błon śluzowych (*mucosalnodular melanoma*). Czerniak może być też złośliwą postacią nowotworów wywodzących się ze znamienia błękitnego (*melanoma-arising in blue naevus*), a także z olbrzymiego znamienia wrodzonego (*melanoma-rising in giant congenital naevus*). Oddzielną grupę stanowią czerniaki gałki ocznej (*ocular melanocytic tumours*), do których należą czerniak naczyniówki (*uveal melanoma*) oraz spojówki (*conjunctival melanoma*). Ostatnia grupa to: czerniak guzkowy (*nodular melanoma*), czerniak rzekomoznamienny (*naevoid melanoma*) oraz czerniak przerzutowy (*metastatic melanoma*). Aktualną klasyfikację rozrostów melanocytarnych przedstawiono w tabeli II.

Powyższy podział klasyfikuje rozrosty melanocytarne w tradycyjny sposób, dzieląc je na zmiany łagodne oraz złośliwe. Podobnie jednak jak ma to miejsce w przypadku innych nowotworów (np. guzów jajnika czy nowotworów tkanek miękkich), twórcy obecnej klasyfikacji „legalizują” pojęcia, których dermatolodzy używali już wcześniej do opisu zmian o niepewnym potencjale złośliwości. Jest to wyrazem przekonania, iż nie zawsze na podstawie cech morfologicznych, immunoprofilowania oraz zmian genetycznych można z całą pewnością jednoznacznie określić potencjał złośliwości zmiany.

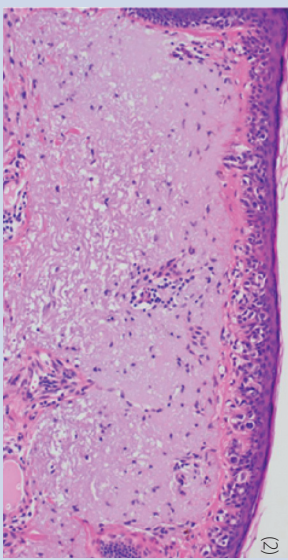
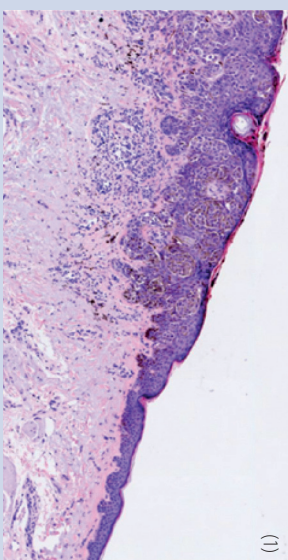
W klasyfikacji WHO z 2018 roku podane są definicje i pojęcia używane do opisu atypowych proliferacji melanocytarnych (*melanocytic tumors of uncertain malignant potential – MELTUMP*). Atypowa proliferacja melanocytów w skórze oznacza, że zmiana ta ma fazę wzrostu wertykalnego (*tumorigenic*) lecz brakuje jednoznacznych kryteriów, które pozwalałyby stwierdzić, czy jest to zmiana łagodna, czy złośliwa. Zdefiniowano również *superficial atypical melanocytic proliferations of unknown significance* (*SAMPUS*) jako atypową melanocytarną proliferację zlokalizowaną w naskórku i górnej warstwie skóry. Tej zmiany nie można jednoznacznie określić na podstawie obrazu mikroskopowego ani wykluczyć fazy radialnej czerniaka. Innymi słowy, *SAMPUS* to atypowa proliferacja komórek barwnikowych o grubości 0,8 mm i bez owrzodzenia, w której trudno określić dojrzewanie w głębi (co jest zrozumiałe) i symetrię, lub której brakuje innych klasycznych wykładników morfologicznych typowych dla czerniaka, jak chociażby aktywności mitotycznej. Z praktycznego punktu widzenia postępowanie terapeutyczne w obu postaciach zmian melanocytarnych jest identyczne i polega na poszerzeniu marginesu chirurgicznego (tzw. docięcie blizny). Diagnostyka różnicowa *SAMPUS* jest bardzo trudna, zwłaszcza jeśli wycinek skórny nie zawiera kompletnej zmiany, jest nieoptymalnie utrwalony lub występują cechy regresji. Należy także pamiętać, że zarówno „przeddiagnozowanie”, jak i „niedodiagnozowanie” czerniaka może mieć poważne konsekwencje prawne dla patomorfologa.

Z kolei w przypadku *MELTUMP* zawsze istnieje możliwość, że jest to atypowa złośliwa proliferacja melanocytów poten-

**Tabela 1.** Klasyfikacja czerniaków na podstawie rekomendacji WHO z 2018 z uwzględnieniem zmian genetycznych

Niska ekspozycja na promieniowanie UV				Wysoka ekspozycja na promieniowanie UV				Niska/brak/zmienna ekspozycja na promieniowanie UV				
Typ zmiany złośliwej	Czerniak skóry sporadycznie narazonej na promieniowanie UV/czerniak szerzący się powierzchownie	Czerniak sporadycznie narazonej na promieniowanie UV/czerniak w znamieniu	Czerniak w głęboko penetrującym znamieniu	Czerniak w ubarwionym nablonkowanym melanomocytoma	Czerniak skóry przewlekłe narazonej na promieniowanie UV/złośliwa plama soczewicowata (2)	Czerniak desmoplastyczny Spitz/czerniak Spitz	Czerniak guz paznokciowo-kończynowy	Czerniak błon śluzowych	Czerniak ze zmianami wrodzonymi	Czerniak w znamieniu błękitnym	Czerniak naczyń	
BRAF p.V600E	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	
BRAF		+	+									+
BRAF non-V600E					+							
NRAS	+	+	+		+		+	+	+	+		
HRAS							+	+	+	+		
KIT					+			+	+	+		
NFI					+	+		+	+	+		
CDKN2A	+				+			+	+	+		
TP53 /PTEN	+				+							
BAP1		+										+
TERT					+		+					
GNAQ, GNA11, CSITR2									+			+

Dla najczęściej zmian genetycznych zastosowano oznaczenia według kolorów: czerwony – mutacja typu nabywania funkcji, niebieski – mutacja typu utraty funkcji, fioletowy – rearanżacja, szary – mutacja promotora, pomarańczowy – amplifikacja



**Tabela II.** Podział nowotworów wywodzących się z melanocytów według klasyfikacji WHO z 2018

<b>Melanocytic tumours in intermittently sun-exposed skin</b>	<b>Genital and mucosal melanocytic tumours</b>
<i>low-CSD melanoma (superficial spreading melanoma)</i>	<i>mucosal melanomas (genital, oral, sinonasal)</i>
<i>simple lentigo and lentiginous melanocytic naevus</i>	<i>mucosal lentiginous melanoma</i>
<i>junctional naevus</i>	<i>mucosal nodular melanoma</i>
<i>compound naevus</i>	<i>genital naevus</i>
<i>dermal naevus</i>	<b>Melanocytic tumours arising in blue naevus</b>
<i>dysplastic naevus</i>	<i>melanoma arising in blue naevus</i>
<i>naevusspilus</i>	<i>blue naevus NOS</i>
<i>special-site naevi (of the breast, axilla, scalp and ear)</i>	<i>cellular blue naevus</i>
<i>halo naevus</i>	<i>mongolian spot</i>
<i>Meyerson naevus</i>	<i>naevus of Ito</i>
<i>recurrent naevus</i>	<i>naevus of Ota</i>
<i>deep penetrating naevus</i>	<b>Melanocytic tumours arising in congenital naevi</b>
<i>pigmented epithelioid melanocytoma</i>	<i>melanoma arising in giant congenital naevus</i>
<i>combined naevus, including combined bap1-inactivated naevus/ melanocytoma</i>	<i>congenital melanocytic naevus</i>
<b>Melanocytic tumours in chronically sun-exposed skin</b>	<i>proliferative nodules in congenital melanocytic naevus</i>
<i>lentigo maligna melanoma</i>	<b>Ocular melanocytic tumours</b>
<i>desmoplastic melanoma</i>	<i>uveal melanoma</i>
<b>Spitz tumours</b>	<i>epithelioid cell melanoma</i>
<i>malignant Spitz tumour (Spitz melanoma)</i>	<i>spindle cell melanoma, type A</i>
<i>Spitz naevus</i>	<i>spindle cell melanoma, type B</i>
<i>pigmented spindle cell naevus (reed naevus)</i>	<i>conjunctival melanoma</i>
<b>Melanocytic tumours in acral skin</b>	<i>melanoma NOS</i>
<i>acral melanoma</i>	<i>conjunctival primary acquired melanosis with atypia/melanoma in situ</i>
<i>acral naevus</i>	<i>conjunctival naevus</i>
	<b>Nodular, naevoid and metastatic melanomas</b>
	<i>nodular melanoma</i>
	<i>naevoid melanoma</i>
	<i>metastatic melanoma</i>

cialnie zdolna do przerzutowania, a nawet groźna dla życia pacjenta. Reasumując, pojęcie „niepewne znaczenie” w odniesieniu do zmian typu SAMPUS, lub IAMPUS (*intraepidermal atypical melanocytic proliferation of uncertain significance*) oznacza jedynie możliwość wznowy lub progresji, podczas gdy pojęcie „niepewny potencjał złośliwości” w przypadku MELTUMP oznacza, że nie można wykluczyć złośliwego przebiegu. Diagnostyka różnicowa MELTUMP zawsze obejmuje czerniaka i w rozpoznaniu histopatologicznym zawsze powinno być to ujęte, na przykład „zmiana pośrednia między znamieniem błękitnym a czerniakiem wywodzącym się ze znamienia błękitnego”.

Powyższe rozpoznania mają charakter opisowy i „prowi-zoryczny” (*provisional*), co oznacza, że należy zawsze dążyć do ustalenia możliwie precyzyjnego i jednoznacznego rozpoznania histopatologicznego. W diagnostyce różnicowej, oprócz uważnej oceny mikroskopowej preparatu barwionego rutynowo hematoksyliną-eozyną, autorzy najnowszej klasyfikacji zalecają stosowanie odczynów immunohistochemicznych, w tym HMB45, Ki-67 oraz p16. Immunohistochemiczna utrata białka p16 zwykle znamionuje czerniaka, lecz w części przypad-

ków, w których w szlaku ontogeny czerniaka nie dochodzi do delecji *CDKN2A*, widoczny jest silnie zachowany odczyn z p16 [7]. Mutacje genów *BRAF* i *NRAS* często występujące w czerniaku, niestety występują też często w łagodnych znamionach, dlatego nie mają znaczenia diagnostycznego.

Według 8. edycji klasyfikacji patologicznego zaawansowania czerniaka (pTNM) opracowanej przez American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) z 2017 roku, ocenę stopnia zaawansowania czerniaka opiera się na dwóch cechach mikroskopowych najistotniejszych rokowniczo, czyli na głębokości nacieku i obecności owrzodzenia. Odstąpiono od oceny dodatkowego czynnika w stopniu pT1, jakim była aktywność mitotyczna w fazie wertykalnej (uwzględniona w poprzedniej, 7. edycji klasyfikacji pTNM/AJCC/UICC). Należy podkreślić, iż wykazano korelację między aktywnością mitotyczną a częstością występowania przerzutów w węzłach chłonnych [6]. Jednak w porównaniu z poprzednią edycją wykrycie obecności figur podziału komórkowego w fazie wertykalnej cienkich czerniaków (*thin melanoma*) nie powoduje zmiany stopnia zaawansowania pT1a na pT1b. Aktywność mitotyczna pozostaje mimo to

**Tabela III.** Stopnie zaawansowania czerniaka pierwotnego ze względu na cechę T

pT	Głębokość zmiany według klasyfikacji Breslowa
pT1a	Głębokość naciekania $\leq 0,8$ mm, bez owrzodzenia
pT1b	Głębokość naciekania $\leq 0,8$ mm, owrzodzenie (+) lub naciekanie na Głębokość 0,8–1 mm
pT2a	Głębokość naciekania $> 1-2$ mm, owrzodzenie (-)
pT2b	Głębokość naciekania $> 1-2$ mm, owrzodzenie (+)
pT3a	Głębokość naciekania $> 2-4$ mm, owrzodzenie (-)
pT3b	Głębokość naciekania $> 2-4$ mm, owrzodzenie (+)
pT4a	Głębokość naciekania $> 4$ mm, owrzodzenie (-)
pT4b	Głębokość naciekania $> 4$ mm, owrzodzenie (+)

istotnym czynnikiem rokowniczym i powinna być składową rozpoznania histopatologicznego. Obecnie za „punkt graniczny” dla cienkich czerniaków uznaje się głębokość 0,8 mm i brak owrzodzenia. Klinicznie zmiany te są traktowane jako zaawansowane miejscowo i nie wymagają wykonania procedury węzła wartowniczego. W tabeli III podano stopień zaawansowania czerniaka pierwotnego według 8. edycji klasyfikacji pTNM AJCC/UICC z 2017 roku.

Według tej klasyfikacji cecha pN określa przerzuty czerniaka w węzłach chłonnych (niezależnie od ich wielkości i liczby komórek nowotworu), ogniska mikrosatelitarne, satelitarne lub przerzuty *in-transit* w węzle/węzłach chłonnych w liczbie powyżej 0 (pN > 0). Aby dokonać wiarygodnej oceny statusu węzłów chłonnych należy zbadać co najmniej sześć węzłów. Niewykrycie przerzutu czerniaka w mniejszej liczbie zbadanych węzłów należy również (tak jak w przypadku oceny sześciu i więcej węzłów chłonnych) zaklasyfikować jako pN0. Jeśli nie wykonano pełnej limfadenektomii, w raporcie histopatologicznym powinna być również zawarta informacja, że klasyfikacja jest oparta wyłącznie na badaniu mikroskopowym węzła wartowniczego (węzłów wartowniczych) – na przykład: pN0 (sn).

Aktualna klasyfikacja cechy pN wyróżnia pacjentów z przerzutami niejawnymi klinicznie (*clinically occult*). Takie zmiany klasyfikuje się jako stopień N1a, N2a, N3a – w zależności od liczby węzłów chłonnych i jeśli nie stwierdza się ognisk mikrosatelitarnych, satelitarnych lub przerzutów *in-transit*. Gdy obecne są wyżej wymienione ogniska satelitarne lub *in-transit*, ale bez występowania przerzutów w węzłach chłonnych, cecha pN kwalifikowana jest odpowiednio jako N1c, N2c, N3c – w zależności od liczby węzłów chłonnych. Natomiast w przypadku jawnych klinicznie przerzutów w węzłach chłonnych (*clinically evident*) i bez obecności ognisk mikrosatelitarnych, satelitarnych lub przerzutów *in-transit*, cechę pN ocenia się odpowiednio jako pN1b, pN2b, pN3b – w zależności od liczby zajętych węzłów. W 7. i 8. edycji klasyfikacji TNM AJCC/UICC [8] cechę N ocenia się więc w różny sposób. Natomiast wykrycie odległego przerzutu czerniaka w badaniu mikroskopowym oznaczamy symbolem M1 – tak, jak we wcześniejszych klasyfikacjach.

Najnowsza klasyfikacja WHO nowotworów skóry, podobnie jak poprzednie edycje, wskazuje na rolę badania mikroskopowego. Podaje szczegółowe kryteria, definicje i pojęcia używane w codziennej praktyce histopatologicznej nowotworów skóry, w tym czerniaka. Klasyfikacja pTNM AJCC/UICC uwzględnia rolę badania patomorfologicznego. Precyzuje stopnie zaawansowania nowotworu oparte na istotnych czynnikach prognostycznych. Z postępu wiedzy odnośnie do patogenety czerniaka i danych epidemiologicznych, wynika aktualizacja klasyfikacji histopatologicznej WHO i stopniowanie zaawansowania nowotworu pTNM AJCC/UICC.

Wszystkie parametry mikroskopowe (poza typem histologicznym czerniaka) istotne rokowniczo i przydatne do wyboru metody leczenia, które obowiązkowo należy ocenić i podać w raporcie histopatologicznym, to: głębokość naciekania, obecność owrzodzenia i ognisk mikrosatelitarnych, satelitarnych lub przerzutów *in-transit*. Determinują one stopień zaawansowania nowotworu pTNM AJCC/UICC.

Istotny postęp w dostępie do nowych metod terapii celowanej, jaki dokonał się w ostatnich latach, przyczynił się do wzrostu znaczenia badań molekularnych – nie tylko w poznaniu procesu onkogenezy, ale również w wykrywaniu czynników predykcyjnych w terapii personalizowanej. Raport patomorfologiczny powinien więc uwzględniać istotne mikroskopowe czynniki prognostyczne oraz predykcyjne markery molekularne.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Piotr Wiśniewski**

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej  
ul. Roentgena 5  
05-781 Warszawa  
e-mail: piotr.patolog@gmail.com

Otrzymano i przyjęto do druku: 5 sierpnia 2019 r.

## Piśmiennictwo

1. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA i wsp. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer Res.* 1969; 29 (3): 705–727.
2. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology.* 1970; 2 (2): 85–98.
3. Elder DE, Massi D, Scolyer RA i wsp. WHO Classification of Skin Tumours. 2018.
4. Reed JA, Loganzo F Jr, Shea CR i wsp. Loss of expression of the p16/cyclin-dependent kinase inhibitor 2 tumor suppressor gene in melanocytic lesions correlates with invasive stage of tumor progression. *Cancer Res.* 1995; 55 (13): 2713–2718.
5. Talve L, Sauroja I, Collan Y i wsp. Loss of expression of the p16INK4/CDKN2 gene in cutaneous malignant melanoma correlates with tumor cell proliferation and invasive stage. *Int J Cancer.* 1997; 74 (3): 255–259.
6. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE i wsp. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (31): 8048–8056
7. Sini MC, Manca A, Cossu A i wsp. Molecular alterations at chromosome 9p21 in melanocytic naevi and melanoma. *Br J Dermatol.* 2008; 158 (2): 243–250.
8. Nasierowska-Guttmejer A, Biernat W, Wiśniewski P i wsp. Sentinel lymph node biopsies in patients with malignant melanoma – qualifying principles and histopathological assessment. *Nowotwory J Oncol.* 2017; 67: 1–6.