

مطالعه بالینی ۲۸۳ بیمار مبتلا به ملانوم پاها و دستها

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۳، صفحه ۲۲۶، ۲۵۳۵

دکتر امان‌اله کیهانی، دکتر محمد محشم نوری*

خود را از يك بیمارستان عمومی فراهم کرده است، در ۱۳۴۶ بیمار مبتلا به تومور دستها مشاهده کرد که در ۱۲۰۳ مورد تومور خوش خیم و در ۱۴۳ مورد تومور بدخیم بوده است (۴۴). در آمار بیمارستانهای عمومی دیگر (۹-۱۶-۲۶-۲۰-۲۱-۳۹) تومورهای بدخیم بین ۵ تا ۱۰ درصد کل تومورهای دستها و پاها میباشند. آمار بیمارستان تاج پهلوی، که مرکز درمان بیماران مبتلا به سرطان میباشد، در مورد تومورهای بدخیم دستها و پاها بررسی شده و برای نخستین بار در این مقاله منتشر میگردد. در يك مطالعه ۲۰ ساله پرورنده بیمارانی که برای تومورهای بدخیم دستها و پاها در بیمارستان تاج پهلوی پذیرفته شده اند، ۱۵۶ تومور بدخیم در دستها و ۴۳۰ تومور بدخیم در پاها مشاهده گردید. از مجموع ۱۵۶ تومور بدخیم دستها ۸۰ درصد از نوع اپیتلیوما اسپینوسولر و ۱۷/۳ درصد ملانوم بدخیم بودند. از تومورهای بدخیم پاها ۶۳/۷۲ درصد از نوع اپیتلیوما اسپینوسولر و ۳۲/۵۶ درصد ملانوم بود (جدول ۲۰۱).

علت زیادتر بودن اپیتلیوما در دستها، احتمالاً تأثیر عوامل فیزیکی و شیمیایی در طول حیات میباشد. این عوامل در پاها به علت پوشیده بودن کمتر مؤثرند. مدت‌ها علت وفور ملانوم در پاها نسبت به دستها مشخص نبودند تا آنکه (۳۶-۱) نشان داده شد که اکثر خالهای پیکماتنه پاها از نوع «Junctional» میباشند و تبدیل این نوع خالها به ملانوم بدخیم احتمال بیشتری دارد. عده‌ای علت این وفور نسبی ملانوم را در پاها نسبت به دستها، عامل فشار میدانند (۱۶) ولی نظر Levine (۲۲) و دیگران مخالف اثر فشار (۱۹) در ایجاد ملانوم است.

تومورهای بدخیم سلولهای ملانوسیت یا نوسیت را ملانوم بدخیم مینامند. در اکثر مقالات و کتابها کلمه ملانوم را همیشه همراه با صفت بدخیم آن ذکر میکنند. در این مقاله کلمه ملانوم و یا ملانوم بدخیم بطور یکسان بکار رفته و از نظر معنی کاملاً متشابه اند. يك استثنای در تعریف فوق وجود دارد که ملانوم ژوونیل است. این تومور خوش خیم است و در عین حال از نظر بافت‌شناسی با ملانوم بدخیم تشابهاتی دارد. در این مقاله مقصود از دست از مج بطرف انگشتان و مقصود از پا از مج بطرف انگشتان پا میباشد. علت انتخاب این ناحیه آنست که مطالعه موضعی تومورهای بدخیم، ارزش بالینی و درمانی دارند و مقایسه سیر بیماری در دو عضوی که از نظر تشریحی شبیه و از نظر عمل متفاوت اند (۴۴)، ممکن است روزنه امیدی برای درك بهتر ملانوم بوجود آورد. تومورهای دستها و پاها (مخصوصاً) تومورهای بدخیم نادرند و وفور آنها نسبت به تومورهای بدخیم سایر نواحی بدن بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر است. از ۱۱۲۱۲ بیماری که برای تومور بدخیم در بیمارستان Roswell park پذیرفته شده بودند (۳۷)، ۱/۱ درصد تومور در دستها و ۰/۳۳ درصد تومور در پاها بوده است، در صورتیکه سطح پوست این دو ناحیه ده درصد سطح بدن میباشد. در مورد نسبت شیوع تومورهای بدخیم به تومورهای خوش خیم دستها و پاها، گزارشهای مختلفی در مجلات منتشر گردیده است. علت این اختلاف، مراکز بررسی هستند که آمار منتشر میکنند. آمار مراکز تخصصی درمان سرطان، شیوع تومورهای بدخیم را در دستها و پاها نسبت به تومورهای خوش خیم به مراتب بالاتر از بیمارستانهای عمومی می‌داند. Stout که گزارش

* مرکز پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران.

ممو ریال در نیویورک مشغول بود، پرونده بیماران مبتلا به ملانوم دستها و پاها را که در بایگانی آن بیمارستان بین سالهای ۱۹۳۵ تا ۱۹۶۲ وجود داشت، مورد مطالعه قرار داد. مدت مطالعه ۲۸ سال و هر بیمار برای مدت ۵ سال پیگیری کامل شده بود.

در این مدت، ۲۲۶۸ بیمار دچار ملانوم در بیمارستان مموریال نیویورک تحت درمان قرار گرفته و از این تعداد ۱۴ درصد آنها با ملانوم دستها و پاها مراجعه کرده بودند. عده این بیماران که همگی پیگیری ۵ ساله داشتند، ۲۸۳ نفر بود و در تمام این بیماران تشخیص ملانوم در بخش آسیب شناسی بیمارستان مموریال داده شده بود (جدول ۳). از ۲۸۳ بیمار ۲۲۸ نفر مبتلا به ملانوم پاها بودند و ۵۵ بیمار مبتلا به ملانوم دستها، که نسبت آن در دستها ۴/۵ برابر کمتر از ملانوم پاها است.

جدول شماره ۳

ملانوم دستها و پاها

آمار بیمارستان مموریال

۱۹۳۵ - ۱۹۶۲

تعداد کل ملانوم سطح بدن	۲۲۶۸ بیمار (صد درصد)
تعداد کل ملانوم دستها و پاها	۲۸۲ بیمار (۱۴ درصد)
تعداد ملانوم دستها	۵۵ بیمار (۴/۲ درصد)
تعداد ملانوم پاها	۲۲۸ بیمار (۱۰/۱ درصد)

نسبت ملانوم پاها ۴/۵ برابر دستها است

چون تعداد بیماران مبتلا به ملانوم پاها بمراتب بیشتر از دستها میباشد و نظر باینکه سیر این تومور در پاها سریعتر از دستها است، ملانوم پاها را مقدم بر ملانوم دستها شرح میدهم.

سن و جنس ملانوم پاها - بیشتر مبتلایان به ملانوم پاها در سن ۵۰ تا ۷۰ سالگی (نمودار ۱)، ۷۰/۵۹ درصد مبتلایان زن و ۳۰/۴۰ درصد مرد هستند.

هیچ یک از مبتلایان کمتر از ۵ سال نداشتند و فقط ۱۲/۶ درصد نشان بین ۱۰ تا ۲۰ سال بوده است (نمودار ۲).

ملانوم در سیاه پوستان

ملانوم در سیاه پوستان نادر است و این ازدیاد پیکمان و نادر بودن ملانوم در سیاه پوستان در حله اول بنظر یک تضاد بیولوژیکی

جدول ۱- ضایعات پوستی بدخیم دستها

انستیتو تاج پهلوی

۱۳۳۵-۱۳۵۴

نوع تومور	تعداد	درصد
ملانوم	۲۷	۱۷/۳%
اپیتلیوما اسپینوسلولر	۱۲۵	۸۰/۱۲%
فیبروسارکوم	۱	۲/۵۶%
کارسینوم آنا پلاستیک	۳	
جمع کل	۱۵۶	۱۰۰%

توضیح: دستها در این آمار شامل بازو، ساعد و دست است.

جدول ۲- ضایعات پوستی بدخیم پاها

انستیتو تاج پهلوی

۱۳۳۵-۱۳۵۴

نوع تومور	تعداد	درصد
ملانوم	۱۴۰	۳۲/۵۵%
اپیتلیوما اسپینوسلولر	۲۷۴	۶۳/۷۲%
اپیتلیوما مالرب	۲	۳/۷۲%
کارسینوم بازال سل	۲	
کارسینوم آنا پلاستیک	۲	
تومور میکسد آیو کرین	۱	
کارسینوم آدنوسیتیک	۱	۸
فیبروسارکوم	۱	
تعداد کل	۴۳۰	۱۰۰%

توضیح: پاها در این آمار شامل ران، ساق پا، مچ پا و پاست.

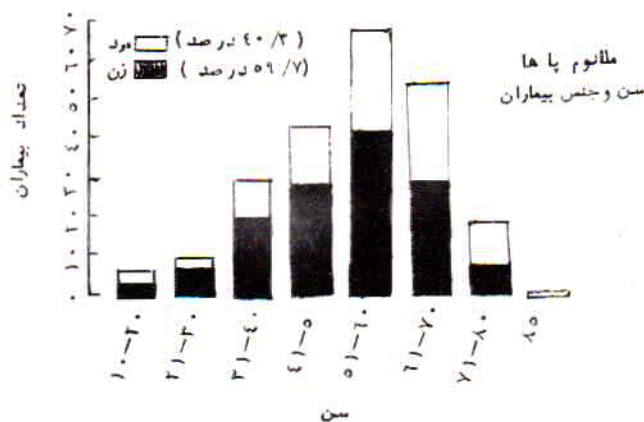
در آمریکا ملانوم حدود ۲ درصد مجموع سرطانهای بدن را تشکیل میدهد، که از این تعداد ۱۴ درصد متعلق به دستها و پاها هستند. در صورتیکه پوست دست و پا فقط ۱۰ درصد پوست بدن را تشکیل میدهند.

۱/۶ درصد ملانوم در پاها و ۲/۴ درصد در دستها هستند در صورتیکه پوست دست و پایکسان است (۳۴-۶).

مدارك مورد استفاده این مقاله: نگارنده هنگامیکه بعنوان «Fellow» در بخش سرطانهای دستگاه گوارش و پوست بیمارستان



نمودار (۳)



نمودار (۱)

تبدیل خال به ملانوم: بعقیده پینکوس و مهرگان «Pinkus» Mehregan و همچنین بر طبق نظر Allen-spitz اکثر ملانوم‌ها از نظر منشأ، خالهای ژانکشنال و تعداد کمتری از خالها Compound بوده‌اند. عده زیادی از بیماران مورد مطالعه در این مقاله، وجود قبلی خال را در محل تومور انکار میکردند. فقط ۲۵ درصد از بیماران از وجود خال مطلع بودند. در بیماران مبتلا به ملانوم ناخن، سابقه طولانی عفونت مزمن جزه نشانه‌های ثابت بیماری است. اکثر ملانوم‌های ناخن بنظر اولیه می‌آمدند. در چهار بیمار نخستین شکایت از یک توده مناسب در کشاله ران بود که توجه بیمار را جلب کرده بود و در آزمایش و بررسی‌های بالینی تومور اولیه مشخص نگردید.

مدت بیماری (تاهنگام مراجعه به پزشک):

تغییراتی که باعث مراجعه بیمار به پزشک گردیده بود عبارت بودند از: خو فریزی، تغییر رنگ، تغییر در رشد خال، خارش و یا پیدا شدن خال از بچگی که قبلا وجود نداشت.

این نشانه را دیگران هم (۳۰-۲۹) جزو نشانه‌های تشخیص ملانوم شرح داده‌اند. در ۶۸ درصد بیماران مورد مطالعه این مقاله عمر این نشانه‌ها کمتر از دو سال بود. در ۱۷/۹ درصد، مدت این تغییرات بین دو تا پنج سال بود و در ۷ درصد هیچ تغییری مشاهده نگردید و بیمار از نظر کنجکاو به پزشک مراجعه کرده و تشخیص ملانوم توسط پزشک داده شده بود (شکل ۴).

نوع نخستین درمان: نخستین درمانی که پس از پذیرش بیمار در ۲۲۸ بیمار مورد مطالعه انجام شده بود، در (جدول ۴) شرح داده شده است. در ۱۳۳ بیمار نخستین درمان، موضعی انجام گرفته و فقط تومور برداشته شده بود. در نقاط دیگر، پوست بطور وسیع بانضمام نسج زیر پوستی و غلاف سطحی برداشته و پیوند پوست جای



نمودار (۲)

ملانوسیت‌ها جلوه می‌کند (۴۰). در گروه مورد مطالعه فقط ۲/۵ درصد سیاه پوست بودند در صورتیکه از هر چهار بیمار پذیرفته شده در بیمارستان مموریال نیویورک یک بیمار، سیاه پوست است. در مطالعات دیگران هم نادر بودن ملانوم در سیاه پوستان تأیید شده است (۱۹). نکته قابل توجه دیگر در سیاه پوستان و فور ملانوم پا نسبت به ملانوم سایر نواحی بدن است که در ضمن بیشتر در کف پاها که پیگمانتاسیون کمتری دارد، دیده میشود (۱۹-۲۲).

محل و علائم ملانوم در پاها

پای راست بیشتر از پای چپ مبتلا شده بود. در ۵۰ درصد موارد ملانوم در کف پا، در ۳۲ درصد در انگشتان پا، در ۱۵ درصد در سطح پشتی پا و در ۳ درصد در مجامع پا وجود داشت. در ۲۵ درصد موارد نخستین شکایت بیمار از وجود خال در پاها بود که مدتها وجود داشته و جدیداً تغییر شکل داده بود. ۲۵ درصد دیگر وجود خال را اخیراً متوجه شده بودند. ۲۵ درصد شکایت از وجود تومورهای داشتند که پیگمانته نبود و بالاخره ۲۵ درصد بقیه با یک زخم مراجعه کرده بودند (نمودار ۳).

میزان پاها

نوع درمان	تعداد بیماران
درمان فقط بطور موضعی انجام می‌شود	۱۳۲ بیمار (۶۵ بیمار تا زمان استاز پدید آمدن)
درمان موضعی و دیسکسیون لنفاوی	۶۶ بیمار (در ۱۳ بیمار کشت درازان منفی بود)
آمیوتاسیون	۲۰ بیمار (۴ بیمار کشت درازان منفی بود)
کلی	۲۱۹ بیمار

۱- ۱۵۰ بیمار جمعاً در راجه اولیه از نظر کیهانی کشت درازان منفی شدند

۲- ۶۹ بیمار با کشت درازان مثبت مراجع گردیدند

میزان پاها - نتایج کشت درازان
بر اساس وضع عقد لنفاوی کشت درازان

وضع عقد لنفاوی	تعداد بیماران	زنده مانده هائیک سال
بدون استاز کشت درازان در پذیرش (کلیکی)	۱۵۰	۶۸ (۴۵/۳ درصد)
بدون استاز کشت درازان در جریان ۵ سال	۸۵	۴۹ (۵۷/۷ درصد)

۱- ۶۵ بیمار ۴۰ درصد در جریان ۵ سال استاز کشت درازان پیدا کردند

۲- بطور متوسط ۱۵ ماه برای تشخیص شدن استاز کشت درازان طول کشید

۳- در دو بیمار استاز کشت درازان ۲۰ سال پس از درمان اولیه پیدا شد

جدول شماره ۵

مورد متاستاز لنفاوی در کشاله‌ها پیدا شد که از نظر آسیب‌شناسی نیز تأیید گردید (۴۰ درصد) لذا بیمار مبتلا به ملانوم پاوی متاستاز در کشاله‌ها، در نخستین برخورد با پزشک احتمالاً در ۴۰ درصد موارد دچار متاستاز کشاله‌ها در پیگیری پنج ساله خواهد شد. مدت متوسط برای آشکار شدن این متاستاز لنفاوی ۱۵ ماه پس از درمان نخستین بود.

در ۸۵ بیمار باقی‌مانده، کشاله‌ها تا پایان دوره پنج ساله به متاستاز لنفاوی دچار نشد. ولی با وجود منفی بودن کشاله‌ها، ۳۶ نفر آنها از متاستاز دور دست (۳/۴۲ درصد) در گذشتند. تردیدی نیست که در این گروه ضایعه بدون گذشتن از محاصره شدن در عقد لنفاوی کشاله‌ها، در تمام بدن منتشر شده و موجب مرگ بیمار گردیده بود. این آمار گویا مشخص می‌کند که در ۴۲ درصد بیماران توموری گذشتن از مرحله دوم به مرحله چهارم (مرحله ۴) تبدیل شده است.

میزان پاها - نتایج کشت درازان
نتایج درمان

وضع عقد لنفاوی	تعداد بیماران	زنده مانده هائیک سال
با استاز کشت درازان در پذیرش (کلیکی)	۶۹	۱۳ (۱۷/۴٪)
با استاز کشت درازان در جریان ۵ سال ۶۵ بیمار از گروه قبول نشدند	۱۳۴	۳۱ (۲۳/۱٪)

وجود متاستاز کشت درازان بعدی که با نتایج کیهانی قابل تشخیص باشد پیش‌گامی بیماری را

دخیم‌تری سازد

جدول شماره ۷

جدول شماره ۴

آن گذارده شده بود. برداشتن غلاف سطحی در درمان ملانوم بعلت ساختمان تشریحی دستگاه لنف ضرور است (۳). در پاشنه پا، در صورت امکان یک‌هاله پوستی دور تا دور محل برای تحمل وزن بیمار باقی می‌گذارند. در همه حال محل زخم با گذاردن پیوند پوشانده می‌شود. در ۶۶ بیمار دیسکسیون سازمان لنفاوی کشاله‌ها ۶ هفته پس از نخستین درمان موضعی انجام گرفت.

در ۱۳ نفر از این ۶۶ بیمار کشاله‌ها از نظر متاستاز منفی بود. آمیوتاسیون جمعاً در ۲۰ بیمار انجام شد که در ۴ بیمار کشاله‌ها از نظر متاستاز منفی بود. با در نظر گرفتن این عده (۱۷ = ۴ + ۱۳) که منفی بودن کشاله‌ها در آنها با انجام عمل و بررسی آسیب‌شناسی ثابت شده بود، میتوان گفت که جمعاً در ۱۵۰ بیمار کشاله‌ها در نخستین پذیرش از نظر بالینی منفی بوده است (جدول‌های ۵ و ۴). پیگیری ۵ ساله این عده پس از درمان موضعی نشان داد که در ۶۵

میزان پاها

نتایج درمان

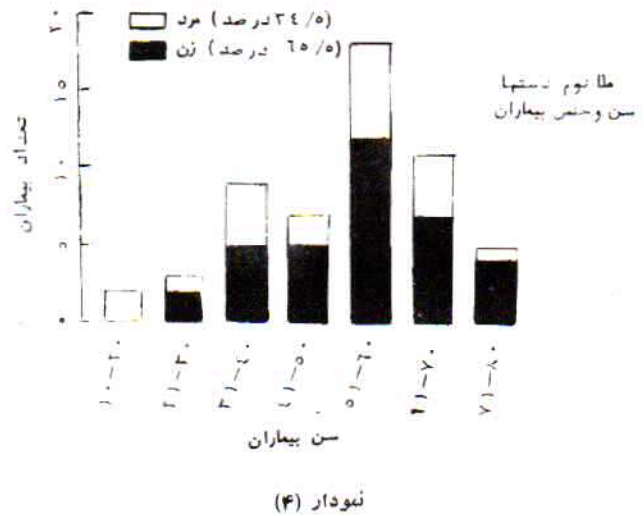
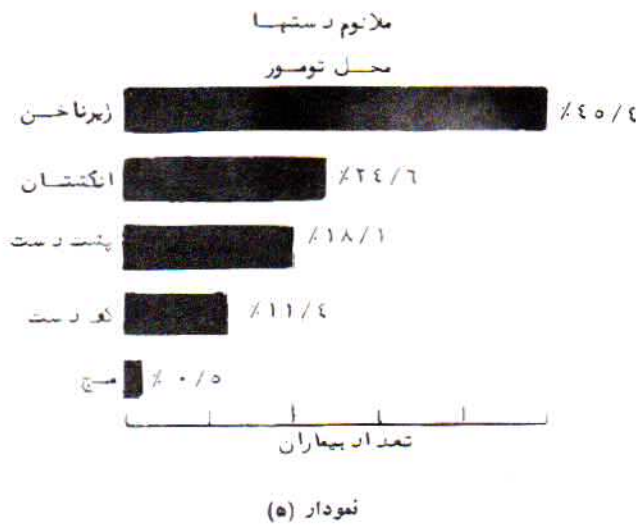
بر اساس وضع عقد لنفاوی کشت درازان

وضع عقد لنفاوی	تعداد بیماران	زنده مانده هائیک سال
کشت درازان منفی در پذیرش در جریان ۵ سال ثبت شد	۶۵	۱۹ (۲۹ درصد)

۱- ۳۶ بیمار از ۸۵ بیماری که استاز کشت درازان پیدا نکردند استاز دور دست فوت کردند (۴۲ درصد)

۲- ۴۶ نفر از بیمارانی که در جریان ۵ سال استاز کشت درازان پیدا کردند استاز دور دست از راه خون فوت کردند

جدول شماره ۶



ملانوم دستها: در طی ۲۸ سال (از ۱۹۳۵ تا ۱۹۶۲)، تعداد ۵۵ مبتلا به ملانوم دستها مورد مطالعه قرار گرفتند. درصد ملانوم دستها در ۲۲۶۸ بیمار پذیرفته شده در بیمارستان مووریال برای ملانوم تمام بدن در این مدت ۲/۴ درصد میشود. ملانوم دستها در ۴۵/۴ درصد موارد زیر ناخن و در ۲۲/۶ درصد دیگر در انگشتان دست است. مجموعاً ملانوم دستها در ۶۸ درصد موارد در انگشتان ایجاد می شود و میتوان آنرا با قطع انگشت درمان اساسی کرد. (نمودار ۴) سن و جنس بیماران را مشخص میکند. ۶۵ درصد موارد در زنها و ۳۵ درصد در مردها است.

پیشرفت ملانوم در دستها کندتر از پیشرفت ملانوم در پاها است. چنانکه در ۳۸ درصد موارد بیماران سابقه ملانوم را دو سال یا بیشتر ذکر می کردند.

درمان نخست ملانوم دستها: جدول ۸ نوع درمان نخست را در ۵۵ بیمار مبتلا به ملانوم دستها نشان میدهد. در ۳۱ بیمار درمان منحصرأ موضعی و در ۱۸ بیمار درمان موضعی همراه با دیسکسیون سازمان لنفاوی زیر بغل بود که از این عده ۱۲ نفر متاستاز غدد لنفاوی زیر بغل نداشتند. قطع عضو (صرف نظر از انگشتان دست) در یک بیمار انجام شد.

نتایج درمان ملانوم دستها: نتایج درمان ملانوم دستها هم مانند ملانوم پاها بر اساس مثبت بودن یا منفی بودن غدد لنفاوی زیر بغل شرح داده میشوند. مجموعاً در ۴۳ بیمار در موقع پذیرش، معاینه زیر بغل از نظر متاستاز منفی بود. از این عده ۹ بیمار در جریان ۵ سال متاستاز زیر بغل پیدا کردند (۲۱ درصد). چنانکه ملاحظه گردید. این رقم در ملانوم پاها ۴۰ درصد بود. در هفت بیمار در موقع پذیرش ناحیه زیر بغل از نظر بالینی مثبت بود. باین

آمار زندگی پنجساله در مورد گروه های مختلف بیماران در جدولهای مربوط مشخص گردیده است. در ۱۵۰ بیمار گروه نخست، ۶۸ تن بمدت ۵ سال (۳/۴۵ درصد) زنده ماندند. از ۸۵ بیمار بی متاستاز لنفاوی در طی پنجسال، ۴۹ تن (۵۷/۷ درصد) زنده ماندند. همانطور که ذکر شد، ۶۵ تن از گروه نخست (که ۱۵۰ نفر بودند) در طی پنج سال، متاستاز لنفاوی کساله ران پیدا کردند. از این گروه ۴۶ نفر (۷۱ درصد) از متاستاز دور دست فوت کردند.

در بدو ورود به بیمارستان ۶۹ بیمار متاستاز لنفاوی کساله ران داشتند که در بررسی بالینی قابل تشخیص بود. از این عده ۱۲ تن (۱۷/۲ درصد) در سیر پنجساله زنده ماندند.

چنانکه بخواهیم بهتر آمار بدست آمده را بررسی کنیم، لازم است ۶۵ بیماری را که متاستاز لنفاوی کساله ران در آنها در طی پنجسال ظاهر شده بود، باین گروه ۶۹ نفری اضافه کرده جمع آنها را بعنوان گروه همراه متاستاز کساله ران مورد مطالعه قرار دهیم (جدول ۷).

تردیدی نیست که در گروه ۶۵ نفری، متاستاز لنفاوی در بدو ورود بیمار به بیمارستان وجود داشته ولی از نظر بالینی قابل لمس و تشخیص نبوده است.

زندگی پنجساله برای این ۶۵ بیمار بملت کمتر بودن متاستاز از گروه ۶۹ بیمار همراه بامتاستاز، بهتر بوده است ۱۹۹ نفر آنها (۲۹ درصد) پنج سال زنده ماندند.

در جمع گروه ۱۳۴ نفری همراه بامتاستاز کساله ران (مرحله ۲) زندگی پنجساله، ۲۳/۱ درصد بود (جدول ۶).

ملانوم دستا
نوع درمان در اولین پذیرش

نوع درمان	تعداد بیماران
درمان موضعی	۳۱ بیمار
درمان موضعی و یکسکین زیربغل	۱۸ بیمار (۱۳ بیمار عدد موضعی بودند)
آمپوتاسیون	یک بیمار (عند لنفاوی مثبت)
بدون درمان	۵ بیمار
مجموع	۵۵ بیمار

جدول شماره ۸

عده ۹ بیمار را که در جریان پیگیری بیماری دچار متاستاز زیر بغل شدند، اضافه میکنیم، لذا تعداد واقعی بیماران با متاستاز زیر بغل ۱۶ تن می شود. بروز متاستاز زیر بغل و آشکار شدن آن از نظر بالینی، بطور متوسط ۲۳ ماه پس از شروع نخستین درمان موضعی بود؛ در صورتیکه این مدت در ملانوم پاها ۱۵ ماه است (جدول ۹).

از ۴۳ بیماری که زیر بغلشان از نظر بالینی منفی بود، ۲۶ تن ۵ سال پس از درمان زنده ماندند (۶۰/۵ درصد). این درصد برای ۳۴ بیماری که زیر بغلشان در جریان ۵ سال حقیقتاً منفی مانده بود، بمراتب بالاتر می رود. از این گروه اخیر ۲۵ بیمار پس از ۵ سال زنده ماندند، (۷۳/۵ درصد). از ۲۶/۵ درصد بقیه که از بیماری فوت کردند تومور می گذاشتن از مرحله دوم تبدیل به نوع مرحله چهارم شده بود. از ۹ بیماری که متاستاز زیر بغل در

ملانوم دستا - نتایج درمان
بر اساس وضع عند لنفاوی زیربغل

وضع عند لنفاوی	تعداد بیماران	زنده مانده هائیس از ۵ سال
بدون متاستاز زیربغل در پذیرش با امتحان کلینیک	۳۳	۲۶ (۶۷/۵ درصد)
بدون متاستاز زیربغل در جریان ۵ سال	۳۴	۲۵ (۷۳/۵ درصد)

- ۱- ۹ بیمار از ۴۳ بیمار در جریان ۵ سال متاستاز زیربغل پیدا کردند (۲۱ درصد)
- ۲- بطور متوسط ۲۳ ماه (در پاها ۱۵ ماه) طول کشید تا متاستاز زیربغل پدید آید
- ۳- امتحان زیربغل از نظر کلینیک مشکل تر است

جدول شماره ۹

آنها در جریان پنج سال مشخص گردید، فقط يك بیمار زنده ماند. این مطلب با اطلاعاتی که درباره ملانوم پاها دادیم مغایر بنظر میرسد (جدول ۱۰). تنها نتیجه ای که میشود گرفت این است که پیداشدن متاستاز زیربغل در جریان ۵ سال پیش آگاهی بیماری را بمراتب وخیم تر میسازد. از ۳۴ بیماری که زیر بغل در جریان پنجسال منفی مانده بود ۹ نفر از متاستاز دور دست از راه خون فوت کردند؛ یعنی ملانوم دستها در ۲۶ درصد موارد بی گذشتن از مرحله ۲ به نوع مرحله ۴ تبدیل میشود. گروه مشابه در پاها ۴۰ درصد بود. (جدول ۹).

درمان ملانوم دستها همراه متاستاز زیربغل: (جدول ۱۱)
در ۷ بیماری که هنگام پذیرش از نظر پیشگیری مورد یکسکین لنفاوی زیر بغل قرار گرفتند، ۴ نفر (۵۷ درصد) پس از پنجسال زنده ماندند.

ملانوم دستا - با متاستاز زیربغل
نتایج درمان

وضع عند لنفاوی	تعداد بیماران	زنده مانده ها در ۵ سال
با متاستاز زیربغل در پذیرش کلینیک و یکسکین پروژکتیو	۷	۴ (۵۷٪)
با متاستاز زیربغل در جریان ۵ سال (۹ بیمار از گروه قبل اضافه شده)	۱۶	۵ (۳۱٪)

یکسکین زیربغل باید طبق شرح یکسکین لنفاوی که کاروان انجام شود باید به مقدار مناسب لنفاوی مبرکرد
و در متاستاز زیربغل که بعد یکسکین باشد بیش از آنکه بستری دارد

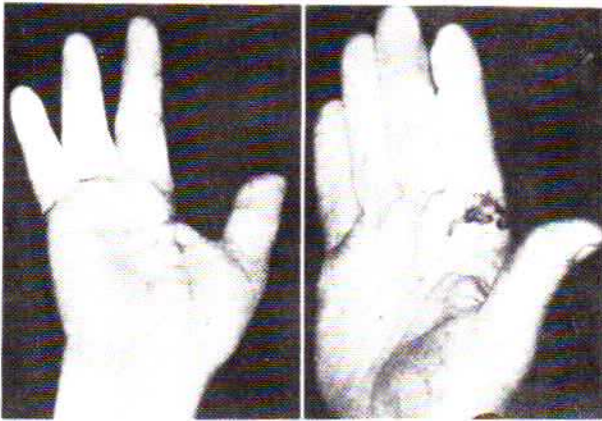
جدول شماره ۱۱

ملانوم دستا نتایج درمان
بر اساس وضع عند لنفاوی زیربغل

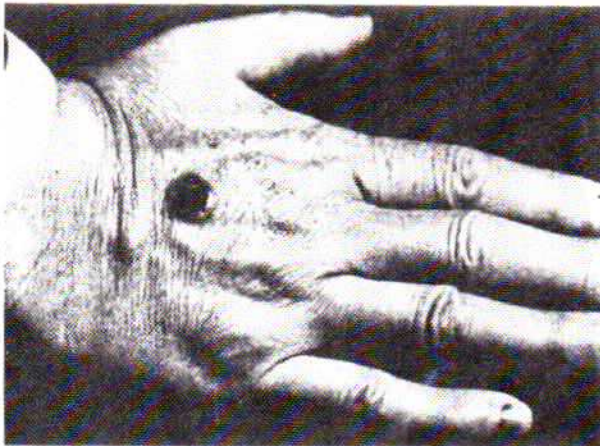
وضع عند لنفاوی	تعداد بیماران	زنده مانده ها
زیربغل منفی در شروع پذیرش در جریان ۵ سال مثبت شد	۹	۱ نفر (۱۱ درصد)

- ۱- ۹ بیمار از ۳۴ بیمار که متاستاز زیربغل پیدا کردند از متاستاز دور دست (از راه خون) فوت کردند (۲۶/۵ درصد)
 - ۲- ۸ نفر بیمار دیگر در جریان ۵ سال متاستاز زیربغل پیدا کردند (۹۰ درصد از متاستاز دور دست فوت کردند)
- نتیجه - فشار در بخش ملانوم پاها مؤثر است

جدول شماره ۱۰



شکل ۱- دست ۶۰ ساله که ۱۸ ماه پیش یک طول روی دست او پیدا شد و بعد رنگ آن تیره گردید. بیمار آنرا بایک تیغ برداشت ولی ۶ ماه بعد عود کرد. عکس طرف راست پس از عود گرفته شده است. در عکس طرف چپ دست بیمار بعد از آمپوتاسیون انگشت سیاه برای ملانوم مشخص گردیده است. پوست برای پوشاندن محل عمل از سطح خلفی گرفته شده است و بیمار تا ۶ سال بعد از عمل بی‌گیری شد و بی‌عود تومور زندگی میکند.



شکل ۲- دست خانم ۵۳ ساله که در تمام مدت عمر یک خال پشت دست داشته ولی بعد از یک ضربه یکسال قبل از گرفتن این عکس شروع به رشد کرده بود. تومور ملانوم بدخیم بود و با اکسیژون وسیع برداشته شد بعداً دیسکسیون زیر بغل انجام شد. بیمار ۱۶ سال بعد از عمل هنوز زنده است.

عدم‌ای از جمله Mishima (۳۳-۳۲-۳۱-۱۵) مانند پینگوس و مهرگان (۳۶) سمی کرده‌اند که نوع سلولی ملانوم را بر اساس منشاء ملانوسیتی و نوسیتی مشخص کنند. معمولاً در تومورهای بامنشاء ملانوسیتی پیش‌آگاهی خیلی بهتر است، در صورتیکه تومورهای بامنشاء نوسیتی پیش‌آگاهی بدتری دارند.

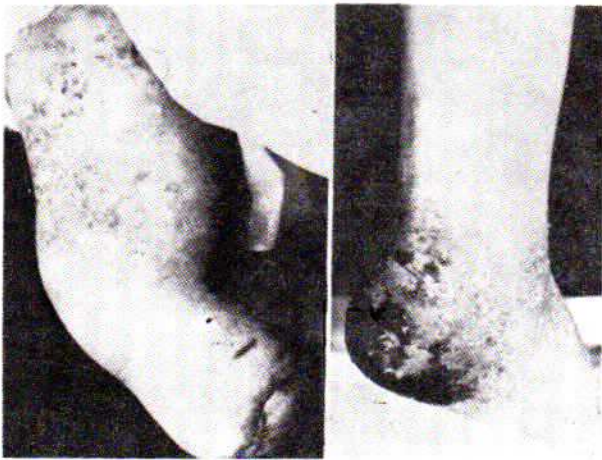
تکیه روی نوع سلولها با گسترش بکار بردن میکروسکوپ الکترونی بزودی همگانی خواهد شد. گاهی تبدیل سلولهای ملانوسیتی به نوسیتی در طبقه بازال صورت میگیرد. در این تبدیل (۳۲)

این دیسکسیون لنفاوی زیر بغل، ۶ هفته پس از درمان موضعی نخست انجام شده بود. در جریان ۵ سال پیگیری ۹ بیمار دیگر باین گروه پیوستند. این ۹ بیمار در شمار آنهایی بودند که در بدو پذیرش، زیر بغل از نظر بالینی منفی بود ولی در جریان پیگیری بزرگ شدن غده به نحوی بود که از نظر بالینی قابل تشخیص شد. مجموع این دو گروه ۱۶ بیمار میشود و اگر آمار مربوط به آنها را بررسی کنیم، معلوم میگردد که جمعاً پنج نفر آنها پس از پنج سال زنده مانده‌اند (۲۱ درصد). یکی از علل این مرگ و میر زیاد شاید آن باشد که آزمایش زیر بغل از نظر بالینی بمراتب مشکل‌تر از بررسی کشاله ران است و متاستاز زیر بغل دیرتر مشخص میشود. وقتی که تومور زیر بغل از نظر بالینی قابل تشخیص بود، احتمال می‌رود که تومور کاملاً منتشر شده باشد. لذا دیسکسیون سازمان لنفاوی زیر بغل باید انجام گیرد.

بحث و بررسی نتایج: امروزه مسلم شده است که بیماری سرطان در مراحل اولیه یک بیماری موضعی است که بعداً در اثر گذشت زمان تبدیل بیک بیماری عمومی میگردد.

برای مشخص کردن پیش‌آگاهی ملانوم عده‌ای مانند pack و Booher (-۳۴-۳۵-۶) اندازه تومور را ملاک قرار داده‌اند چنانکه تومور از ۴ سانتی‌متر کوچکتر باشد، پیش‌آگاهی بهتری دارد. در این مقاله یکی از مهمترین وسائل پیش‌آگاهی بیماری وجود یا عدم متاستاز کشاله ران است، و از این رو در ملانوم پاها زندگی ۵ ساله بیمار بی‌متاستاز لنفاوی کشاله ران (مرحله اول) ۷/۵۷ درصد است و در دستها زندگی پنج‌ساله گروه مشابه ۷۳/۵ درصد است. پس از بروز متاستاز زندگی پنج‌ساله ۱/۲۳ درصد در مورد پاها و ۲/۱۹ درصد در مورد دستها است.

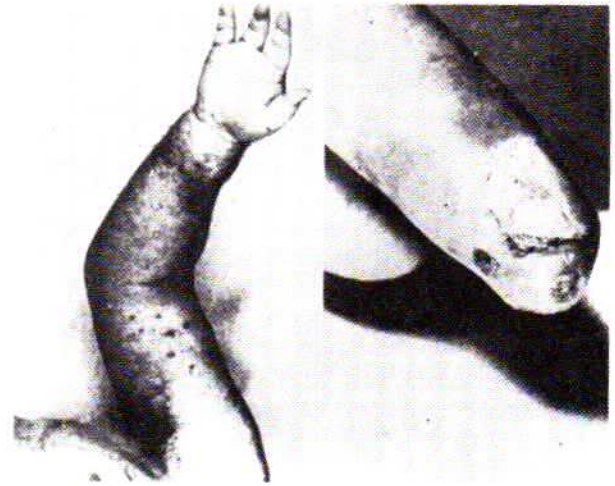
جدیداً اکثر محققین (۴-۵-۸-۴۵) پیش‌آگاهی را بر پایه‌های بافت‌شناسی و عمق تهاجم تومور گذارده‌اند. Cochran (۴۶) تکیه بیشتری روی منظره بالینی بیماری می‌کند و با در نظر گرفتن جنس بیمار، محل تومور، اندازه تومور و وجود یا عدم متاستاز لنفاوی یا متاستاز دوردست، پیش‌آگاهی بیماران را مشخص میکند و بهر یک از مشاهدات بالینی فوق نمره می‌دهد. چنانکه نمره بیمار ۱۰ تا ۱۹ باشد پیش‌آگاهی خوب است و برای نمره ۲۰-۲۵ پیش‌آگاهی متوسط و در صورتیکه نمره بیشتر از ۲۵ باشد پیش‌آگاهی بد است. McGovern (۴۵-۲۷-۲۸) از مکتب استرالیا، مانند کلارک و میهم و دیگران (۴-۵-۱۰-۱۱-۱۲-۱۳) سه نوع هیستولوژیک ملانوم بدخیم و هجوم به پنج ناحیه پوستی را بهترین وسیله تعیین پیش‌آگاهی بیماری میدانند.



شکل ۴- پاشنه پای خانم-م-۵۷ ساله با تاریخچه یک تومور سیاه رنگ در پاشنه پای چپ بمدت ۶ ماه. دو ماه بعد از آنکه تومور ظاهر شد درد پاشنه شروع گردید. دوهفته قبل از گرفتن عکس تومور شروع برشد کرد و زخمی شد. اندازه تومور ۴ سانتیمتر بود. آمپوتاسیون زیر زانو انجام شد و ۶ هفته بعد از آن دیسکیون کشاله ران بعلت وجود تومور انجام گردید.

عکس طرف چپ ناحیه آدوکتور ران را نشان میدهد که سرتاسر آن با ضایعات متاستاتیک ملانوم پوشیده شده است. این عکس ۱۷ ماه بعد از انجام دیسکیون کشاله ران گرفته شده است. پس از آن عمل دزار تیگولاسون مفصل خاصه انجام شد و بیمار ۱۸ ماه دیگر زنده ماند و بعد با متاستاز وسیع فوت کرد.

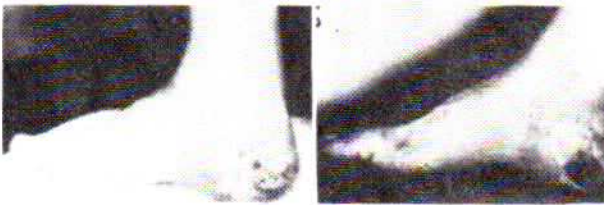
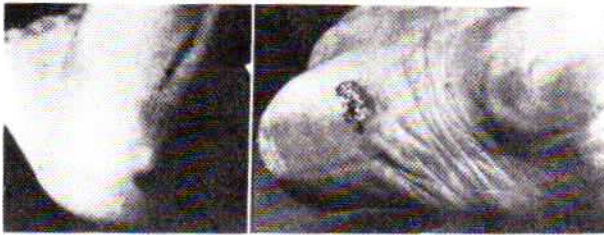
پیش آگاهی بیماری تنها با توجه به نشانه های بالینی است. بنابراین دربدو برخورد با بیمار دریافت این نکته که تومور منتشر شده است یا نه، کار بسیار مشکلی است. نکته جالب دیگر آنکه وقتی متاستاز لنفاوی ایجاد میگردد احتمال وجود متاستاز دور دست نیز افزایش مییابد. چنانکه در ۶۵ بیماری که در جریان ۵ سال کشاله ران منفی آنها مثبت شد، ۷۱ درصد آنها از متاستاز دور دست فوت کردند. لذا متاستاز دور دست در این گروه $(۷۱-۴۲=۲۹)$ ۲۹ درصد افزایش یافته بود. در این ۶۵ بیمار آنچه مورد بحث است آنست که آیا این متاستاز در همان روز اول درغدد لنفاوی وجود داشته یا آنکه درحال عبور از مجاری لنفاوی بوده است (۳)؛ ضمناً چه مدت طول میکشد که متاستاز ملانوم پابکشاله ران و متاستاز ملانوم دست به زیر بغل برسد. امید است که با پیشرفت رادیوایزوتوپ و میکروسکوپ الکترونی و نشانه گذاری سلول ملانوم، بتوان مسیر آنرا تار سیدن بنده لنفاوی از راه مجاری لنفی مشاهده و طول زمان را مشخص کرد. مخصوصاً با توجه باین مسئله است که Ariel (۳) درمان آندولفاتیک را توسط ایزوتوپ پیشنهاد می کند، امید ما به آینده فزونی می گیرد. با توجه به احتمال پخش بودن بیماری در همان مراحل نخستین و با توجه باینکه با وجود متاستاز لنفاوی احتمال این پخش بودن به ۷۱ درصد میرسد، انجام آمپوتاسیون کلی در ملانوم جز در موارد تسکینی «Palliative» توصیه نمی گردد.



شکل ۳- طرف راست یک ملانوم بی پیگمان زیر ناخن انگشت میانی چپ در یک مرد ۶۳ ساله میباشد. سه ماه پیش از گرفتن عکس بیمار مشاهده میکند که ناخن از وسط میشکند. تشخیص ملانوم داده و انگشت بیمار از ناحیه متاکارپ قطع شد. دیسکیون زیر بغل برای یک غده لنفاوی بزرگ مشکوک انجام شد ولی متاستازی در زیر میکروسکوپ مشاهده نکردید. در طرف چپ متاستاز وسیع بازو ۴ سال بعد از عمل به وجود می آید. بیمار متاستاز ریوی نیز دارد.

واکنش های هیستوشیمیائی و تغییر شکل سلولها ایجاد میشود. مسئله ایمنی در سطح سلولی و ایمنی عمومی، در بررسی ملانوم بدخیم توسط عده ای از محققین بررسی شده است (۲۳-۲۴-۲۸-۴۲) و تحقیقات در این مورد ادامه دارد. کلارک برای بررسی پیش آگاهی تکیه بیشتری روی بافت شناسی تومور و عمق تهاجم آن می کند. (۱۰-۱۱-۱۲) کلارک و میهم (Clark - Mihm) ملانوم بدخیم را از نظر بافت شناسی به سه دسته تقسیم کرده اند: دسته اول ملانوم بدخیم ندولر، دسته دوم ملانوم بدخیم با انتشار سطحی در اپی درم و دسته سوم ملانوم بدخیم که در یک زمینه ملانوم دو بروی (Hutchinson Dubreuilh) بوجود آمده است. اصطلاحاً این دسته بنام *Lentigo maligna melanoma* نامیده میشود. برای بررسی عمق تهاجم در لایه های پوست، پنج منطقه مختلف در نظر گرفته شده است (۸). با توجه به اصول سلولی و پیشرفت های ذکر شده، برای شناخت بهتر ملانوم و با توجه به نتایج گرفته شده از درمان باید تا حد امکان از انجام آمپوتاسیون کلی در درمان ملانوم بدخیم، خودداری کرد. همانطوریکه در متن مقاله مشاهده شد، در ۴۲ درصد تومورهای که حتی متاستاز کشاله ران در آنها پیدا نشد، تومور بی گذشتن از مرحله دوم به مرحله چهارم رسید و باعث مرگ بیمار گردید.

در دستها تبدیل تومور از مرحله اول به مرحله چهارم بی گذشتن از مرحله دوم در ۲۶/۵ درصد موارد اتفاق افتاد و باعث مرگ بیمار گردید. این خود نشانه دیگری از ناتوانی ما در بررسی



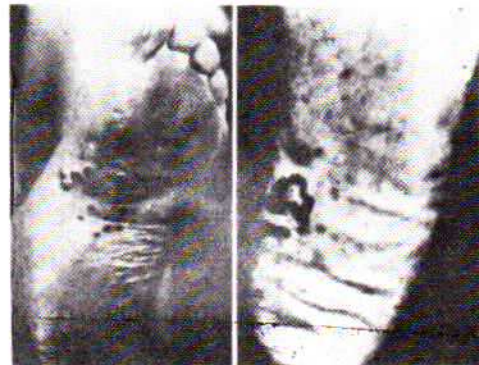
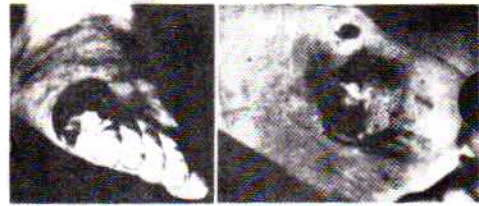
شکل ۶- بالا- چپ. پاشنه پای خانم- ۳۹ ساله با سابقه ملانوم در آن ناحیه برای مدت ۳ سال با اندازه ۱/۵ سانتی متر- تومور بطور وسیع برداشته شد و پیوند پوست انجام گردید. دیسکیون کتاله ران بکلورانتخابی انجام شد و کتام غدد لنفاوی از نظر تومور منفی بود. بیمار یازده سال پس از عمل بدون تومور زندگی می‌کند.

خانم ر- ژ- ۵۰ ساله که ملانوم پاشنه پا بمدت ۴ سال داشته و در این مدت دو سال تغییر در تومور پیدا نشده بود- اکسیژون وسیع تومور انجام شد و پوست بطور آزاد روی آن دوخته شد- ۸ هفته بعد دیسکیون کتاله ران انجام شد بیستار ۱۵ سال پس از عمل بدون تومور زندگی می‌کند.

پائین چپ- پای آقای ف- ۶۳ ساله با یک ضایعه اولره بدون پیگمان که در اطراف آن متاستازهای پیگمانه زیر پوستی مشخص می‌باشند بیمار بارزکسیون وسیع پوست و پیوند همراه با دیسکیون کتاله ران درمان شد- کتاله ران برای متاستاز منفی بود.

پائین راست- پای آقای ن- ف پ، ۱۳ سال پس از عمل جراحی- وسعت عمل جراحی با ضوابط امروزه غیر کافی بنظر می‌رسد ولی بیمار در هر حال نتیجه خوبی گرفته بود.

آمپوتاسیون کلی در موارد متاستاز وسیع کتاله ران بطریق دزرتیکولاسیون مفصل خاصه انجام می‌یابد (۷). آخرین بحثی که از نتایج بدست آمده میتوان به میان آورد هنگام دیسکیون کتاله ران و زیر بغل است. اگر فرضیه متاستاز In Transit را قبول داشته باشیم (۳)، دیسکیون کتاله ران یا زیر بغل را باید بمدت ۴ تا ۶ هفته بعد از عمل موضعی انجام داد. البته در مواردیکه دیسکیون (۱۸-۲۵-۲۹-۴۲) لنفاوی را میتوان متصل به برداشتن تومور انجام داد، شایسته است که عمل را در همان مرحله نخست تکمیل کنیم. ولی در ملانوم دست و پا امکان چنین اتصالی از تومور و پوست بین تومور و کتاله ران یا زیر بغل وجود ندارد. در شرایطی که متاستاز وسیع کتاله ران وجود دارد احتمال وجود ماهواره‌های پوستی (Satellosis) زیاد می‌باشد. در چنین صورتی صبر کردن



شکل ۵- عکس فوقانی طرف راست پای یک بیمار ۶۰ ساله که مدت ۵ سال گذشته شاهد رشد تومور در پای خود بوده است. تومور از یک زگیل شروع شده بود. آمپوتاسیون بالای کندیل و در پی آن دیسکیون کتاله ران انجام شد. سه سال بعد برای سرطان سیگنویید عمل شد. ۱۳۰ ماه بعد از دیسکیون کتاله ران بیمار فوت کرد و چون او تومور انجام نشد علت مرگ مشخص نگردید.

عکس فوقانی چپ آقای س- س- که زخمی در ناحیه متاتارس پنجم به مدت ۲ سال داشت. که ۶ ماه قبل از این عکس تومور برداشته شد ولی مجدداً سرعت رشد کرد. دزرتیکولاسیون در ناحیه متاتارسها انجام شد و بیوپسی یک ندول در کتاله ران منفی بود. بیمار ۱۶ ماه بعد از متاستاز وسیع ملانوم فوت کرد.

پائین راست کف پای خانم- ۱- ج- ۷۰ ساله که همیشه یک خال قطر ۴ سانتی متر در کف پا داشته است. سه ماه قبل از گرفتن این عکس تومور برداشته شد و یک ماه پس از برداشتن عود کرد. کتاله ران بیمار منفی بود و بعثت عود تومور و وجود متاستازهای زیر پوستی به شعاع ۲/۵ سانتی متر اطراف آن آمپوتاسیون قسمت وسطی ران انجام شد و بیمار ۶ سال بعد بدون تومور زندگی می‌کند.

پائین چپ پای خانم- ۱- ۵۳ ساله که خالی در آن ناحیه به مدت ۸ سال داشته است. ۳ ماه قبل از گرفتن عکس تومور برداشته شد و ۸ جلسه رادیوتراپی انجام گردید. در عکس عود تومور با متاستازهای زیر پوستی به شعاع ۳/۵ سانتی متر دیده میشود که نشانه پیش آگاهی بدی برای بیمار است. آمپوتاسیون پای بیمار در ثلث میانی ساق با انجام شد و بیمار ۵ سال پس از عمل زندگی می‌کند.

آمپوتاسیون کلی جمعاً در ۲۰ بیمار مبتلا به ملانوم پاها و یک بیمار مبتلا به ملانوم دستها صورت گرفت (۴/۷ درصد بیماران). در ۴ بیمار کتاله ران از نظر متاستاز منفی بود. در بیمارستان مموریال قبل از انجام آمپوتاسیون جوانب کار را از نظر احتیاط در نظر می‌گیرند که در صورت وجود متاستاز عمل غیر ضروری انجام نگردد. حتی قبل از آمپوتاسیون بیمار را با راتومی و کبده اطراف ایلیاک و آئورت را از نظر متاستاز بررسی می‌کنند تا اگر متاستاز وجود نداشت آمپوتاسیون انجام گیرد.

هر بیمار حداقل مدت ۵ سال پیگیری شده است و کسانی که پیگیری کامل ۵ ساله نداشتند در مقاله گنجانده نشده اند. ۵۵ بیمار مبتلا به ملانوم دستها و ۲۲۸ بیمار مبتلا به ملانوم پاها بودند. پیدایش ملانوم در پاها ۴/۵ برابر بیشتر از ملانوم دستها اتفاق افتاده بود. علت این ازدیاد ملانوم در پاها (باتوجه باینکه سطح پوست دست و پایکسان است) احتمالاً از دیادخالیهای Junctional در پاها می باشد. سیر بالینی تومور در پاها بمراتب سریع تر از سیر بالینی در دستها بود. امکان اینکه فشار روی تومور باعث راه رفتن و ضربه و آسیب پیش آگاهی عارضه را در پاها وخیم تر کند، وجود دارد. درمان نخست بارزکسیون وسیع موضعی و دیسکسیون غدد لنفاوی موضعی در اکثر موارد انجام شده بود. هر چند ملانوم به دادن متاستاز از راه لنف معروف شده است ولی در عده معتقابهی از بیماران متاستاز از راه خون در همان مراحل نخست مراجعه صورت گرفته بود. بطور کلی در بیماران مبتلا به ملانوم پاها که در پذیرش نخست نشانه های متاستاز کساله ران وجود نداشت، ۴۵/۳ درصد آنها پس از پنج سال زنده ماندند. در بیماران مبتلا به ملانوم دستها که در پذیرش نخست متاستاز زیر بغل نداشتند، ۶۰/۵ درصدشان پس از پنج سال زنده بودند. در گروه بیمارانی که در موقع پذیرش نخست، متاستاز کساله ران داشتند ۱۷/۴ درصد پس از پنج سال زنده ماندند. از ۷ بیمار باملانوم دستها و متاستاز زیر بغل (که متاستاز میکروسکوپی بود) ۷۵ درصد بمدت پنج سال زنده ماندند.

زیاد باعث میشود که تومور از محاصره لنفاوی خارج گردد و چنانکه منتشر نشده باشد احتمال انتشار بیشتر میشود. برای پیش گیری از رشد ماهواره ها پس از برداشتن تومور اولیه میتوان از درمان آندولفاتیک بامواد رادیو آکتیو (ایزوتوپ) استفاده کرد و پس از گذشتن زمان لازم برای بی اثر شدن ایزوتوپ دیسکسیون کساله ران را انجام داد (۳). چنانکه متاستاز کساله ران از نظر بالینی قابل لمس نباشد، باید بیمار را بمدت طولانی با فاصله های نزدیک (هر دو ماه یک بار) آزمایش کرد و بمجرد پیدا شدن متاستاز لنفاوی عمل جراحی دیسکسیون را بی درنگ انجام داد. همانطور که در متن مقاله مشاهده گردید، متاستاز لنفاوی کساله ران بطور متوسط در ظرف ۱۵ ماه پس از درمان نخست و متاستاز زیر بغل در ظرف ۲۳ ماه پس از درمان نخست مشخص گردید. این اختلاف مدت در مشخص شدن متاستاز لنفاوی احتمالاً بعلت اشکال تشخیص متاستاز زیر بغل می باشد. احتمال دارد که فشار، در تسریع متاستاز به کساله ران نقشی داشته باشد.

خلاصه:

در این مقاله سیر بالینی و نتایج درمان ملانوم بدخیم در دستها و پاها مقایسه شده است. از ۲۲۶۸ بیمار که در بیمارستان محمودیال برای ملانوم بدخیم بین سالهای ۱۹۳۵ تا ۱۹۶۲ (۲۸ سال) تحت درمان قرار گرفته بودند، ۱۴ درصد آنها دچار ملانوم دستها و پاها بودند. مجموعاً ۲۸۳ بیمار مبتلا به ملانوم دستها و پاها بررسی شدند.

REFERENCES:

- 1- Allen, A.C. and Spitz's; Malignant Melanoma: a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 6:1-45, 1953.
- 2- Allyn, B., Kopf, A.W., Kahn, M., Witten, V.H.: Incidence of pigmented Nevi. *J.A.M.A.* 186:890, 1963.
- 3- Ariel M.I.: Results of treating Malignant Melanoma intralymphatically with radioactive Isotopes. *Surg. Gyn. and Obst.* 139:726, 1974.
- 4- Beardmore, G.L., Guinn, R.L. and Little, J.H.: Malignant Melanoma in Queensland, *Pathology of 105 fatal cutaneous melanomas.* *Pathology*, 2: 227-286, 1970.
- 5- Berry, C.G., Firouz-Abadi, A.: Malignant Melanoma in Queensland. *Acta Medica Iranica* 14:45-64, 1971.
- 6- Booher, R.J. and Pack, G.T.; Malignant Melanoma of the Feet and Hands *Surgery*, 42: 1086, 1957.
- 7- Boyd, H. B.: Anatomic Disarticulation of the Hip; *Surg. Gyn. and Obst.* 84:346, 1957.
- 8- Breslow, A.: Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.; *Ann. Surg.* 172: 902-908, 1970.
- 9- Butler, Edmund D., Hammill, J.P., Spigel, R.S. and De Lomimer, A.A.; Tumors of the Hand. Ten year survey and report of 437 cases. *Amer. J. of Surg.*; 100:293, 1960.
- 10- Clark, W.H., Jr.: A Classification of Malignant Melanoma in Man Correlated with Histogenesis and Biological Behavior. In *Advances in Biology of the Skin, The Pigmentary System.* W. Montagna and F. Hu, Eds, 1st ed. vol. 8, London, Pergamon Press Ltd. pp. 621-647 1967.

- 11- Clark, W.H. Jr., From, L., Bernadino, E.A., and Mihm, M.C., Jr: The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanoma of the Skin: *Cancer Res.* 29: 705-727, 1969.
- 12- Clark, W.H. Jr., and Mihm, M.C. Jr.: Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: *Am. J. Pathology.* 53:39-67, 1969.
- 13- Clark, R C., McDonald, E.J.: The natural history of melanoma in man. *Pigment cell growth:* pp. 139, New York Academic Press 1953.
- 14- Conrad, F.G.: Treatment of Malignant Melanoma. *Arch. Surg.* 104: 587-593. 1972
- 15- Della Porta, G.: Structure and control of melanoma. *International conference of Pigmented Cell.* 1965.
- 16- Forgon. M.: Tumors of the Hand (Tumoren Der Hand) *Chir. Praxis* 10:596, 1966. Report in the *International Abst. of Surg*, p. 454, 1967.
17. Habe, Meryl H., Althar, A.H. and Wheelcock, M C.: Tumors of the Hand. *Surg. Gyn. and Obst.* 1073, 1965.
18. Hall, J.R., Phillip, C.H., and White, R.P.: Melanoma, study of 222 cases.: *Surg. Gyn. and Obst.* 95:184, 1952.
- 19- Higginson, J. and Oettle, A.G.: Cancer incidence in Bantu and «Cape Coloured» races of South Africa. Report of a cancer survey in The Transvaal. *J. Nation. Canc Inst.* 24:589 1960.
- 20- Howard, L.D.: Tumors of the Hand. *Surg. Clin. North Amer.* 31:1307, 1951.
- 21- Kettlekamp, D.B. and Mills, W.J.: Tumors and tumor like conditions of the hands, N.Y. State J. of Med. 363: 1966.
- 22- Levine, M.: Tumors of the Sole of the Foot.: *Brit. Med. J.* 1:1519, 1958.
- 23- Little, J.H.: Partial regression in primary cutaneous malignant melanoma. *Pathology* 3:62, 1971(abstr.)
- 24- Little, J.H.: History and prognosis in cutaneous malignant melanoma. In *Melanoma and Skin Cancer. Proceedings of the International Cancer Conference, Sydney., 1972.* Australia, V.C.N. Blight, Government Printer, pp 95-106, 1972
- 25- Lund, R.H. and Ihnen, M.: Malignant melanoma; clinical and pathological analysis of 93 cases. Is prophylactic Lymph node dissection indicated: *Surgery.* 38:652, 1955.
26. Mason, M.M: Tumors of the Hand.: *Minnesota Med.* 37: 600, 1954.
- 27- McGovern, V.J.: The classification of melanoma and its relationship with prognosis.: *Pathology* 2, 85-93, 1970.
- 28- McGovern, V.J.: Melonoma growth patterns, multiplicity and regression. In *Melanoma and Skin Cancer. Proceedings of the International Cancer conference, Sydney, 1972.* Australia, V.C.N. Blight, Government Printer, 1972; pp. 59-106.
- 29- Meyer, H.W. and Gumport, S L.: Malignant Melanoma; Appraisal of Disease and analysis of 105 cases.: *Ann. Surg.* 138: 643, 1953.
- 30- Mihm, M.C., Clark, W. H. and From, L.: The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of early stages of cutaneous malignant melanoma. *New England J. Med.* 284:1078-1082, 1972.
- 31- Mishima, Y.: Malignant melanomas. *Lancet* 1:1314-1315, 1968.
- 32- Mishima, Y.: Melanotic and Nevocytic Malignant melanoma. Cellular and Subcellular differentiation.
- 33- Mishima, Y.: Melanosis circumscripta praecancerosa (Dubreuilh) a non-nevoid premelanoma distinct from junction nevus. *J. Invest. Dermatol.* 34:361-375, 1960.
- 34- Pack, G.T., Geber, D.M. and Scharnagel, I.M.: End results in the treatment of malignant melanoma. A report of 11990 cases. *Ann. Surg.* 136:905, 1952.
- 35- Pack, G.T. and Livingston, E.M.: Treatment of pigmented nevi and melanoma.: *Treatment of Cancer and Allied Diseases.* Vol. 3, Chapter 122; New York, 1940. Paul B. Hoeber, Inc. pp. 2071-2094.

- 36- Pinkus, H. Mehregan, A.: A Guide to Dermo-Histopathology Appleton Century Crofts Inc. pp 353-385, 1969.
- 37- Schreiner, B.F. and Wehr, W.W.: Primary Malignant Tumors of the Foot.: Radiology 21:513, 1933.
- 38- Smith, J.L. Jr., Stehlin, J.S. Jr., : Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastases., Cancer 13:1399-1415, 1965.
- 39- Stack, G.: Tumors of the Hands.: Postgrad Med. J. 40:290, 1964.
- 40- Steiner, P.E.: Cancer, Race and Geography. Baltimore, The Williams and Wilkins Co. p. 363, 1954.
- 41- Stout A.P.: Tumors of the Hand, In Symposium by Mason M.M., Marbel, H.C. and Stout, A.P.; American Society for Surgery of the Hand. 5th Annual Meeting. New York, 1950.
- 42- Taylor, G.W. and Nathanson, I.T. . Malignant Melanoma; lymph node metastasis. Incidence in Surgical Treatment in neoplastic disease. Chapter 10, New York. Oxford University Press, 1942.
- 43- Thompson, P.; The relationship of lymphocytic infiltration to prognosis in primary malignant melanoma of skin. In Proceedings of 8th International Pigment Cell Conference, Sydney 1972. Australia, V.C.N. Blight, Government Printer, p. 100 (abstr.) 1972.
- 44- Wolff, C.: The Hands in Psychological Diagnosis, New York Philosophical Library, Inc. 1952.
- 45- McGovern, V.J., Mihm, M.C. Jr. Bailey, C., Booth, J.C., Clark, W.H., Jr., Cochran, A.J., Hardy, E.C., Hicks, J.D., Levene, A., Lewis, M.G., Little, J.H., and Milton, G W., : The classification of Malignant Melanoma and its Histologic reporting: Cancer 32: 1446-1456. 1973.
- 46- Cochran, A.: Method of assessing prognosis in patients with Malignant Melanoma, Lancet, 7577:1062 1064. 1968.