

Cel pracy. Przez wielu radioterapeutów czerniak złośliwy jest uważany za nowotwór promieniooporny. Liczne badania nad radiobiologią czerniaka oraz stwierdzona różnorodność morfologiczna tego nowotworu sugerują konieczność zmiany tej opinii. Przedstawiono wybrane wyniki leczenia czerniaka napromienianiem uzyskiwane przez różnych autorów oraz wyniki własne. Omówiono zasady leczenia czerniaka napromienianiem. Materiał i metody. Przedstawiono wyniki leczenia napromienianiem 57 chorych na czerniaka złośliwego skóry leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w latach 1970-1993. Omówiono dane kliniczne, histopatologiczne i wyniki przeżyć 5-letnich. Wyniki. Pomimo dużego zaawansowania i leczenia, często z założeniem paliatywnym, uzyskano 40,4 proc. 5-letnich przeżyć. Uzyskanie remisji całkowitej zmian leczonych napromienianiem pozwoliło na wzrost odsetka przeżyć 5-letnich.

Wnioski:

1. Paliatywna radioterapia umożliwia przeżycie 5-letnie części chorych.
2. Nie ma wskazań do uznania czerniaka złośliwego jako nowotworu promienioopornego.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, radioterapia.

Background. Malignant Melanoma is recognised by several radiotherapists as radioresistant. Many radiobiological data and well-known differences in the morphology of melanoma suggest that this claim may be false. An overview of literature and own experience are presented. Principles of the radiotherapy of melanoma are discussed.

Material and methods. The results of irradiation of 57 malignant melanoma patients, treated at the Greatpoland Cancer Center in the years 1970-1993 are discussed. Clinical data, histopathological data and 5-years survival rates are presented.

Results. In whole irradiated group 5-year survival rate was 40,4%. Total remission after irradiation led to higher 5-years survival rate.

Conclusions:

1. Part of patients irradiated palliatively can survive 5 years.
2. There are no reasons to recognise malignant melanoma as a radioresistant tumor.

Key words: malignant melanoma, radiotherapy.

Wyniki leczenia napromienianiem chorych na czerniaka złośliwego w materiale Wielkopolskiego Centrum Onkologii

Results of radiotherapy of malignant melanoma treated in Greatpoland Cancer Center

Janusz Skowronek, Agnieszka O'Shea, Maria Kubaszewska

I Oddział Radioterapii Ogólnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

WSTĘP

Czerniak złośliwy był uznawany za nowotwór promieniooporny przez wiele ostatnich lat. Wniosek ten opierano na obserwowanej niewielkiej regresji lub jej braku po zastosowaniu konwencjonalnej frakcjonacji (1,8-3,0 Gy 1 x dziennie). Podważano celowość napromieniania, kontrowersje wywoływała wysokość dawki frakcyjnej, wysokość dawki całkowitej czy zasady kwalifikacji chorych do leczenia.

Niezależnie od wątpliwości i kontrowersji wielu chorych leczono napromienianiem w erze promieniowania ortowoltażowego, niekiedy z dobrym skutkiem (Tab. 1.).

Rozwój radiobiologii spowodował stopniowe zmiany opinii o radiooporności czerniaka. Wykazano w doświadczeniach *in vitro*, że komórki czerniaka charakteryzują się znaczną zdolnością do naprawy uszkodzeń subletalnych po napromienianiu, co tłumaczyło promieniooporność tego nowotworu na konwencjonalne frakcjonowanie dawki [9, 12].

Pomiary teoretyczne oraz badania kliniczne wartości **współczynnika alfa/beta** (charakteryzującego wrażliwość tkanek na zmianę wysokości dawki frakcyjnej) dla różnych linii komórkowych czerniaka wykazały heterogenność komórek czerniaka. Być może oznacza to konieczność indywidualnego dostosowania wysokości dawki frakcyjnej [12].

Pomocne mogą w tym być **testy na promienio-wrażliwość**, takie jak test SF – 2 (survival fraction – 2 Gy) lub test mikrojądrowy [13].

Od połowy lat 70. stosuje się w radioterapii czerniaka wysokie dawki frakcyjne (400 do 900 cGy), 1-2 razy tygodniowo, uzyskując niekiedy całkowitą remisję i długi okres przeżycia. Brak jednak randomizowanych prospektywnych badań klinicznych, w których porównano by efekt leczenia chi-

urgicznego i radioterapią. Uniemożliwia to ustalenie najbardziej efektywnej wysokości dawki frakcyjnej oraz wysokości całkowitej dawki koniecznej do uzyskania remisji.

Celem pracy jest ocena wyników leczenia radioterapią 57 chorych na czerniaka złośliwego skóry leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Porównano odsetki przeżyć 5-letnich w zależności od przyczyny kwalifikacji do radioterapii, uzyskanej remisji i wybranych cech klinicznych.

Omówiono wybrane, otrzymane przez różnych autorów, wyniki radioterapii czerniaka oraz proponowane wskazania do radioterapii.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od 1.01.1970 do 31.12.1992 roku leczono radioterapią 57 chorych na czerniaka skóry w Wielkopolskim Centrum Onkologii. W grupie tej było 28 mężczyzn i 29 kobiet.

Wiek chorych sięgał od 22 do 77 lat, średnio 47,7 lat (kobiety – 47,4, mężczyźni – 49,2 lat).

U wszystkich chorych rozpoznanie kliniczne było potwierdzone rozpoznaniem histologicznym.

U 57 chorych napromienianych, oceniając ognisko pierwotne, stwierdzono I stopień zaawansowania wg Clarka u 2 chorych, II stopień u 3 chorych, III stopień u 22 chorych, IV stopień u 23 chorych i V stopień u 7 chorych.

Lokalizacja ogniska pierwotnego przedstawiała się następująco: głowa i szyja (12), tułów (4), kończyny górne (17), dolne (24).

Chorych napromieniano dawką frakcyjną 600 cGy, 2 razy w tygodniu, do dawki łącznej 3600 cGy. W leczeniu stosowano fotony 9 MV u 6 chorych, promieniowanie gamma izotopu Co – 60 u 39 chorych i elektrony 10 MeV u 12 chorych.

Tabela 2. Ocena remisji po radioterapii

Radioterapia	Remisja całkowita	Remisja częściowa	Brak remisji
wznowa miejscowa (łącznie)	8	2	4
przerzuty do węzłów chłonnych	8	7	3
przerzuty <i>in transit</i>	–	1	–
Ogółem	16 (48,5 proc.)	10 (30,3 proc.)	7 (21,2 proc.)

Tabela 3. Przeżycia 5-letnie a kwalifikacja do radioterapii

Radioterapia	Liczba chorych	Odsetek przeżyć 5-letnich ogółem	Średni czas przeżycia od zakończenia radioterapii (w msc)
wznowa miejscowa:	14	10 (71,4 proc.)	42,0
przerzuty do węzłów chłonnych:	18	5 (27,8 proc.)	21,6
przerzuty <i>in transit</i> :	1	0	2,5
przerzuty do mózgu:	5	0	4,6
uzupełniająco:			
– po usunięciu meta	14	6 (42,9 proc.)	31,6
– po usunięciu ogniska pierwotnego	5	2 (40,0 proc.)	31,4
Łącznie (bezobjawowo):	57	23 (40,4 proc.) 19 (33,3 proc.)*	
Powtórne leczenie napromienianiem:	4	2**	35 (1,10,60,69)
* dwóch chorych leczonych chirurgicznie z powodu wznowy po radioterapii, dwóch chorych leczonych powtórnie radioterapią			
** dwóch chorych przeżyło 5 lat, leczonych radioterapią z powodu a/ wznowy miejscowej, b/ uzupełniająco po usunięciu przerzutów do węzłów chłonnych			

Energję dobierano w zależności od umiejscowienia i wielkości zmian.

Wyznaczano od jednego do czterech pól wlotowych w zależności od rozległości guza i planowanego obszaru do napromieniania.

U 4 chorych napromieniano zmiany nowotworowe dwukrotnie z powodu kolejnej wznowy lub przerzutów.

Obserwację chorych zakończono 31.12.1997 roku.

WYNIKI

23 chorych, tj. (40,4 proc.) przeżyło 5 lat ogółem, w tym 19 chorych (33,3 proc.) bez objawów choroby. W grupie 4 chorych z nawrotem choroby obserwowanym w ciągu 5 lat w dwóch przypadkach usunięto chirurgicznie kolejną wznowę, w dwóch pozostałych zmiany leczono powtórnie napromienianiem.

W omawianej grupie 57 chorych leczonych napromienianiem oceniono remisję miejscową w 33 przypadkach (Tab. 2.).

Uzyskano całkowitą remisję guza u 16 chorych, częściową remisję u 10 chorych i brak remisji u 7 chorych. W pierwszej

grupie chorych 5 lat ogółem przeżyło 12/16 chorych (75,0 proc.), przy braku remisji całkowitej tylko 2/17 chorych (11,8 proc.).

W tabeli 3. przedstawiono odsetki przeżyć 5-letnich w zależności od przyczyny kwalifikacji do radioterapii. W grupie 14 chorych, u których napromieniano wznowę miejscową 5 lat przeżyło 10, tj. 71,4 proc., znacznie mniejszy odsetek przeżyć 5-letnich uzyskano w grupie chorych leczonych z powodu przerzutów do locoregionalnych węzłów chłonnych – 27,8 proc. Dwa chorych przeżyło 5 lat pomimo powtórne-go napromieniania guza.

Nieco wyższy odsetek przeżyć 5-letnich uzyskano w grupie chorych w wieku powyżej 47,7 lat (44,0 proc.) niż w grupie chorych młodszych (37,5 proc.). Więcej chorych przeżyło 5 lat w przypadku braku zajęcia węzłów chłonnych w momencie rozpoznania i leczenia ogniska pierwotnego (44,4 proc.) niż przy potwierdzonych histologicznie przerzutach (33,3 proc.). Analizę innych cech klinicznych przedstawiono w tabeli 4.

Nie dokonano oceny statystycznej ze względu na wielkość grupy badanej.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Od połowy lat 70. w napromienianiu czerniaka stosuje się często wysokie dawki frakcyjne, sięgające od 4,0 do 9,0 Gy, 1-2 razy w tygodniu, do dawki łącznej 36-48 Gy [2, 14-16]. Ze względu na to, że leczeniem z wyboru pozostaje zabieg chirurgiczny istnieją przede wszystkim doniesienia dotyczące radioterapii paliatywnej. Do radioterapii kwalifikowani są chorzy z bardzo zaawansowanym czerniakiem, często z licznymi przerzutami, co utrudnia kontrolowane badania kliniczne porównujące wyniki leczenia napromienianiem z wynikami uzyskiwanymi leczeniem chirurgicznym. Uniemożliwia to również ustalenie najbardziej skutecznej wielkości dawki frakcyjnej oraz przewidzenie wielkości dawki całkowitej koniecznej dla uzyskania remisji. W prawie wszystkich badaniach grupy chorych są niewielkie, umiejscowienie ogniska pierwotnego i przerzutów zróżnicowane, okres obserwacji krótki ze względu na krótszy okres przeżycia tych chorych, a kryteria odpowiedzi uwzględniały raczej efekt paliacji niż wyleczenia.

Habermalz [17] podsumował wyniki wielu badań. Uzyskano 38 proc. (85/221) całkowitych remisji po napromienianiu przerzutów do skóry, tkanki podskórnej i do węzłów chłonnych. Odsetek remisji zależał od wielkości dawki frakcyjnej a nie od wielkości dawki całkowitej. Różnice te uwidoczniły się zwłaszcza po uwzględnieniu remisji częściowej – całkowitą odpowiedź na napromienianie uzyskano w 54 proc. przypadków (59/110) przy dawce frakcyjnej niższej niż 4 Gy oraz w 83 proc. (92/111) przy dawce większej lub równej 4 Gy. Wpływ na taki wynik badań miały niewątpliwie odmienne umiejscowienia guza (duże guzy były częściej napromieniane niższymi dawkami frakcyjnymi), różne dawki całkowite (wiele guzów było napromienianych zbyt niską dawką całkowitą przy konwencjonalnej frakcjonacji (zwykle 20 x 2,5 Gy) oraz krótkie okresy obserwacji i niewielkie liczby porównywalnych przypadków.

Nie wszystkie doniesienia potwierdziły większą skuteczność terapeutyczną wysokiej dawki frakcyjnej. Konefal i współpracownicy, którzy badali wpływ napromieniania przerzutów do kości i mózgu nie stwierdzili różnicy w okresach remisji pomiędzy dawkami w zakresie od 2 Gy do 6 Gy [18]. Ziegler i Cooper wysunęli podobne wnioski napromienianiem przerzutów do mózgu schematem 10 frakcji po 3 Gy lub 6 frakcji po 5 Gy [19]. Katz nie stwierdził różnicy po napromienianiu ogniska czerniaka 6 frakcjami po 6 Gy i 10 frakcjami po 3 Gy [20].

W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym Sause i wsp. (1991) stosując 20 frakcji po 2,5 Gy w napromienianiu przerzutów czerniaka złośliwego uzyskali 60 proc. remisji [21]. Podobne rezultaty uzyskano w wielu badaniach retrospektywnych [22].

Duże retrospektywne badania przeprowadził Overgaard i wsp. [23]. Opisał wyniki ra-

dioterapii ponad 100 chorych z przerzutami do skóry lub węzłów chłonnych. W 49 proc. przypadków uzyskano całkowitą remisję zmian, w 43 proc. trwałą remisję powyżej 5 lat. Uzyskanie remisji całkowitej było niezależne od wielkości dawki całkowitej oraz od wysokości dawki frakcyjnej w 38 przypadkach, gdy dawka ta była niższa od 3 Gy. W tej grupie badanej dawka całkowita była jednak niższa niż stosowana zwykle w radioterapii nowotworów. Najważniejszym wnioskiem płynącym z badań Overgaard jest wniosek o dużej promieniowrażliwości czerniaka. Ponadto u chorych, u których uzyskano całkowitą remisję, prawdopodobieństwo wieloletniej „kontroli miejscowej” i wydłużenie życia znacznie wzrosło. Z tego powodu radioterapia wg Overgaard i wsp. może być leczeniem z wyboru przerzutów czerniaka do skóry i do węzłów chłonnych.

W innym doniesieniu potwierdzono wysoki odsetek remisji i przeżyć wieloletnich po radioterapii [24]. Do napromieniania zakwalifikowano 27 chorych ze wznową miejscową lub z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Stosowano wysokie dawki frakcyjne (6 Gy) dwa razy w tygodniu do dawki łącznej 36 Gy lub 48 Gy. Tylko w 5 przypadkach na 30 nie uzyskano remisji napromienianych zmian, całkowitą remisję uzyskano w 14 przypadkach (46,7 proc.), częściej w przypadku wznowy miejscowej (63,6 proc.) niż w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych (50,0 proc.). Pięć lat przeżyło 11 z 27 chorych, w tym 9 bezobjawowo.

Opisano jedno randomizowane prospektywne badanie (RTOG 83-05), w którym porównano wysokie dawki frakcyjne (4 x 8,0 Gy w ciągu 21 dni) z konwencjonalną frakcją (20 x 2,5 Gy w ciągu 26 dni) w leczeniu zmian *in transit* [25]. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w odpowiedzi na napromienianie (60 proc. vs 57 proc.). Z tego powodu zaleca się przy doborze dawki frakcyjnej wziąć pod uwagę tolerancję tkanek zdrowych. Wysokie dawki frakcyjne byłyby przeciwwskazane w radioterapii guzów umiejscowionych w tkankach o niewielkiej tolerancji, przykładowo w układzie nerwowym lub tkankach miękkich.

W wielu ośrodkach niemieckich jako napromienianie konwencjonalne stosuje się dawki frakcyjne 1,8 Gy do dawki łącznej 54 Gy [26].

W badanym przez nas materiale zwraca uwagę duża heterogenność przyczyn kwalifikacji chorych do leczenia napromienianiem. Wynikało to z pewnością z braku ustalonych zasad kwalifikacji do radioterapii chorych na czerniaka złośliwego. Pomimo leczenia z założeniem paliatywnym 5 lat w badanym materiale przeżyło 40,4 proc. chorych, więcej w przypadku leczenia z powodu wznowy miejscowej (71,4 proc.) niż w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych locoregionalnych (27,8 proc.). Napromienianie uzupełniające w grupie chorych, u których usunięto czerniaka prawdopodobnie nie wpłynęło na

Tabela 4. Porównanie odsetków przeżyć 5-letnich w zależności od wybranych czynników

Czynnik	n =	Przeżycie			
		< 5 lat n = proc.		> 5 lat n = proc.	
Wiek:					
< 47,7 lat	32	20	52,5	12	37,5
> 47,7 lat	25	14	56,0	11	44,0
Zaawansowanie (Clark):					
I	2	1		1	
II	3	1		2	
III	22	14	63,6	8	36,4
IV	23	15	65,2	8	34,8
V	7	3	42,9	4	57,1
Zajęcie węzłów chłonnych (III st.):					
TAK	21	14	66,7	7	33,3
NIE	36	20	55,6	16	44,4
Lokalizacja:					
Głowa i szyja	12	9	75,0	3	25,0
Tułów	4	4	100,0	0	
Kończyny górne	17	9	52,9	8	47,1
Kończyny dolne	24	12	50,0	12	50,0
Remisja całkowita zmiany pierwotnej:					
TAK	16	4	25,0	12	75,0
NIE	17	15	88,2	2	11,8
Ogółem	57	34	59,6	23	40,4

wzrost wyleczeń, jednak brak grupy kontrolnej pozwala jedynie na przypuszczenia oparte na doniesieniach innych autorów.

Uzyskanie remisji całkowitej ocenianej w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii pozwoliło na zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia 5 lat przez część chorych.

W świetle uzyskanych wyników oraz doniesień innych autorów nie można kwalifikować nadal czerniaka jako nowotworu promienioopornego. Dalszy postęp w radioterapii czerniaka będzie związany z wprowadzeniem promieniowania o wysokim LET, w skojarzeniu z hipertermią oraz ze stosowaniem w rutynowej praktyce lekarskiej testów promieniowrażliwości.

Proponowane wskazania do stosowania radioterapii w leczeniu czerniaka przedstawiono w tabeli 5.

WNIOSKI

- ▶ Paliatywna radioterapia umożliwia przeżycie 5-letnie części chorych.
- ▶ Nie ma wskazań do uznania czerniaka złośliwego za nowotwór promieniooporny.
- ▶ Uzyskanie całkowitej remisji zmian leczonych napromienianiem pozwala na istotny wzrost odsetka przeżyć 5-letnich.

PIŚMIENNICTWO

1. Simpson F. E.: *Radium in skin diseases*. *Jama* 1913; 61: 80-83.
2. Coley W. B., Hoquet J. P.: *Metastatic cancer, with a report of 91 patients*. *Ann. Surg.* 1916; 64: 206-241.
3. Owen A. K.: *A case of melanosarcoma treated with roentgen rays*. *Am. J. Roentgen.* 1924; 11: 335-336.

4. Miescher G.: *Zur Frage der Strahlenresistenz der Melanome*. *Schweiz. Med. Wochenschrift* 1926; 788-812.
5. Evans W. A., Leucutia T.: *The treatment of metastatic tumors of the skin: Pigmented moles and melanomas*. *Am. J. Roentgen.* 1931; 26: 236-259.
6. Anderson H. F., Simpson C. A.: *Pigmented moles and their treatment*. *Am. J. Roentgen.* 1935; 33: 54-58.
7. Pack G. T., Scharnagel I. M.: *The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman*. *Cancer* 1951; 4: 324.
8. Hellriegel W.: *Radiation therapy of primary and metastatic melanoma*. *Ann. Ny. Acad. Sci.* 1963; 100: 131.
9. Barranco S. C., Romsdahl M. M., Humprey R. M.: *The radiation response of human malignant cells grown in vitro*. *Cancer Res.* 1971; 31: 830.
10. Dewey D. L.: *The radiosensitivity of melanoma cells in culture*. *Br. J. Radiol.* 1971; 44: 816-817.
11. Rofstad E. K.: *Radiation Biology of malignant melanoma*. Review article. *Acta Radiol. Oncol.* 1986; 25: 1-10.
12. Widel M.: *Eksperymentalne i kliniczne aspekty radiobiologii czerniaka złośliwego*. *Nowotwory* 1996; 46: 742-760.
13. Skowronek J., Matecka-Nowak M., Nowakowska E., O'Shea A., Kubaszewska M.: *The role of radiotherapy in the treatment of malignant melanoma*. *Rep. Pract. Oncol. Radioth.* 1998; 1: 3-7.
14. Adam J. S., Habeshow T., Kirk J.: *Response rate of malignant melanoma to large fraction irradiation*. *Br. J. Radiol.* 1982; 55: 605-607.
15. Strauss A., Dritschild A., Nathanson L. i wsp.: *Radiation Therapy of Malignant Melanomas: An Evaluation of Clinically Used Fractionation Schemes*. *Cancer* 1981; 47: 1262-1266.
16. Skowronek J., Mackiewicz A., Żygulska-Mach H. (red): *Czerniak złośliwy*. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Termedia Poznań 1998.
17. Habermalz H. J.: *Irradiation of malignant melanoma: experience in the past and present*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 131-133.
18. Konefal J. B., Emami B., Pilepich M. V.:

Tabela 5. Zastosowanie radioterapii w leczeniu czerniaka – proponowane wskazania

1. dyskwalifikacja chorego do zabiegu chirurgicznego,
2. brak zgody chorego na zabieg,
3. uzupełniająco w przypadku wątpliwej radykalności zabiegu,
4. w przypadku wznowy miejscowej, przerzutów do węzłów chłonnych, pojedynczych przerzutów do skóry, kości, tkanki podskórnej oraz (rzadko) pojedynczych niewielkich przerzutów do narządów wewnętrznych,
5. po usunięciu przerzutu do mózgu, paliatywnie w wybranych przypadkach niewielkich (do 2 cm) przerzutów do mózgu,
6. paliatywnie p-bólowo przy przerzutach do kości, rdzenia kręgowego, naciekaniu nerwów, w celu zahamowania krwawienia, sączenia z guza,
7. w wybranych mało zaawansowanych przypadkach czerniaków gałki ocznej alternatywnie do zabiegu chirurgicznego (brachyterapia),
8. uzupełniająco po enukleacji gałki ocznej w przypadku naciekania nerwu wzrokowego, twardówki, spojówki.

Proponowane dawki:

- a) skóra, tkanka tłuszczowa, węzły chłonne, kości, uzupełniająco nałożę: dawka frakcyjna 6 Gy, 2 x w tygodniu, do 36-48 Gy,
- b) tkanki o niskiej tolerancji (niski wskaźnik alfa/beta) – układ nerwowy, narządy mięsne: dawka frakcyjna 2 – 3 Gy, 4 – 5 x w tygodniu do 36 – 50 Gy.

Proponowana energia: w zależności od lokalizacji zmiany

za: J. Skowronek, A. Mackiewicz, H. Żygulska-Mach (red.): *Czerniak złośliwy. Podręcznik dla lekarzy i studentów*, Termedia Poznań, 1998.

Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. Cancer 1988; 61: 243-246.

19. Ziegler J. C., Cooper J. S.: *Brain metastases*

from malignant melanoma: conventional vs. high-dose-per-fraction radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1986; 12: 1839-1842.

20. Katz H. R.: *The results of different fractionation*

schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981; 7: 907.

21. Sause W. T., Cooper J. S., Rush S. i wsp.: *Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991; 20: 429-432.

22. Trott K. R.: *The Fractionation Sensitivity of Malignant Melanomas.* w: Beck-Bornholdt HP: *Current Topics In Clinical Radiobiology of Tumors.* Springer-Verlag 1993; 75-85.

23. Overgaard J., Overgaard M., Vejby Hansen P. i wsp.: *Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma.* Radiother. Oncol. 1986; 5: 183-192.

24. Skowronek J., Cerkaska-Głuszak B., Matecka-Nowak M.: *Wyniki paliatywnej radioterapii czerniaka złośliwego.* Nowiny Lekarskie 1996; 66: 25-31.

25. Tong D., Gillick L., Hendrickson F. R.: *The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG.* Cancer 1982; 50: 983.

26. Sack H.: *Strahlentherapie des malignen Melanoms.* Der Oncologe 1996; 2: 473-475.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Janusz Skowronek**
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań