

# Czerniak skóry w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej. Opis przypadku

Skin melanoma associated with chronic lymphocytic leukaemia. Case report

Michał Sobjanek<sup>1</sup>, Aneta Szczerkowaka-Dobosz<sup>1</sup>, Andrzej Mital<sup>2</sup>, Rafał Pęksa<sup>3</sup>, Jacek Toboła<sup>1</sup>, Adam Włodarkiewicz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Hellmann

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Zakładu: dr hab. n. med. Kazimierz Jaśkiewicz

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Włodarkiewicz

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 1: 38–42

## Streszczenie

Przewlekła białaczka limfatyczna (ang. *chronic lymphocytic leukaemia* – CLL) jest schorzeniem limfoproliferacyjnym, zaliczanym do chłoniaków nieziarnicznych o mniejszej złośliwości. Stanowi 25% wszystkich białaczek. Dane z piśmiennictwa wskazują na znamienne większe ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych u chorych z chłoniakami nieziarnicznymi, w tym czerniaka i nowotworów niemelanocytowych skóry. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 61-letniego pacjenta z czerniakiem skóry z przerzutami odległymi, rozpoznanym 3 lata po zdiagnozowaniu CLL.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniaki nieziarnicze, czerniak, nowotwory nieczerniakowe skóry, epidemiologia.

## Abstract

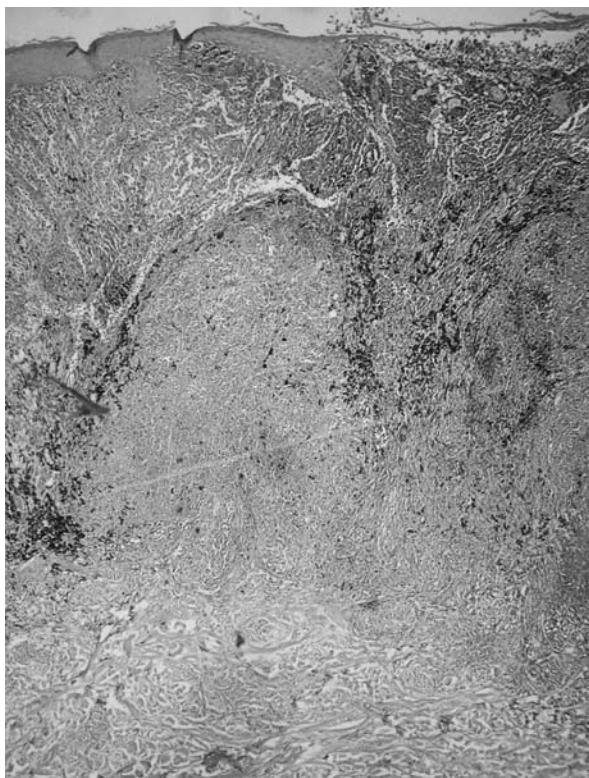
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is a low grade lymphoproliferative disorder that represents 25% of all leukaemias. Many investigations have confirmed the association between non-Hodgkin lymphoma (NHL) and secondary neoplasms, including melanoma malignum and non-melanoma skin cancer. We report a 61-year-old patient with metastatic melanoma that appeared 3 years after diagnosis of CLL.

**Key words:** chronic lymphocytic leukaemia, non-Hodgkin lymphoma, melanoma, non-melanoma skin cancer, epidemiology.

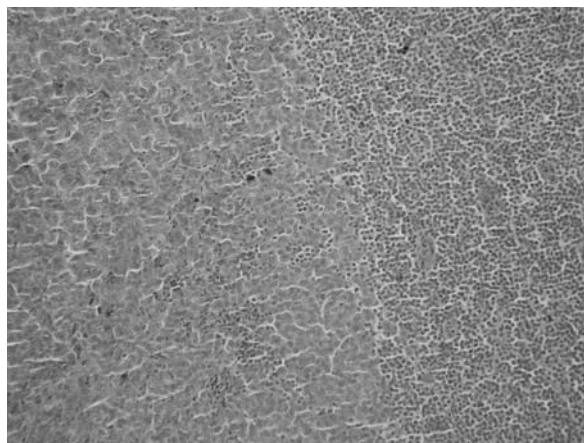
Przewlekła białaczka limfatyczna (ang. *chronic lymphocytic leukaemia* – CLL) jest schorzeniem limfoproliferacyjnym, należącym do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodgkin lymphoma* – NHL) o mniejszej złośliwości. Stanowi ok. 25% białaczek występujących w populacji europejskiej, jest także jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów. Istotą CLL jest klonalny rozrost limfocytów B, w przebiegu którego dochodzi do upośledzenia zarówno humoralnej, jak i komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Może występować w każdym wieku, jednak wyraźny wzrost zachorowań obserwuje się po 40. roku życia. Występowanie CLL u osób po 70. roku życia ocenia się na 50 przypadków na 100 tys. osób w ciągu roku [1–3]. Co roku odnotowuje się 4–5-procentowy wzrost liczby za-

chorowań na NHL, którego nie można wytłumaczyć częstszym występowaniem nabytych niedoborów odporności (AIDS), immunosupresji jatrogennej czy wprowadzeniem do praktyki klinicznej coraz doskonalszych instrumentów diagnostycznych [2, 4]. Chorzy z CLL/NHL mają wyższe niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju innych nowotworów, takich jak rak płuca, sutka, pęcherza moczowego, tarczycy, trzustki, nerki, ośrodkowego układu nerwowego, chłoniaków Hodgkina. W tej grupie pacjentów notuje się także większą częstość zachorowań na nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. *non-melanotic skin carcinoma* – NMSC) i czerniaka skóry (ang. *cutaneous melanoma* – CM). Obserwacje kliniczne wskazują, że CLL wpływa w istotny sposób na przebieg i rokowanie nowotworów skóry [4–9].

**Adres do korespondencji:** lek. med. Michał Sobjanek, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, e-mail: sobjanek@wp.pl



**Ryc. 1.** Obraz mikroskopowy ogniska pierwotnego czerniaka skóry (Clark IV). Guz będący w fazie wzrostu wertykalnego, naciekający całą warstwę siateczkową skóry



**Ryc. 2.** Przerzut czerniaka do zmienionego w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej węzła chłonnego pachowego. Lewa strona obrazu – naciek czerniaka zbudowany z epielioidnych komórek z prominentnymi jąderkami i obecnością złogów melaniny; prawa strona obrazu – struktura węzła chłonnego jest zatarta przez jednostajny naciek z drobnych limfocytów w przebiegu CLL

Autorzy prezentują przypadek chorego na przewlekłą białaczkę limfatyczną, u którego po 3 latach choroby rozwinął się czerniak skóry o niekorzystnym przebiegu.

### Opis przypadku

Mężczyznę, lat 61 (II fototyp skóry wg Fitzpatricka), skierowano w marcu 2003 r. do Poradni Hematologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku w celu diagnostyki podwyższonej leukocytozy (WBC – 34 G/l, Hb – 16,1, PLT – 231 G/l), z przewagą limfocytów w rozmazie mikroskopowym. Na podstawie obrazu krwi obwodowej, immunofenotypizacji krwi i szpiku, badania trepanobiopsatu szpiku rozpoznano przewlekłą białaczkę limfocytową, B-komórkową w stopniu zaawansowania Rai I. Wywiad rodzinny w kierunku NHL i innych nowotworów był negatywny.

Po 2 latach obserwacji z powodu progresji choroby, objawiającej się wzrostem limfocytozy oraz masywną limfadenopatią, włączono leczenie cytostatyczne. Podano 3 kursy chemioterapii wg schematu FC (fludarabina, cyklofosfamid). Terapia powikłana była hemolizą o podłożu autoimmunologicznym, ze spadkiem stężenia hemoglobiny do 4 g/dl. Zastosowano immunoglobuliny, winkrystynę, metyloprednizonon i cyklofosfamid, uzyskując poprawę parametrów układu czerwionokrwińkowego. Wo-

bec utrzymującego się dodatniego odczynu Coombsa i cech przewlekłej hemolizy, zdecydowano o kontynuacji leczenia immunosupresyjnego za pomocą małych dawek glikokortykosteroidów oraz cyklosporyny A. Leczenie to prowadzono przez 8 mies. Po półrocznej przerwie w terapii immunosupresyjnej ponownie doszło do pojawienia się jawnej klinicznie hemolizy, jednak bez cech progresji choroby podstawowej. Powrócono do terapii cyklosporyną A, uzyskując zahamowanie hemolizy.

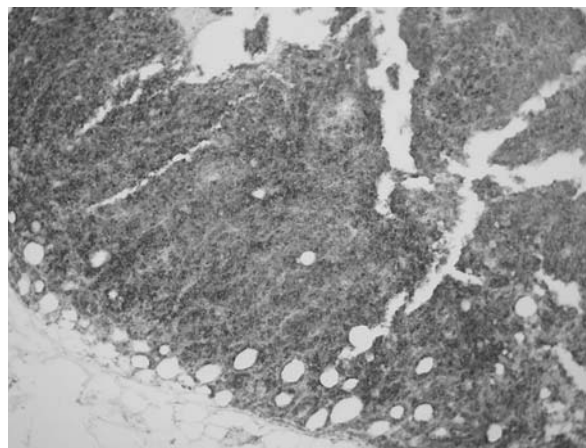
W czerwcu 2006 r., w Klinice Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, wycięto zmianę barwnikową skóry pleców, klinicznie budzącą podejrzenie czerniaka. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano czerniaka skóry o głębokości nacieku IV wg Clarka (ryc. 1). Jednocześnie usunięto węzły chłonne pachowe. W jednym z węzłów chłonnych, białaczkowo zmienionych, stwierdzono komórki czerniaka (ryc. 2). W morfologii krwi obwodowej nie obserwowano wzrostu limfocytozy, ale w badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych wykazano progresję zmian węzłowych. Wobec braku możliwości jednoznacznego różnicowania charakteru powiększonych węzłów chłonnych (przerzuty czerniaka, CLL) nie podjęto leczenia onkologicznego czerniaka.

W styczniu 2007 r. z powodu progresji, przejawiającej się limfadenopatią, pogorszeniem parametrów morfologii oraz naciekiem szpiku komórkami układu chłonnego, zdecydowano o podaniu 1 cyklu chemioterapii – fludarabiny doustnie. Nie spowodowało to poprawy klinicznej, pojawiły się cechy hemolizy, co wymagało ponownego zwiększenia dawki cyklosporyny.

W marcu 2007 r. w obrębie tkanki podskórnej klatki piersiowej, pleców i powłok brzusznych pojawiły się liczne



**Ryc. 3.** Liczne, podskórnio umiejscowione, przesuwalne, pokryte niezmienną skórą guzki o średnicy do 1 cm w obrębie powłok klatki piersiowej i brzucha. Przerzuty czerniaka do węzłów chłonnych tkanki podskórnej



**Ryc. 4.** Przerzut czerniaka do węzła chłonno tkanki podskórnej. Odczyn immunohistochemiczny Melan A

spoisłe, przesuwalne guzki o średnicy ok. 1 cm, pokryte niezmienną skórą (ryc. 3.). Wycięty w całości guzek z okolicy brzucha histopatologicznie opisano jako węzeł chłonny tkanki podskórnej z przerzutami czerniaka (ryc. 4.). Odstąpiono od dalszej terapii CLL. Stosowano wyłącznie leczenie substytucyjne i paliatywne. W kwietniu 2007 r. chory zmarł.

### Omówienie

Dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują na wyższą w stosunku do populacji ogólnej liczbę zachorowań na nowotwory u chorych z chłoniakami nieziarniczymi. Opisano współistnienie NHL z rakiem wargi, języka, trzustki, pęcherza moczowego, tarczycy i mięsakami tkanek miękkich, rakiem płuca, sutka, trzustki, nerki, nowotworami ośrodkowego układu nerwowego, ziarnicą złośliwą [5–9]. Obserwacje kliniczne wskazują, że u chorych z NHL odnotowuje się znamienne wyższe ryzyko zachorowania na nowotwory niemelanocytowe i czerniaka skóry [1, 9, 10]. Względne ryzyko zachorowania na czerniaka chorych z NHL mieści się w granicach od 3,1 w materiale Adamiego i wsp. [1] do 10,5 w analizach Berga [11] (tab. 1). Badania wskazują ponadto, że ryzyko powstania CM u chorych z NHL jest wyższe u mężczyzn i rośnie wraz z ich wiekiem.

Obserwacje wskazują także, że u pacjentów z czerniakiem skóry istnieje wyższe ryzyko rozwoju NHL. W badaniach Riouiego i wsp. chłoniaki nieziarnicze stanowiły najczęstsze choroby rozrostowe w analizowanej populacji z rozpoznaniem czerniaka skóry. Dane epidemiologiczne pokazują podobny stały wzrost liczby zachorowań na NHL/CLL i CM, co w powiązaniu ze statystycznie częstszym współwystępowaniem tych nowotworów może sugerować wspólne drogi patogenetyczne tych chorób [10]. Współczesne hipotezy koncentrują się wokół wpływu promieniowania UV oraz immunosupresji. Pozytywną korelację między promieniowaniem UV a ryzykiem rozwoju chłoniaków nieziarniczych wykazano w kilku badaniach. Adami i wsp. [12] stwierdzili wyższą liczbę zachorowań na NHL w południowych rejonach Szwecji w porównaniu z liczbą w mniej nasłonecznionej północy kraju. Podobne wyniki otrzymał Bentham i wsp. [13], porównując występowanie NHL w Anglii i Walii.

Udział promieniowania UV w patogenezie CM i NMSC jest obecnie niepodważalny. W wyniku przewlekłej ekspozycji na UV dochodzi w skórze do nakładania się 2 zjawisk – uszkodzenia i mutacji komórkowego DNA (zwłaszcza w obrębie antygenogenu p53) oraz immunosupresji. Mechanizm immunosupresyjnego działania promieniowania UV nie jest w pełni poznany, chociaż wiadomo, że upośledza ono czynność komórek Langerhansa oraz wpływa pobudzająco na limfocyty T-supresorowe [14]. Przewlekła immunosupresja jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka rozwoju NHL, CM oraz NMSC. Wzrost liczby zachorowań na CM obserwuje się u chorych na chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze, po przeszczepach narządów, poddanych przewlekłej immunosupresji oraz u osób z wrodzonymi lub nabytymi niedoborami odporności [15]. Defekt humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu CLL warunkuje najprawdopodobniej upośledzenie odpowiedzi przeciwnowotworowej. W przebiegu CLL dochodzi bowiem do zwiększenia liczby

limfocytów B, z równoczesnym upośledzeniem ich funkcji. Na powierzchni komórek obserwuje się zaburzenie ekspresji receptora CD40, którego związanie z ligandem CD154 obecnym na pobudzonych limfocytach Th jest niezbędne do produkcji immunoglobulin. U chorych z chłoniakami wykazano przetrwałą aktywność limfocytów T-supresorowych, odpowiedzialnych za regulację odpowiedzi immunologicznej [2, 3]. Podobne obserwacje dotyczą pacjentów z czerniakiem, u których pod wpływem skutecznego leczenia opisana aktywność zniknęła [16].

Chemioterapia stosowana w leczeniu chłoniaków niezrębnych jest niewątpliwym czynnikiem zwiększającym ryzyko powstania nowotworów wtórnych. Leki alkilujące – chlorambucyl i cyklofosfamid – wpływają na wzrost ryzyka ostrej białaczki szpikowej. Istnieją doniesienia o wzroście liczby zachorowań na nowotwory skóry oraz agresywniejszym ich przebiegu podczas leczenia analogiem puryn – fludarabiną [14]. Fludarabina wywołuje limfopenię, wpływając głównie na zaburzenie funkcji limfocytów T, kluczowych komórek w procesie odpowiedzi przeciwnowotworowej w skórze. Znane jest ryzyko transformacji nowotworowej w trakcie terapii cyklosporyną A. Mechanizm działania tego leku polega na hamującym wpływie na limfocyty T, zmniejszeniu wytwarzania cytokin (IL-1, IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$ ), upośledzeniu funkcji komórek Langerhansa oraz zmniejszeniu liczby limfocytów T w skórze [17–19].

W prowokacji powstania czerniaka skóry u opisywanego chorego nie można wykluczyć wpływu zarówno przewlekłego promieniowania UV, jak i chemioterapii stosowanej w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej. Mimo że chory negował nadmierne korzystanie z naturalnych i sztucznych źródeł światła UV oraz incydenty oparzeń

pośłonecznych, jego typ skóry (II fototyp skóry wg Fitzpatricka) stanowił czynnik ryzyka CM, zwiększony stosowaną terapią (cyklofosfamid, fludarabina i cyklosporyna A).

Niektórzy autorzy wskazują na rolę czynników genetycznych w etiopatogenezie czerniaka i NHL. W sporadycznie i rodzinnie występującym czerniaku oraz w wielu białaczkach i chłoniakach opisano mutacje genu CDNK2 zlokalizowanego na chromosomie 9p21 [20–22]. W badaniach molekularnych wykazano, że u niektórych chorych z CLL dochodzi do inaktywacji genu supresji nowotworów p53, którego produkt odgrywa rolę w przypadku uszkodzenia DNA, indukując eliminację zmutowanej komórki na drodze apoptozy [2].

Współistnienie raków skóry z NHL/CLL wpływa w istotny sposób na ich przebieg choroby oraz rokowanie. Kaplan i wsp. [23] zwracają uwagę na agresywniejszy przebieg NMSC oraz wyższe odsetki wznów miejscowych, przerzutów odległych oraz zgonów. Mehrany i wsp. [24] oceniając wyniki leczenia raka podstawnokomórkowego za pomocą chirurgii mikrograficznej Mohsa u pacjentów z CLL, wykazali wznowy miejscowe u 22% chorych, tj. aż 14 razy częściej niż w grupie kontrolnej. Miejscowe zaawansowanie oraz podtypy histopatologiczne w obu grupach nie wykazały różnic. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w innym doniesieniu [25]. Nieliczne prace dotyczą związku poszczególnych typów histologicznych czerniaka u chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną. Ich wyniki wskazują, że czerniak skóry towarzyszący NHL charakteryzuje się większą grubością nacieku oraz gorszym rokowaniem [26].

Przedstawiony przypadek pacjenta z przewlekłą białaczką limfatyczną, u którego rozwinął się czerniak skóry z przerzutami do powłok brzusznych, potwierdza obserwa-

**Tab. 1.** Ryzyko względne (RR) wystąpienia CM i NMSC po rozpoznaniu NHL oraz RR wystąpienia NHL po rozpoznaniu CM i NMSC, wyniki badań kohortowych

Badanie	RR dla CM po rozpoznaniu NHL	RR dla NMSC po rozpoznaniu NHL	RR dla NHL po rozpoznaniu CM	RR dla NHL po rozpoznaniu NMSC
Adami i wsp. [1]	2,4 (3,1 dla CLL)	5,5 (8,6 dla CLL) dla SCC	1,4	2,0
Mc Kenna i wsp. [10]	2,3 dla CLL 2,1 dla NHL	nie badano	2,3 dla CLL 1,5 dla NHL	nie badano
Hall i wsp. [27]	1,7	4,8 dla SCC	1,3	1,8 dla SCC
Levi i wsp. [28]	nie badano	7,0 dla SCC 3,6 dla BCC	2,0	2,6 dla SCC 1,9 dla BCC
Goggins i wsp. [29]	1,75	nie badano	1,42	nie badano
Mellemgaarg i wsp. [5]	3,0 dla mężczyzn 3,4 dla kobiet dla CLL	4,7 dla mężczyzn 2,4 dla kobiet	nie badano	nie badano
Greene i wsp. [9]	6,7 dla CLL	nie badano	nie badano	nie badano
Manusow i wsp. [8]	nie badano	8,1	nie badano	nie badano
Swerdlow i wsp. [30]	nie badano	nie badano	1,82 dla CLL	nie badano

SCC – rak kolczystokomórkowy skóry (ang. squamous cell carcinoma)

BCC – rak podstawnokomórkowy skóry (ang. basal cell carcinoma)

cje dotyczące zwiększonego ryzyka transformacji nowotworowej u chorych z chłoniakami nieziarniczymi, wskazuje także na konieczność profilaktyki przeciw nowotworom skóry u każdego z rozpoznanyim NHL, polegającej na edukacji, samokontroli, stosowaniu fotoprotekcji i okresowej kontroli dermatologicznej [9, 17].

#### Piśmiennictwo

- Adami J, Frisch M, Yuen J, et al. Evidence of an association between non-Hodgkin lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995; 310: 1491-5.
- Hołowicki J. Choroby układu limfocytowego. W: Interna. Januszewicz W, Kokot F (red). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 778-885.
- Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 223-34.
- Brennan P, Coates B, Armstrong B, et al. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer* 2000; 82: 1344-7.
- Mellemgaard A, Geisler CH, Strom HH. Risk of kidney cancer and other secundo solid malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1994; 53: 218-22.
- Kyasa MJ, Hazlett L, Parrish RS, et al. Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) have markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 507-13.
- Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1422-7.
- Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA* 1975; 232: 267-9.
- Hu S, Federman DG, Ma F, Kirsner RS. Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma: examining the link. *Dermatol Surg* 2005; 31: 76-82.
- McKenna DB, Stockton D, Brewster DH, Doherty VR. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer* 2003; 88: 74-8.
- Berg JW. The incidence of multiple primary cancers. Development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias and myeloma. *J Natl Cancer* 1967; 38: 741-52.
- Adami J, Grindley G, Nyren O, et al. Sunlight and non-Hodgkin lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 80: 641-5.
- Bentham G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 1996; 312: 1128-31.
- Majewski S. Układ odpornościowy skóry. *Alergia* 2003; 3: 45-8.
- McKenna DB, Doherty VR, McLaren KM, Hunter JA. Malignant melanoma and lymphoproliferative malignancy: is there a shared aetiology. *Br J Dermatol* 2000; 143: 171-3.
- Werkmeister J, McCarthy, Hersey P. Suppressor cell activity in melanoma patients. I. Relation to tumour growth and immunoglobulin levels in vivo. *Int J Cancer* 1981; 28: 1-9.
- Otley CC. Non-Hodgkin lymphoma and skin cancer: a dangerous combination. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 231-6.
- Wiernik PH. Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 215-23.
- Rashid K, Ng R, Mastan A, et al. Accelerated growth of skin carcinoma following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1051-5.
- Healy E, Sikkink S, Rees JL. Infrequent mutations of p16INK4 in sporadic melanoma. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 318-21.
- Ogawa S, Hirano N, Sato N, et al. Homozygous loss of the cyclin-dependent kinase 4-inhibitor (p16) in human leukaemias. *Blood* 1994; 84: 2431-5.
- Riou JP, Ariyan S, Brandow KR, Fielding LP. The association between melanoma, lymphoma, and other primary neoplasms. *Arch Surg* 1995; 130: 1056-61.
- Kaplan AL, Cook JL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Skinmed* 2005; 4: 300-4.
- Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, et al. High recurrence rates of basal cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 985-8.
- Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, et al. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg* 2005; 31: 38-42.
- Tucker MA, Misfeldt D, Coleman CN, et al. Cutaneous malignant melanoma after Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 37-41.
- Hall P, Rosendahl I, Mattsson A, Einhorn S. Non-Hodgkin's lymphoma and skin malignancies-shared etiology? *Int J Cancer* 1995; 62: 519-22.
- Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukemias and skin cancers. *Br J Cancer* 1996; 74: 1847-50.
- Goggins WB, Finkelstein DM, Tsao H. Evidence for an association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 874-80.
- Swerdlow AJ, Storm HH, Sasieni PD. Risks of second primary malignancy in patients with cutaneous and ocular melanoma in Denmark, 1943-1989. *Int J Cancer* 1995; 61: 773-9.