

## 초기소견으로 미세혈관병성 용혈성 빈혈상을 보인 골수전이성 악성흑색종 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실, 해부병리학교실\*

서형찬 · 민유흥 · 강웅칠 · 이석 · 정소영 · 한지숙 · 고윤웅 · 양우익\*

= Abstract =

### A Case of Bone Marrow Metastatic Malignant Melanoma Presenting Microangiopathic Hemolytic Anemia As Initial Clinical Findings

Hyung Chan Suh, M.D., Yoo Hong Min, M.D., Woong Chol Kang, M.D.  
Seok Lee, M.D., Soh Young Chong, M.D., Jee Sook Hahn, M.D.  
Yun Woong Ko, M.D. and Woo Ik Yang, M.D.\*

*Department of Internal Medicine and Anatomic Pathology\*,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The incidence and mortality rate of malignant melanoma has been increasing steadily over the past decade. The most common occurrence of marrow metastases in nonhematologic malignancies is in patients with carcinomas arising in the prostate, breast, lung and neuroblastoma but extremely rare in malignant melanoma. We report a rare case with presentation of simultaneous bone marrow metastatic malignant melanoma, microangiopathic hemolytic anemia and inguinal lymphadenopathy.

A 59 years old female was admitted to hospital due to febrile and chilling sense for one month. On past history, a superficial skin lesion had been resected one year ago from the skin on right sole. On admission she had a  $3 \times 3$  cm sized well circumscribed right inguinal lymph node without any other lymphadenopathy. The hemogram revealed a hemoglobin of 9.6g/dL, leukocyte count of  $22.8 \times 10^9/L$ , and platelet count of  $95 \times 10^9/L$ . Studies for evaluation of primary cancer origin including chest, abdomen CT scanning, upper gastrointestinal series, colon barium enema, and radionuclide bone scan were normal except metastatic pulmonary nodule. Peripheral blood smear showed microspherocytes, fragmented RBCs, nucleated RBCs and myelocytes. Bone marrow aspiration and biopsy showed diffuse infiltration of marrow space by spindle shaped dysplastic cells having brown cytoplasmic pigment. These cells were stained positively for S100 protein and HMB45 monoclonal antibody, negative for cytokeratin and desmin.

**Key Words :** Malignant melanoma, Bone marrow metastasis, Microangiopathic hemolytic anemia

## 서 론

악성흑색종의 빈도와 사망률은 지난 10여년간 계속 증가되어 왔다<sup>1)</sup>. 미국의 경우 1990년 27,600명, 1991년 32,000명이 진단되었으며 그 빈도는 계속 증가하여 2000년에는 악성흑색종의 빈도가 1%에 이를 것으로 전망된다<sup>2)</sup>. 악성흑색종의 발생빈도의 증가는 명확하게 설명되지 못하고 있으나 과다한 자외선의 노출이 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 이에 따라 연구자들은 지나친 자외선에의 노출방지와 이형성 모반(dysplastic nevi)의 가족력이 있는 경우 악성흑색종에 대한 주의가 필요하다고 강조하고 있다. 그럼에도 불구하고 과거력상 피부색소침착으로 제거수술을 한 적이 없거나 자외선에 노출되는 부위가 아닌 곳에 생긴 악성흑색종이 드물게 진단되고 있다.

미세혈관병성 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia, 이하 MAHA)은 검사실 소견상 혈관내 용혈의 증거가 있고 말초혈액 도말검사상 분열적혈구(schistocyte)가 관찰되며 면역반응 등에 의한 용혈성 빈혈의 다른 원인이 배제된 경우 진단될 수 있다. MAHA의 원인이 되는 질환으로는 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP), 용혈성 요독증후군, 파종성 혈관내응고증, 악성고혈압, 혈관염, 약제 그리고 악성종양이 있다. 종양관련 MAHA는 주로 위암, 폐암, 췌장암, 유방암, 전립선암 등 병리조직학적으로 점액을 분비하는 신암 환자에서 관찰되나<sup>3~6)</sup> 악성흑색종에서 MAHA가 병발된 경우는 보고된 바가 없다.

골수진이는 실제로 모든 종양에서 가능하나 가장 흔한 고형종양질환으로는 전립선암, 유방암, 폐암, 신경아세포종을 들 수 있으며<sup>7, 8)</sup> 빈도는 골수검사 이전에 결정된 질병의 빙기에 따라 다르나 악성흑색종에서 '골수진이는 극히 드물다'<sup>9, 10)</sup>.

이에 저자들은 원반성 부위가 명확하지 않으면서, 다발성 진이를 보이고, 일반적인 악성흑색종과는 달리 내원시 MAHA와 서혜부 림프절 종대를 동반한 임상양상을 보이면서, 골수조직검사상 악성

흑색종의 골수진이로 확진된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 김○○, 여자, 59세

주소: 전신동통, 식욕감퇴

현병력: 환자는 1년전 오른쪽 발바닥의 압통성 결절로 절제술을 시행받은 것 이외에는 평소 건강하게 지내던 중 1개월전부터 전신동통과 함께 발얼, 오한, 체중감소가 있어 개인병원에서 치료하였으나 증상 호전 없어 본원에 입원하였다.

이학적 소견: 입원 당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박수는 분당 78회였으며 만성병색을 보였다. 흉부 침진소견 상 양쪽폐에서 미세 악선음이 청진되었으나 천명은 없었으며 간이나 비장은 촉지되지 않았다. 피부에 지반착색이나 반전은 없었다. 오른쪽 서혜부에 3×3cm 크기의 비압통성의 부정형의 표면을 가진 경성 종괴가 촉지되었으나 그외 다른 부위에 촉지되는 종괴는 없었다.

검사 소견: 환자의 말초혈액 검사상 혈색소 9.6 g/dL, 헤마토크리트 29.7%, 백혈구 22,880/μL, 혈소판 95,000/μL였으며 ESR(MW) 42mm/시간, 교

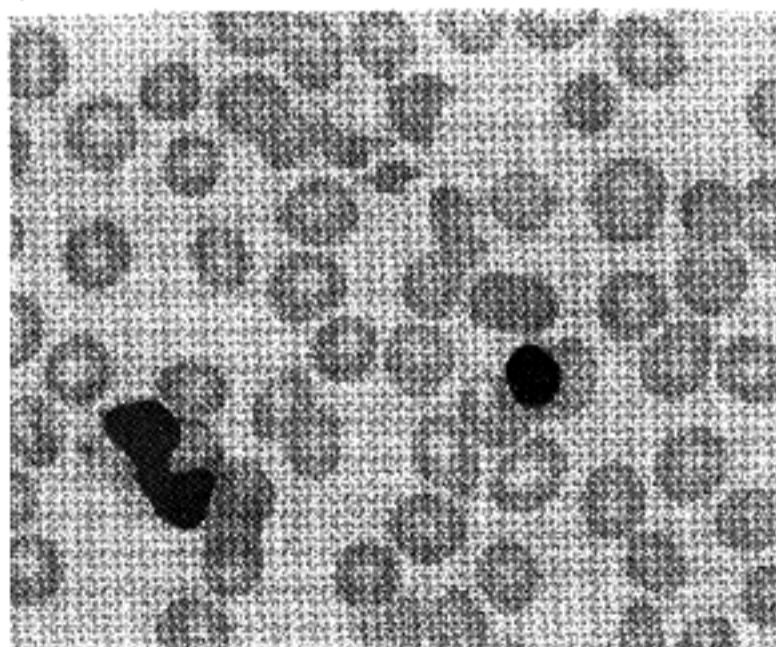


Fig. 1. Fragmented RBCs on peripheral blood smear suggest microangiopathic hemolytic anemia(Wright Giemsa,  $\times 1,000$ ).

## 초기소견으로 미세혈관병상 용혈성 빈혈상을 보인 골수진이성 악성흑색종 1례

정망상적혈구 0.86%, 프로트롬빈시간 13.3초(정상의 93%, INR-1.05), 부분트롬보플라스틴시간 21.4초, 혈액소원 254mg/dL, 혈액소원 분해산물 1:160 양성(320ug/mL)이었다. 헐청 생화학검사상 칸슘

8.8mg/dL, 무기인산염 3.0mg/dL, BUN 10.0mg/dL, creatinine 0.7mg/dL, 총빈리루빈 0.7mg/dL, 총단백질 6.3g/dL, 알부민 3.0g/dL, AST 105IU/L, ALT 70IU/L, 혈청 철 56ug/dL, 총천결합능 248ug/dL, 혈청 폐리틴 3,564.6mg/mL, LDH 3180IU/L, 항혈소판항체 음성이었으며 동맥혈가스검사상 pH 7.48, PaCO<sub>2</sub> 38.6mmHg, PaO<sub>2</sub> 74.1mmHg, 산소포화도는 95.7%였다. 종양표지자 검사상 헐청 암 배아상 항원 0.1ng/mL, CA 19~9 12.4U/mL, 알파胎아단백 2ng/mL이하, β<sub>2</sub>-MG 1.4mg/L, β-HCG 16.2ng/mL로 모두 정상 범위였다. 혈액, 뇨, 개담 세균배양 검사상 배양된 균주는 없었다. 말초혈액 도말검사상 적혈구는 정구성, 정색성이면서 다수의 소구상적혈구(microspherocyte)와 분열적혈구가 다수 관찰되었으며 백적이구증의 특징인 해적혈구와 미성숙 골수구가 관찰되었다(Fig. 1). 골수흡입 도말검사와 골수조직생검상 세포총밀도는 30%로 감소되어 있었으나 적아구는 증가되었고 과립구와 거핵구는 적절하였다. 염색성 과립을 가진 방추형 모양의 비조혈계세포가 조혈계세포와 섞여 전반적으로 분포되어 있었으며(Fig. 2, 3) 특수면역조직화학 염색

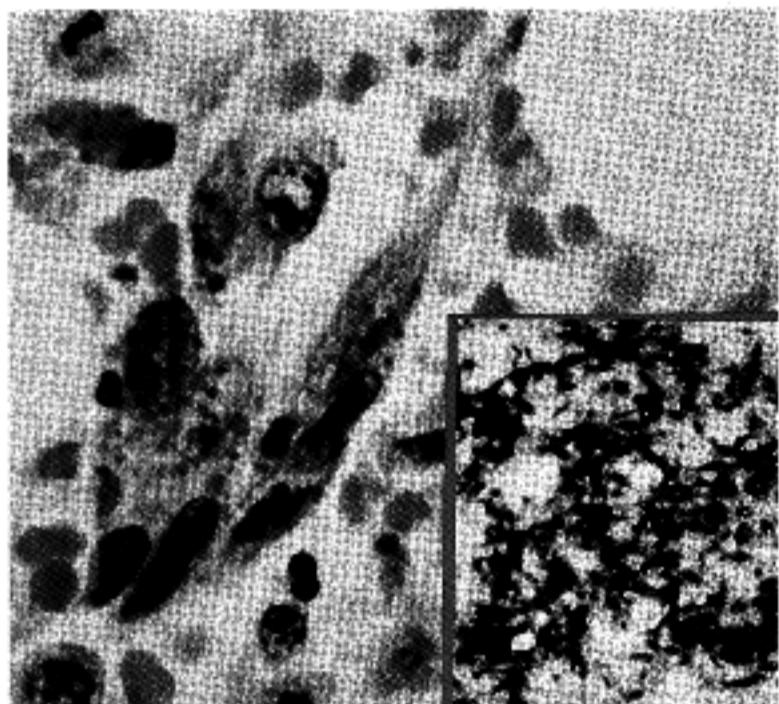


Fig. 2. Bone marrow aspiration smear shows spindle shaped dysplastic cells having brown cytoplasmic melanoma pigments (H&E,  $\times 1,000$ ,  $\times 400$  in box).

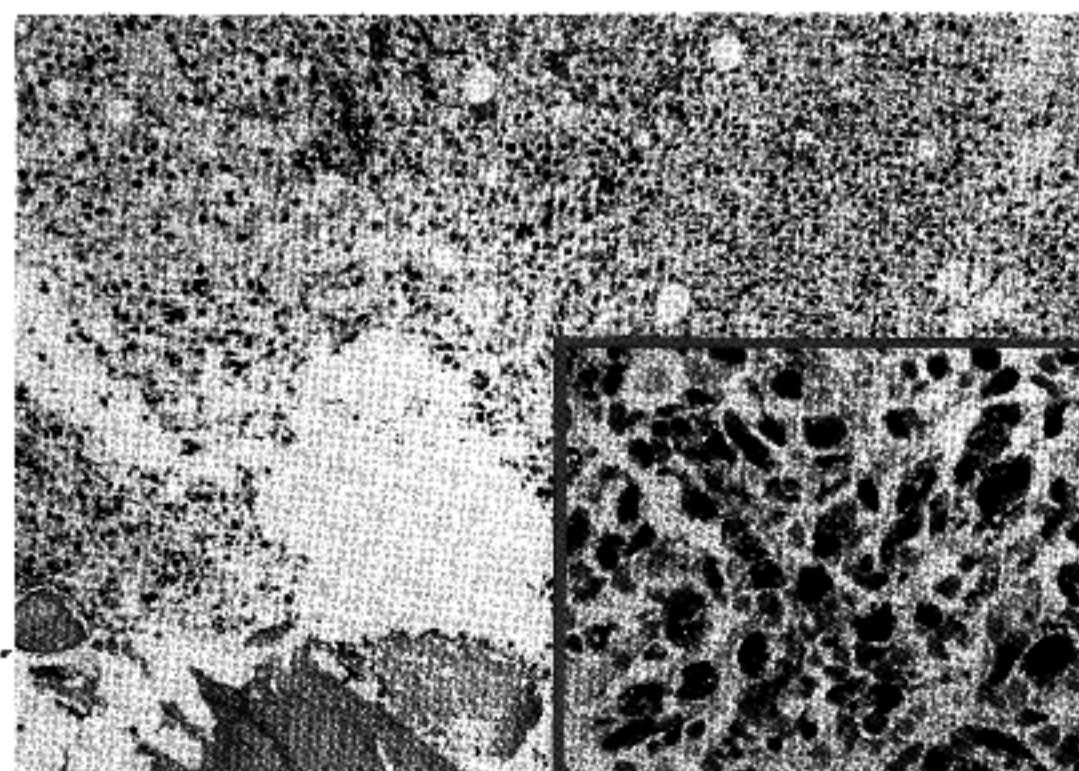


Fig. 3. Bone marrow biopsy shows diffuse infiltration of marrow space by tumor cells forming nesting pattern(H&E,  $\times 100$ ,  $\times 400$  in box).

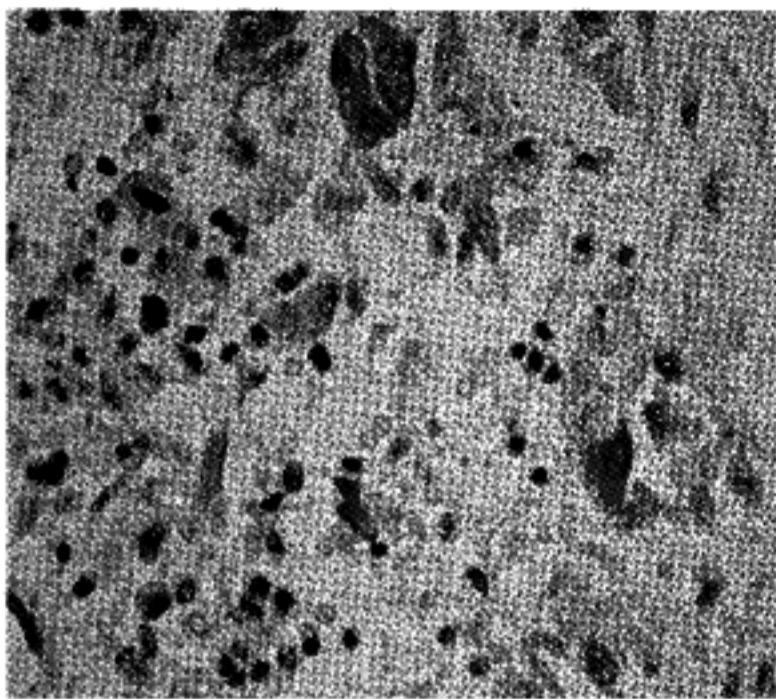


Fig. 4. Cytoplasmic staining of tumor cells to melanoma specific antibody(HMB45) by immunohistochemical staining( $\times 400$ ).

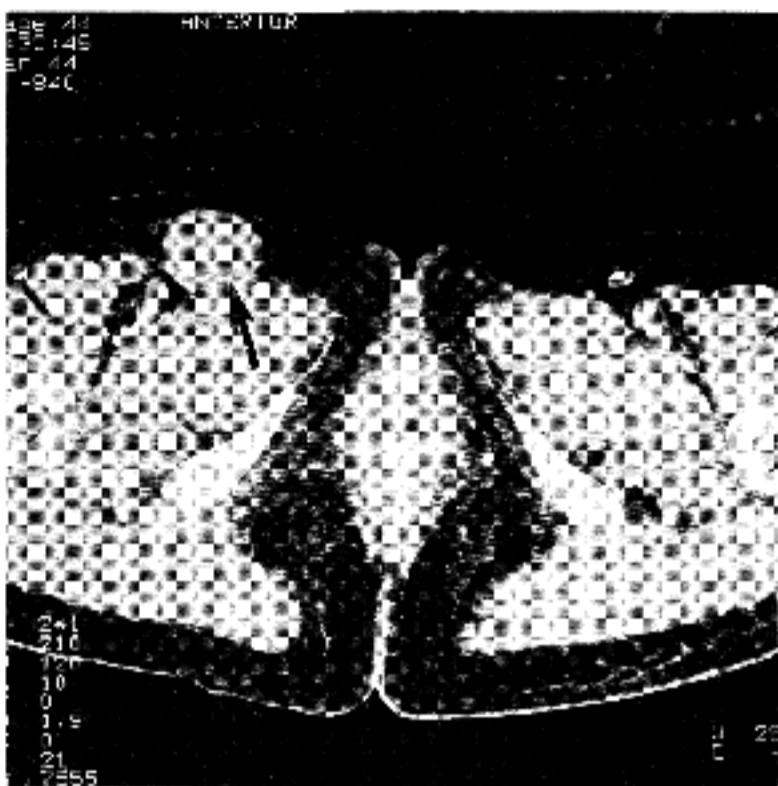


Fig. 6. Pelvic CT shows  $3 \times 3\text{cm}$  sized, smooth, round, well circumscribed right inguinal lymph node.

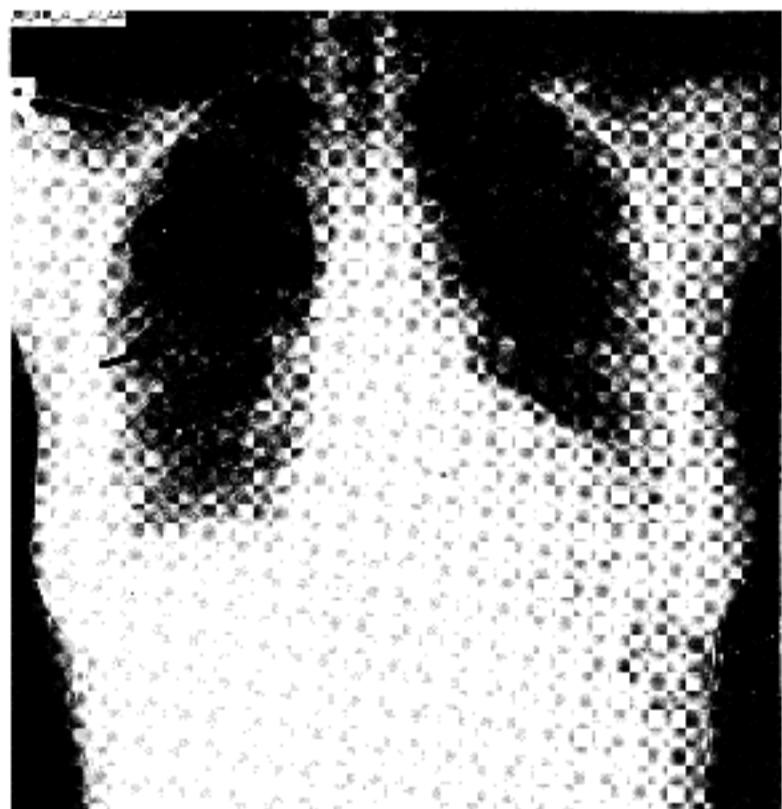


Fig. 5. Chest PA shows cardiomegaly and pulmonary nodule of right middle lung field.

상 S100 단백질과 HMB45 단일클론항체에 양성반응을 보였으며(Fig. 4) cytokeratin, desmin에는 음성을 보여 악성흑색종의 칼수전이로 진단하였다.

**방사선 소견 :** 입원 당시 흉부 방사선검사에서 심장비대 및 오른쪽 폐야에 1cm 크기의 결절이 보

었고 오른쪽 폐문부의 증대가 보였다(Fig. 5). 흉부 전산화단층촬영상 다엽성 경화소진이 양쪽 폐에서 관찰되었으며 오른쪽 폐에는 1cm 크기의 폐전이로 의심되는 결절이 관찰되었다. 양쪽에 흡막액 저류가 있었으나 종격동과 폐문부의 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 복부-골반 전산화단층촬영에서 오른 쪽 시혜부에  $3 \times 3\text{cm}$  크기의 경계가 명확하며 균질한 내부유영을 보이면서 둥근 종괴가 보였으며(Fig. 6) 종괴의 상부에는 1.2cm 크기의 난형의 결절이 관찰되었다. 오른쪽 신장의 중간 뒷측에는 1.5cm 크기의 둥근 병변이 동반되어 있었으며 골반강 내에는 전반적인 복막비후가 관찰되었으나 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 상부위장관 조영술, 대장 조영술, 동위원소 골주사에서 이상소견은 없었다.

**임상 경과 :** 입원후 추적 관찰한 흉부 방사선상 양쪽 흡막액 저류 및 다발성 경화소진이 양쪽 폐에서 관찰되고 빨연이 동반되어 복합항균요법을 시행하였으며 시혜부의 결절조직 생검은 전신상태가 불량하여 시행하지 못하고 보존적요법을 시행하며 악성종양의 원발병소를 찾기 위한 검사를 진행하였다. 복합항균요법에도 불구하고 폐의 간질음영이

증가되어 항바이러스제제로 acyclovir를 추가하였으나 흉부 방사선소견은 호전되지 않았고 총빌리루빈, LDH의 지속적인 증가가 관찰되고 빈혈이 심해지는 등 미세혈관병성 용혈성 빈혈이 심해지고 지속되는 소견을 보였다. 지속적인 성분수혈에도 불구하고 빈혈 및 혈소판감소증이 심해지고 백혈구증다증이 지속되면서 전신 상태가 더욱 악화되어 입원 15일째 자의퇴원하였다.

## 고 찰

악성흑색종의 전이는 대부분 피부병변을 제거한 후 몇개월 또는 몇년후에 나타난다<sup>11)</sup>. 국소부위의 원발성 병변이 진단되지 않는 것은 병변의 자연소멸이나<sup>12)</sup> 제거된 피부병변의 병리학적 검사가 시행되지 않은 때문이다. 본 증례의 경우 특이하게도 발바닥이라는 비노출부위에 병변이 있었으며 1년 전 오른쪽 발바닥의 국소병변이 있었으나 환자가 자의로 제거한 후 이에 대한 병리학적인 검사가 시행되지 않고 있다가 이후 전신적인 전이가 있어 이에 의한 증상으로 본원에 내원한 것으로 생각된다.

악성흑색종의 예후인자는 I 혹은 II 병기인 환자에서 악성흑색종의 두께, 궤양의 유무, 원발병변의 위치로 알려져 있어서 4mm미만의 두께, 궤양이 없는 경우, 사지 특히 상지의 병변인 경우 예후가 좋은 것으로 알려져 있으며 그외 최초의 수술적 치료 방법의 종류, 병리조직학적 병기, 침윤의 정도, 성별, 나이 등이 예후에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. III 병기에 해당하는 국한성 림프전이를 보이는 환자는 전이된 림프절 수, 궤양의 유무, 원발종양의 두께, 환자의 나이가 예후인자로 알려져 있다. 병변의 자연소멸과 재발이 불량한 예후와 연관이 있다는 보고가 있으며 0.76mm 혹은 이하의 박층병변을 가진 환자에서의 재발률은 7%로 극히 빈도가 낮으며 자연소멸된 악성흑색종의 40%가 재발하게 된다<sup>12)</sup>. 본 증례의 경우 59세의 여자환자로 오른쪽 발바닥병변의 재발로 내원시부터 환자의 전신상태는 불량하였으며 발열, 폐부종, 흉막액저류, 빈혈, 혈소판감소증을 보이다가 혈압의 저하가 동반되면

서 환자상태가 악화되었다.

악성흑색종에서 내원시 임상소견으로 서혜부 림프절 전이와 골수전이를 보이는 경우는 극히 드물다. 악성흑색종의 원격전이 부위는 피부, 피하조직, 원격립프절, 폐, 뇌, 간, 골조직이 혼하다. 원격전이가 있는 환자의 23%에서는 피부(14%), 피하조직(5%), 원격립프절(5%) 등에의 비장기전이(nonvisceral metastasis)가 유일한 임상증상으로 나타나기도 한다<sup>14)</sup>. Stewart 등<sup>10)</sup>은 1,677명의 악성흑색종 환자를 관찰한 후 6.7%의 환자만이 골전이를 보였으며 이들 중 5례(0.2%)만이 진단시부터 골전이가 있었고 동위원소 골주사는 대개 음성이며 양성의 경우는 유골(osteoid)의 병변이었음을 보고하였으나 골수전이는 한예도 없었다. 임상경과 중 골전이를 보이는 환자는 11~17%에 이르고 대개 전신적인 전이소견을 보이는 환자에서 발생되며 이들 환자의 생존기간은 짧다<sup>10, 15)</sup>. 그러나 진단이 가능한 경우 효과적인 보조요법으로 환자에게 도움을 줄 수도 있다.

골수전이를 일으키는 혼한 고형종양질환은 전립선암, 유방암, 폐암, 신경아세포종이다. 빈도는 골수검사이전에 결정된 질병의 병기에 따라 다르다. 악성 림프종의 경우, 골수전이는 세포유형과 함께 예후판정에 의미가 있으며 병기를 결정하는 중요한 기준이 된다. 그러나 전신전이가 있는 경우 항상 골수전이가 있는 것은 아니다. 동물실험을 이용한 악성흑색종의 골수전이는 종양세포의 수와 투여방법에 따른 전이부위의 특이성을 보여 준다<sup>16)</sup>. 즉 실험쥐에서 B16 악성흑색종세포  $10^5$ 개를 좌심실에 주입시 골격계통을 포함한 전신적인 장기침범이 초래되며 소량의 세포를 좌심실에 주입시에는 골격계와 난소에 전이가 관찰되었다. 반면에  $10^5$ 개의 악성흑색종 세포를 정맥주사시 폐전이만 관찰되었다. 즉 종양세포의 전이에 있어 폐는 여과기능을 하는 것으로 알려져 있다. 골수전이를 암시하는 임상특징은 말초혈액 도말검사상 백적아구증이나 세포감소증이 보이고 생화학적 검사상 LDH의 증가, 임상적으로 골전이를 동반한 통증 등이 있다. 대부분의 악성종양세포의 골수내 침윤이 있는 환자의 말초혈

액소견은 백적아구증 외에 골수내 침윤이 없는 환자와 다르지 않다<sup>17~19)</sup>. 그러나 골수내 침윤이 있는 환자의 90%에서 적혈구 부피분포(red cell volume distribution)가 침윤이 없는 환자에 비해 증가되며 이런 변화가 있는 경우 빈혈이 흔히 동반되어 있다<sup>20)</sup>. 백적아구증은 혈액종양질환에서 흔히 발견되나 골수전이가 있는 전립선암의 30~50%<sup>21)</sup>, 골수전이가 있는 폐암의 30~40%<sup>17, 18)</sup>에서 발견되며 그 외 악성흑색종, 고환암, 대장암 등에서 드물게 발견된다. 백적아구증의 기전은 악성종양세포의 골수세포 방출에 의한 것으로 생각되며 이는 아마도 악성종양세포와 혈액생성 사이토카인과의 상호작용에 의한 것으로 추측된다<sup>8)</sup>. 사람에서 골수환경은 골수기질세포에 의한 사이토카인의 작용과 연관되어 종양세포의 성장과 생존에 관여된 것으로 생각된다. 실제로 악성흑색종의 진행은 인터루킨-6의 작용변화와 연관되어 있는데 초기병기에서는 항전이작용을 하나 진행된 병기에서는 전이촉진인자로 작용하는 것이 보고되었다<sup>22)</sup>. 또한 일부 소세포폐암, 고환암, 유방암 환자에서 간세포인자(stem cell factor)의 표현이 관찰되며 이들 환자의 경우 골수전이가 잘 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>23, 24)</sup>. 한편 TGF-β는 종양세포의 성장억제 및 전이억제인자로 알려져 있다<sup>25)</sup>.

MAHA는 급성의 용혈을 보이면서 혈소판감소, 빌리루빈의 증가, LDH의 상승, 소변 유로빌리노겐 양성, 합토글로빈의 감소, 교정망상구증가증, Coombs시험 음성, 그리고 골수외 조혈작용을 보인다. 본 증례에서는 빈혈과 함께 혈소판감소증이 관찰되었는데 이는 MAHA의 결과로 사료되나 다른 저자가 경험한 악성흑색종 환자는 골수전이에도 불구하고 빈혈이나 백혈구감소증 없이 항혈소판항체의 증가와 동반된 혈소판감소증을 보였으며 Basile 등<sup>9)</sup>은 이를 악성종양에서의 특이면역반응에 의한 자가면역반응의 결과로 혈소판감소증이 유발되었다고 설명하였다. 악성종양관련 MAHA는 적극적인 치료에도 불구하고 예후가 불량하다. 일반적인 치료 원칙은 없으며 혜파린, 코티코스테로이드, 디페리디몰, 인도메타신, ε-aminocaproic acid 등을 이용한

치료는 성공적이지 못하나 호르몬치료, 항암화학요법 등을 이용한 종양치료시 MAHA의 치료에 도움이 되기도 한다. MAHA는 혈관내 응고에 의해 생성된 피브린에 대한 적혈구의 절단으로 유발되는 것으로 생각된다. 그러나 이러한 가설은 파종성 혈관내응고증이 잘 생기는 췌장암, 폐암, 전립선암에서는 MAHA가 잘 관찰되지 않고 오히려 위암에서 더 잘 발견되는 점, 종양관련 MAHA가 있는 환자의 일부에서는 정상 혈액응고기능을 보이는 점, 파종성 혈관내응고증과 MAHA의 임상경과가 항상 일치되지는 않으며 혜파린 치료에 반응이 다른 점 등의 모순된 면을 보이고 있다<sup>3)</sup>. 종양관련 MAHA의 다른 기전으로는 혈관내 종양세포 색전에 의한 직접적인 접촉에 의한 적혈구의 절단이 제시되고 있다. 물리적 요인이외에 종양세포에 의해 생성된 조직 트롬보플라스틴이 MAHA의 유발에 관여할 것으로 생각된다<sup>3)</sup>. 그러나 종양에서 MAHA는 대개 진행된 병기의 종양환자에서 관찰되며 종양세포의 폐색전이 종양관련 MAHA의 병인의 한가지로 추정되는 점, 폐암, 유방암 등의 골수전이가 잘 관찰되는 종양환자에서 종양관련 MAHA가 발견되는 점, MAHA가 관찰된 환자의 골수검사상 대부분에서 골수전이가 동반된 점<sup>4, 5)</sup>, 본 증례와 같이 골수전이와 MAHA의 소견을 보이는 환자에서 폐부종, 흥막액저류, 혈압저하 등의 사이토카인의 작용에 의한 전신증상과 유사한 임상증상을 보인 점을 고려할 때 골수전이와 MAHA의 두 임상징후 간에는 상호 연관성이 있을 것으로 생각되며 이러한 연관성이 사이토카인의 작용에 의한 것일 수 있겠다.

종양환자에서의 빈혈은 만성질환, 출혈, 용혈성 빈혈, 종양의 골수전이, 항암치료에 의한 골수억제 등이 원인이 될 수 있다. 말초혈액 도말검사는 빈혈이 있는 종양환자에서 이들 빈혈의 원인에 대한 단서를 제공하며 MAHA의 진단에 필수적이다. 한편 골수조직검사는 종양환자에서 골수전이의 여부를 판정하는데 필수적이다. 골수전이시의 골수내 기질세포에 의한 사이토카인이 종양세포의 성장 및 억제에 미치는 영향에 대한 연구는 치료에 응용될 수 있을 것으로 생각되며 초기 병기에 골수전이를

증명할 수 있는 기법의 적용은 골수전이의 임상특성 규명과 골수내 종양세포의 증식에 관한 연구에 중요하다고 생각된다.

## 요 약

내원시 미세혈관병성 용혈성 빈혈과 서혜부 립프절 증대의 임상증상을 보이며 다발성 전이를 동반한 환자에게서 골수조직검사상 악성흑색종의 골수전이로 확진된 1례를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Silverberg E, Boring CC, Squires TS: *Cancer statistics. CA Cancer J Clin* 40:9-28, 1990
- 2) Rigel DS, Kopf AW, Friedman RJ: *The rate of malignant melanoma in the US: Are we making an impact? J Am Acad Dermatol* 17:1050-1053, 1987
- 3) Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK, Canellos GP: *Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. Medicine* 58:377-384, 1979
- 4) 강윤구, 신동복, 박근칠, 이재훈, 방영주, 박선양, 김병국, 김노경: 악성종양에 병발된 미세맥관용혈성빈혈. 대한암학회지 22:183-193, 1990
- 5) 양철우, 강혜정, 문한림, 박종원, 김훈교, 김호연, 김춘추, 이경식, 김동집: 위선암에 병발된 미세맥관 용혈성 빈혈의 2가지 유형-임상특징, 치료 및 예후. 대한내과학회잡지 37:784-788, 1989
- 6) 한지숙, 이돈행, 이선주, 민유홍, 고윤웅: 미세맥관성 용혈성 빈혈의 임상적 고찰. 대한혈액학회지 26:263-279, 1991
- 7) Anner RM, Drewinko B: *Frequency and significance of bone marrow involvement by metastatic solid tumors. Cancer* 39:1337-1344, 1977
- 8) Papac RJ: *Bone marrow metastasis: A review. Cancer* 74:2403-2413, 1994
- 9) Basile M, Moskowitz B, Harris J, Blumberg N, Bennett JM: *Malignant melanoma: Primary presentation in bone marrow and lymph node. Med Pediatr Oncol* 20:75-77, 1992
- 10) Stewart WR, Gelberman RH, Haralson JM, Siegler HF: *Skeletal metastases of melanoma. J Bone Joint Surg* 60:645-649, 1978
- 11) Shaw HM, McCarthy WH, McCarthy SW, Milton GW: *Thin malignant melanomas and recurrence potential. Arch Surg* 122:1147-1150, 1987
- 12) Paladugu RR, Yonemoto RH: *Biologic behavior of thin malignant melanomas with regressive changes. Arch Surg* 118:41-44, 1983
- 13) Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH: *An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sover A, Soong SJ, eds. Cutaneous melanoma, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp165-172*
- 14) Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR: *A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases(stage III). J Clin Oncol* 1:126-134, 1983
- 15) Fon GT, Wong WS, Gold RH, Kaiser LR: *Skeletal metastases of melanoma: Radiographic scintgraphic, and clinical review. Am J Roentgenol* 137:103-108, 1981
- 16) Arguello F, Baggs RB, Frantz FN: *A murine model of experimental metastasis to bone and bone marrow. Cancer Res* 48:6876-6881, 1988
- 17) Tritz DB, Doll DC, Ringenberg QS, Anderson S, Madsen R, Perry MC, Yarbro JW: *Bone marrow involvement in small cell lung cancer. Clinical significance and correlation with routine laboratory variables. Cancer* 63:763-766, 1989

- 18) Bezwoda WR, Lewis D, Livini N: *Bone marrow involvement in anaplastic small cell lung cancer.* *Cancer* 58:1762-1765, 1986
- 19) Hansen HH, Muggia FM, Selawry OS: *Bone marrow examination in 100 consecutive patients with bronchogenic carcinoma.* *Lancet* 2:443-445, 1971
- 20) Campling B, Quirt I, Deboer G, Feld R, Shepherd FA, Evans WK: *Is bone marrow examination in small cell lung cancer really necessary?* *Ann Intern Med* 105:508-512, 1986
- 21) Chernow B, Wallner SF: *Variables predictive of bone marrow metastases.* *Cancer* 42:2373-2378, 1978
- 22) Lu C, Vickers MF, Kerbel RS: *Interleukin-6: a fibroblast derived growth inhibitor of human melanoma cells from early but not advanced stages of tumor progression.* *Proc Natl Acad Sci* 89:9215-9219, 1992
- 23) Matsuda R, Takahashi T, Nakamura S, Sekido Y, Nishida K, Seto M, Seito T, Sugiura T, Ariyoshi Y, Takahashi T: *Expression of the c-kit protein in human solid tumors and in corresponding fetal and adult normal tissues.* *Am J Pathol* 142:339-346, 1993
- 24) Strohmeyer T, Peter S, Hartmann M, Mummetsu S, Ackermann R, Ullrich A, Slamon DJ: *Expression of the hst-1 and c-kit proto-oncogenes in human testicular germ cell tumors.* *Cancer Res* 51:1811-1816, 1991
- 25) Roberts AB, Sporn MB: *The transforming growth factors betas.* In: Born JVR, Cuatrecasas P, Ganten D, Herkin H, Melmon K, eds. *Handbook of experimental pharmacology.* 1st ed. Berlin, Springer-Verlag, 1990, pp419-472