

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Χειρουργική αντιμετώπιση κακοήθους μελανώματος

ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2016

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Α. ΛΑΖΑΡΗΣ (Επιβλέπων)	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
Γ.ΒΕΛΙΜΕΖΗΣ	ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ Δ/ΝΤΗΣ ΕΣΥ	

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1 Εισαγωγή	5
1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία	6

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2 Παράγοντες κινδύνου	9
2.1 Τεχνητό μαύρισμα	9
2.2 Συγγενείς σπίλοι	10
2.3 Δυσπλαστικοί σπίλοι	10
2.3.1 Σύνδρομο Δυσπλαστικού Σπίλου	11
2.3.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά Δυσπλαστικού Σπίλου	11
2.3.3 ΣΠΙΛΟΣ SPITZ	11
2.4 Οικογενειακό Ιστορικό Μελανώματος	15
2.5 Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες	15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3 Μοριακή βιολογία του μελανώματος	16
3.1 CDKN2A locus	16
3.2 Το μονοπάτι RB	17
3.3 INK4A	17
3.4 CDK4	17
3.5 RB1	17
3.6 Η οικογένεια RAS: H-,N- και K-RAS	18
3.7 BRAF	18
3.8 P53	19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4 Κλινική εξέταση διάγνωση και χαρακτηριστικά του μελανώματος	19
4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά	21
4.1.1 Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα	21
4.1.2 Οζώδες μελάνωμα	22
4.1.3 Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής	22
4.1.4 Μελάνωμα των άκρων	22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5 Πρόγνωση και Σταδιοποίηση	22
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

6 Χειρουργική θεραπεία	26
6.1 Γενικές αρχές	26
6.1.2 Πρωτοπαθές μελάνωμα	27
6.1.3 Κακοήθης φακή (LM)	27
6.1.4 Κακοήθες μελάνωμα των άκρων (ALM) και των βλεννογόνων	27
6.1.5 Θεραπευτικό πλάνο για in situ μελάνωμα (Στάδιο 0)	27
6.1.6 Θεραπευτικό πλάνο για μελάνωμα σταδίου I-IV	27
6.2 Χειρουργική εκτομή	28
6.2.1 Αρχική βιοψία	28
6.2.2 Ευρύτερη εκτομή	29
6.3 Εκλεκτική λεμφαδενεκτομή	35
6.4 Βιοψία λεμφαδένα φρουρού	35
6.4.1 Τεχνικές εντόπισης και ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού	38
6.4.1.1 Ραδιοισοτοπική τεχνική ανίχνευσης	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

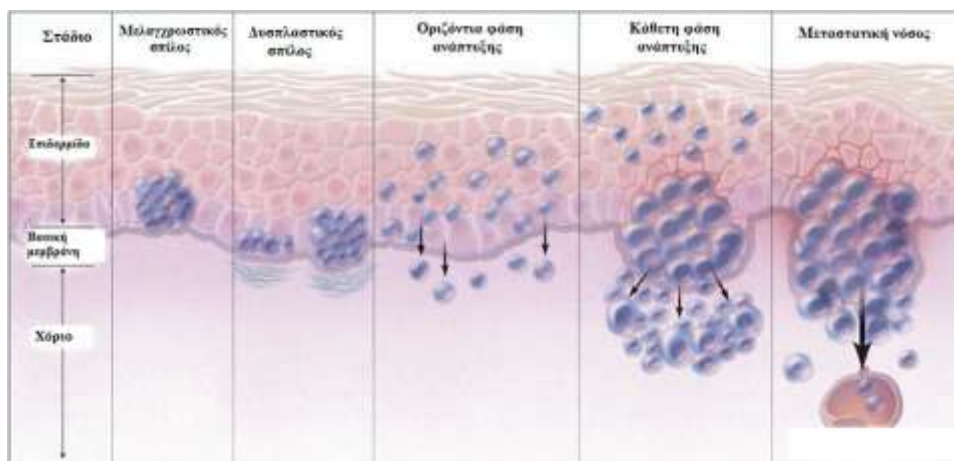
7 Συμπληρωματική-επικουρική θεραπεία	41
7.1 Ακτινοθεραπεία	41
7.1.1 Εγκεφαλικές μεταστάσεις	41
7.1.2 Αντιμετώπιση-ακτινοθεραπεία	42
7.2 Χημειοθεραπεία-ανοσοθεραπεία	42
7.2.1 Χημειοθεραπεία-περιοχική υπερθερμία	43
7.3 Δερματικές μεταστάσεις	44
7.3.1 Απομακρυσμένες μεταστάσεις	44
8 Συμπεράσματα	45
9 Περίληψη	48
10 summary	49
11 βιβλιογραφία	50

1.Εισαγωγή

Τα μελανοκύτταρα προέρχονται από τους μελανοβλάστες, οι οποίοι ανιχνεύονται από τον 3ο μήνα της ενδομήτριας ζωής. Σύμφωνα με την κρατούσα άποψη, οι μελανοβλάστες προέρχονται από την κεφαλική μοίρα της γαγγλιακής ακρολοφίας, προερχόμενης από τη νευροεξωβλάστη και κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής μεταναστεύουν στον οφθαλμό, βλεννογόνους, μήνιγγες, έσω ους, στοματική κοιλότητα, μεσεντέριο και φυσικά το δέρμα, όπου ωστόσο δεν ανιχνεύονται μετά τη γέννηση.

Οι μελανοβλάστες επικάθονται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας σε μονόστιβη διάταξη σχηματίζοντας ένα οριζόντιο δίκτυο στο επίπεδο της χοριοεπιδερμικής συμβολής. Τα ακολούθως σχηματιζόμενα μελανοκύτταρα εμφανίζουν δενδρίτες και συγκροτούν, με τα παρακείμενα κερατινοκύτταρα, την επιδερμική μονάδα μελανίνης (epidermal melanin unit). Φυσιολογικά ή επί καλοήθους υπερπλασίας, τα μελανοκύτταρα ουδέποτε προκαλούν λεμφοκυτταρική διήθηση ή ίνωση επί του θηλώδους χορίου. Το μέγεθός τους είναι ομοιόμορφο, το κυτταρόπλασμα τους είναι άφθονο, ο πυρήνας απουσιάζει και δεν υπάρχει εμφανής πυρηνίσκος. Ως εκ τούτου μιτώσεις παρατηρούνται σπάνια σε φυσιολογικά μελανοκύτταρα. Τα μελανοκύτταρα αποτελούν το 3% των κυττάρων της επιδερμίδας, με το συνολικό πληθυσμό τους να ανέρχεται σε 2×10^9 , εντοπιζόμενα κυρίως στις επιδερμικές προσεκβολές. Αν και ο αριθμός τους δεν διαφέρει μεταξύ των διαφόρων φυλών, ποικίλλει η εντόπισή τους στις διάφορες θέσεις του σώματος, π.χ. τριπλάσιος αριθμός παρατηρείται στο πρόσωπο ατόμων της Καυκάσιας φυλής έναντι ατόμων της Νεγροειδούς φυλής. Το κάθε μελανοκύτταρο συνθέτει ένα ειδικό κυτταρικό όργανο που παράγει μελανίνη και ονομάζεται μελανόσωμα, εντοπιζόμενο εντός του κυτταροπλασματικού δικτύου. Τα μελανοσώματα διακρίνονται σε ευμελανοσώματα και σε φαιομελανοσώματα, ελλειψοειδούς και σφαιρικής μορφής αντίστοιχα. Αντίστοιχη είναι και η παραγωγή ευμελανίνης και φαιομελανίνης, η σχέση παραγωγής των οποίων, σε συνδυασμό με τη συνολική παραγωγή μελανίνης, καθορίζουν την ιδιοχρωματική χρώση του ανθρώπου. Η εξέλιξη ενός καλοήθους μελανοκυττάρου προς την κακοήθεια είναι πολύπλοκη και όχι πλήρως κατανοητή. Η διαδικασία αυτή είναι ένας συνδυασμός αλληλεπιδράσεων μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων, συσσωρευμένων γενετικών μεταλλαγών, ενεργοποίησης ογκογονιδίων, αδρανοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων και βλαβών στη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA^{16,17}. Η αλληλουχία εξαλλαγής περιλαμβάνει 5 διακριτά στάδια.

Εικόνα 1-Στάδια εξαλλαγής του μελανοκυττάρου προς την κακοήθεια



N Engl J Med 2006; 355: 51-65 1

Το πρώτο στάδιο είναι ο σχηματισμός του κοινού μελαγχρωστικού σπίλου, ο οποίος στην εξέλιξη του χρόνου μπορεί να αυξηθεί, να παραμείνει στάσιμος ή να εξαφανιστεί. Το δεύτερο στάδιο είναι ο άτυπος ή δυσπλαστικός σπίλος που εμφανίζει αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία και αντιπροσωπεύει μία προ-καρκινωμάτωση μορφή του μελανώματος, χωρίς ωστόσο να είναι βέβαιη η εξέλιξη σε αυτό. Αντίθετα, οι περισσότερες βλάβες σταθεροποιούνται ή υποχωρούν αυτόματα στο χρόνο (regression). Το τρίτο στάδιο, το οποίο εμφανίζεται συνήθως σε διάστημα 6 μηνών έως 2 ετών από την έναρξη της διαδικασίας, είναι το μελάνωμα οριζόντιας (ακτινωτής) φάσης ανάπτυξης (radial growth phase), το οποίο δεν απειλεί τον ασθενή, είναι δυνατόν δε να αναπτύσσεται αμιγώς ενδοεπιδερμικά (in situ) ή να διηθεί και το θηλώδες χόριο. Ωστόσο, δεν έχει τάση για εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σε αυτό το στάδιο, το μέγεθος των νεοπλασματικών αθροίσεων και τα κύτταρα της διηθητικής του μοίρας είναι ανάλογα εκείνων του ενδοεπιδερμικού τμήματος της βλάβης. Το τέταρτο στάδιο αναγνωρίζεται σε διάστημα 2-3 ετών και είναι το πρωτοπαθές μελάνωμα κάθετης φάσης ανάπτυξης (vertical growth phase), το οποίο πολύ συχνά πολλαπλασιάζεται εντός του χορίου (θηλώδες /δικτυωτό), αποκτώντας τη δυνατότητα για απομακρυσμένες μεταστάσεις. Σε αυτό το στάδιο, το διηθητικό στοιχείο αποτελείται από κύτταρα και αθροίσεις μεγαλύτερου μεγέθους εκείνων του ενδοεπιδερμικού τμήματος της βλάβης. Το πέμπτο στάδιο είναι αυτό της απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Το πρότυπο αυτό της διαδοχικής εξέλιξης φαίνεται ότι προηγείται των περισσότερων αλλά όχι υποχρεωτικά όλων των μελανωμάτων.

1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η επίπτωση του μελανώματος αυξάνει δραματικά και παρά τις προσπάθειες για προσυμπτωματικούς ελέγχους, δεν παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας.

Το μελάνωμα αποτελεί μόνο το 4-5% των καρκίνων του δέρματος, ευθύνεται όμως για τα 2/3 των θανάτων από δερματική κακοήθεια. Σε παγκόσμιο επίπεδο η επίπτωση του μελανώματος αυξάνει 3-7% ανά έτος σε άτομα με Ευρωπαϊκή καταγωγή¹. Ο κίνδυνος μελανώματος είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε σχέση με το 1965 και το 1985 όπου η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1:600 και 1:150 αντίστοιχα^{2,3}. Το 2000 η παγκόσμια επίπτωση του μελανώματος ήταν 2,4/100.000 άρρενες και 2,21/100.000 θήλεα άτομα⁴. Στην Αυστραλία και στην Νέα Ζηλανδία το ποσοστό επίπτωσης είναι τα υψηλότερα παγκοσμίως (40-60/100.000 κατοίκους) και σχεδόν διπλασιάζονται ανά δεκαετία⁵. Τα χαμηλότερα ποσοστά παρατηρούνται σε ασιάτες στην Κίνα, την Ινδία την Ιαπωνία και την Σιγκαπούρη⁶.

Στις ΗΠΑ η επίπτωση του μελανώματος έχει υπερδιπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια^{7,8,4}. Η χώρα βρίσκεται στη 4^η θέση παγκοσμίως στο ποσοστό επίπτωσης μελανώματος⁹, το οποίο είναι ο 6^{ος} πιο κοινός καρκίνος και ο 5^{ος} και 6^{ος} σε άρρενα και θήλεα άτομα αντίστοιχα, ενώ παράλληλα συγκαταλέγεται στις πιο θανατηφόρες κακοήθειες που προσβάλουν νεαρούς ενήλικες¹⁰.

Στην δεκαετία του '70, η επίπτωση ήταν 6 ασθενείς /1.00.000 Αμερικάνους, ενώ το 2000 τριπλασιάστηκε στους 18/1.000.000⁸. Συγκριτικά με το 1930 η αύξηση της επίπτωσης αγγίζει το 2000%¹¹.

Την 1^η Ιανουαρίου 2006 στις ΗΠΑ υπήρχαν 758.688 άτομα εν ζωή (367.925 άρρενες και 390.763 γυναίκες) τα οποία είχαν ιστορικό μελανώματος¹². Υπολογίζεται ότι για το έτος 2009 στις ΗΠΑ, 68.720 ασθενείς (39.080 άρρενες και 29.640 γυναίκες) διαγνώστηκαν με

μελάνωμα και 8.650 θα πέθαιναν μέσα στο 2009¹³ το οποίο δείχνει ότι ένας Αμερικάνος πεθαίνει κάθε ώρα από μελάνωμα^{14,15}.

Στην Ευρώπη το ποσοστό αύξησης της επίπτωσης είναι παρόμοιο με το αντίστοιχο των ΗΠΑ¹⁶: από 3-4 περιστατικά/100.000 κατοίκους ανά έτος στις αρχές της δεκαετίας του '70 τριπλασιάστηκε στα 10-15/100.000. τα τελευταία ποσοστά αφορούν κυρίως τις Σκανδιναβικές χώρες, όπου παρατηρούνται τα υψηλότερα ποσοστά στην Ευρώπη^{17,18}, ωστόσο σημαντική αύξηση παρατηρείται και στην κεντρική και νότια Ευρώπη. Οι Μεσογειακές χώρες έχουν την χαμηλότερη επίπτωση^{19,20,21} με 5-7 περιστατικά/100.000 κατοίκους⁷. Στατιστικές μελέτες δεν δείχνουν σταθεροποίηση των ποσοστών. Αντιθέτως προβλέπουν ότι η τάση αύξησης θα συνεχιστεί και τις επόμενες δεκαετίες, με συνέπεια τον διπλασιασμό της επίπτωσης του μελανώματος σε αυτό το χρονικό διάστημα⁸.

Στην Ελλάδα το μελάνωμα είναι ο 14^{ος} σε συχνότητα καρκίνος στους άνδρες και ο 18^{ος} στις γυναίκες. Συγκρίνοντάς το με τις άλλες κακοήθειες από άποψη συχνότητας, το μελάνωμα βρίσκεται χαμηλά στην συχνότητα κακοηθειών, σε αντίθεση με άλλες χώρες όπως η Αυστραλία όπου το μελάνωμα βρίσκεται στις πέντε πρώτες θέσεις της σειράς καρκίνων²². Όμως και μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών η Ελλάδα βρίσκεται στις τελευταίες θέσεις.

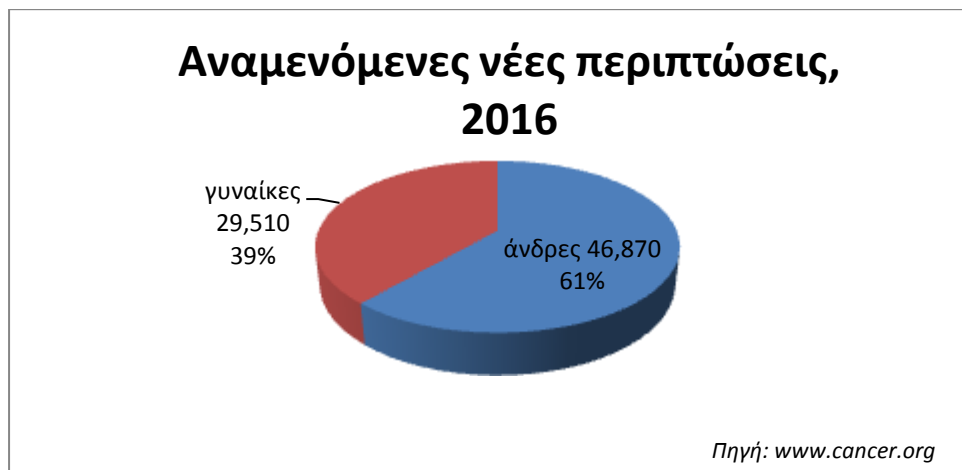
Το μελάνωμα είναι σπάνιο στα παιδιά και στους έφηβους και περίπου 90% των περιπτώσεων αφορά άτομα άνω των 10 ετών, κυρίως κορίτσια. Μια ανάλυση της βάσης δεδομένων του SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ έδειξε ότι η επίπτωση σε άτομα κάτω των 20 ετών αυξάνει κατά 2,9% ανά έτος²³, ενώ είναι 7 φορές συχνότερο σε ηλικίες 10-20 σε σχέση με την ηλικιακή ομάδα 0-10²⁴.

Τα μελανώματα στην παιδική ηλικία μπορεί να παρουσιαστούν ως πεπαχυσμένες και προχωρημένες βλάβες με πτωχή πρόγνωση, σε ποσοστό που αγγίζει το 40%²⁵.

Παρά τον προσυμπτωματικό έλεγχο και τα προγράμματα πρώιμου εντοπισμού, τα ποσοστά θνησιμότητας του μελανώματος παραμένουν σταθερά ή αυξάνουν. Από το 1969 έως το 1999, μειώθηκαν τα ποσοστά θνησιμότητας σε άτομα ηλικίας 20-44 ετών^{26,27}. Ωστόσο τα ποσοστά σε ασθενείς άνω των 65 ετών, οι οποίοι αποτελούν το 20% όλων των περιστατικών, παρουσίασαν αύξηση 157% στην ίδια χρονική περίοδο. Σε ατομική βάση η πιθανότητα ενός άνδρα να πεθάνει από μελάνωμα είναι 0,36% συγκριτικά με μία γυναίκα που είναι 0,21%.

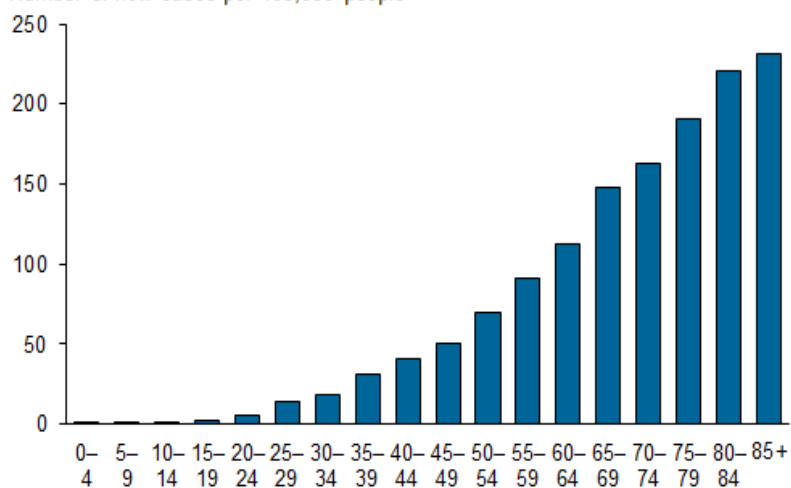
Σε παγκόσμιο επίπεδο τα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με μελάνωμα είναι ψηλότερα στις αναπτυγμένες χώρες (91% σύμφωνα με τα αρχεία του SEER και 81% στην Ευρώπη) σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες (περίπου 40%)²⁸.

Γράφημα 1



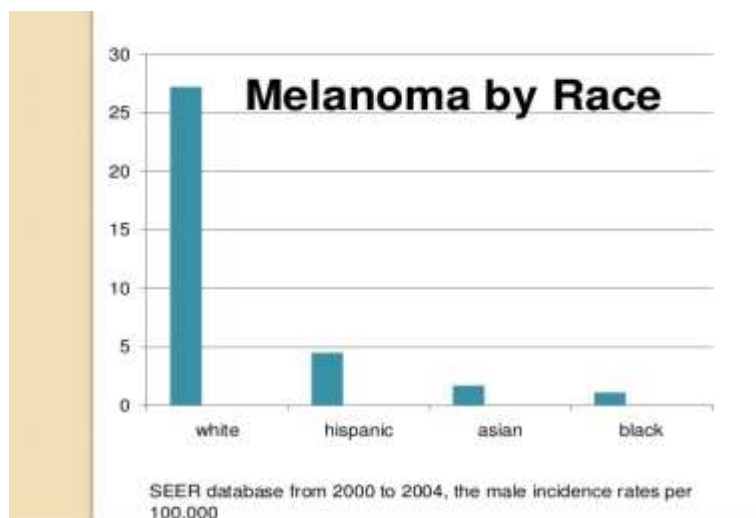
Γράφημα 2

Number of new cases per 100,000 people



Πηγή: AIHW analysis of the Australian Cancer Database

Γράφημα 3



Πηγή: AIHW analysis of the Australian Cancer Database

Υπάρχουν διαφορές και στην ανατομική θέση εμφάνισης του μελανώματος ανάμεσα στα δυο φύλα με τα κάτω άκρα να προσβάλλονται συχνότερα στις γυναίκες και κορμός, κεφαλή και τράχηλος στους άντρες. Το μελάνωμα μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία από τη γέννηση μέχρι και την τρίτη ηλικία με τον μέσο όρο εμφάνισης να βρίσκεται στα 45-55 έτη, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνιο στην εφηβεία.

σχήμα 1



2. Παράγοντες κινδύνου

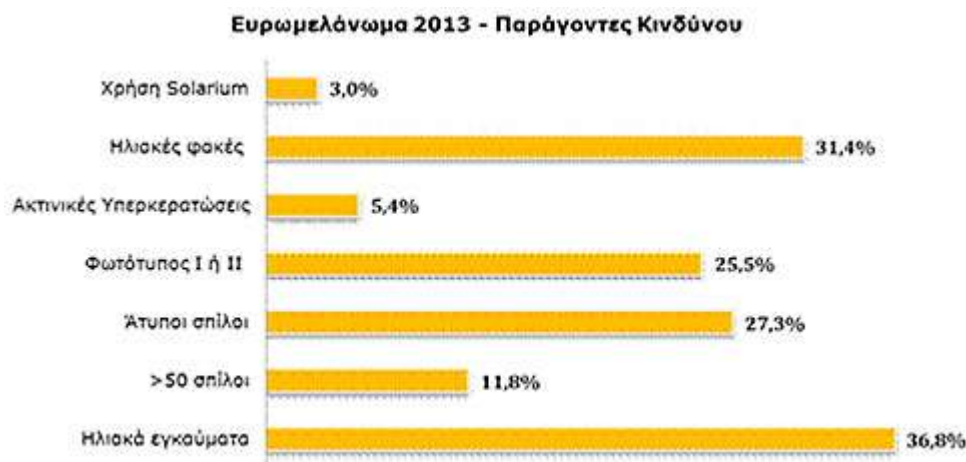
Έχει τεκμηριωθεί ότι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (UVA-UVB) αποτελεί τον κύριο παράγοντα για την ανάπτυξη μελανώματος^{29,30,31,32}. Η UVA φτάνει βαθύτερα στο δέρμα και προκαλεί βλάβες του συνδετικού ιστού και φαινόμενα φωτογήρανσης, ενώ η UVB προκαλεί εγκαύματα, προάγει την παραγωγή μελανίνης και είναι το πιο καρκινογόνο τμήμα της υπεριώδους ακτινοβολίας³³. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος ελλοχεύει για τα άτομα με ανοιχτού χρώματος δέρμα που εκτίθενται σε μεγάλες ποσότητες υπεριώδους ακτινοβολίας και αναπτύσσουν εγκαύματα στην παιδική ηλικία. Άτομα τα οποία είχαν υποστεί έγκαυμα από τον ήλιο σε πολύ νεαρά ηλικία ή είχαν περισσότερα από τρία επεισόδια ηλιακού εγκαύματος πριν από το 21^ο έτος τους³⁴ όπως επίσης και άτομα τα οποία χρησιμοποιούν τις καμπίνες τεχνητού μαυρίσματος (σολάριουμ) έχουν ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση μελανώματος.

2.1 Τεχνητό μαύρισμα

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, βασιζόμενος σε πολλαπλές μελέτες³⁵ κατέταξε τις καμπίνες τεχνητού μαυρίσματος (σολάριουμ) και άλλες πηγές υπεριώδους ακτινοβολίας στην υψηλότερη κατηγορία κινδύνου για καρκίνο, θεωρώντας ότι είναι εξίσου θανατηφόρες με το κάπνισμα και τον αμιάντο. Παλαιότερες μελέτες είχαν βρει ότι νέοι άνθρωποι που χρησιμοποιούν τακτικά σολάριουμ έχουν οκτώ φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν μελάνωμα από ότι αυτοί που δεν τα χρησιμοποιούν³⁶, ενώ μια πρόσφατη ανάλυση 20 μελετών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος για καρκίνο του δέρματος αυξάνεται κατά 75% όταν οι άνθρωποι ξεκινούν τη χρήση σολάριουμ πριν την ηλικία των 30 ετών³⁷. Παράλληλα διαπιστώθηκε η ύπαρξη συσχέτισης και με το οφθαλμικό μελάνωμα^{38,39}. Το 2004 στην Μεγάλη Βρετανία 370 περιστατικά κακοήθους μελανώματος προκλήθηκαν από καμπίνες τεχνητού μαυρίσματος, τα οποία οδήγησαν σε περίπου 100 θανάτους¹⁸.

Η συστηματική θεραπεία της ψωρίασης και άλλων δερματικών παθήσεων με UVA φωτοθεραπεία και ψωραλένιο, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους μελανώματος, όχι τόσο για το ενδοεπιθηλιακό (in situ) όσο για τους υπόλοιπους τύπους, όπου το ποσοστό εμφάνισης ήταν 5 με 12 φορές υψηλότερο⁴⁰.

Γράφημα 4



Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη μελανώματος είναι το σύνδρομο δυσπλαστικών σπύλων (>100 σπίλοι), μεγάλοι συγγενείς σπίλοι, οικογενειακό ιστορικό μελανώματος.

Οι συγγενείς σπίλοι, δυσπλαστικοί σπίλοι και το οικογενειακό ιστορικό αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος.

2.2 Συγγενείς σπίλοι

Άτομα με συγγενείς σπίλους έχουν αυξημένο κίνδυνο ο οποίος είναι ανάλογος με το μέγεθος και τον αριθμό των σπύλων. Οι μικροί συγγενείς σπίλοι παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο εξαλλαγής οπότε η παρακολούθηση είναι αρκετή. Γιγάντιοι συγγενείς σπίλοι είναι σπάνιοι (1 στα 20.000 νεογνά) και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος, το ποσοστό του οποίου υπολογίζεται σε 5-8% με τις μισές περιπτώσεις να εμφανίζονται στα πρώτα 5 έτη της ζωής, γεγονός που οδήγησε κάποιους συγγραφείς να προτείνουν πλήρη εκτομή όπου αυτό είναι δυνατόν^{41,42,43}.

2.3 Δυσπλαστικοί σπίλοι

Αποτελούν έναν ιδιαίτερο τύπο μελανοκυτταρικού σπύλου, άτυπου κλινικά, ο οποίος ιστολογικά χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής και κυτταρική ατυπία. Ανευρίσκεται σε άτομα με σύνδρομο δυσπλαστικών σπύλων ή με οικογενές κακόηθες μελάνωμα αλλά και στο γενικό πληθυσμό (είτε de novo εμφάνιση, είτε επί εδάφους junctional μελανοκυτταρικού σπύλου).

Το 1978 οι W. Clark και συν. περιέγραψαν για πρώτη φορά σε 2 περιπτώσεις οικογενούς μελανώματος πολλαπλούς ασυνήθιστους σπίλους, οι οποίοι ήταν κοινοί μεταξύ των μελών των οικογενειών⁴⁴. Οι σπίλοι αυτοί ονομάστηκαν "B-K mole" από τα αρχικά των επωνύμων των δύο οικογενειών. Ο T. Fitzpatrick πρότεινε για την περιγραφή τον όρο "σπίλος του Clark". Αργότερα, οι Green και συν. ονόμασαν τους σπίλους αυτούς "δυσπλαστικούς", διότι από ιστολογική άποψη παρουσίαζαν στοιχεία μη ομαλού μελανοκυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ο B. Ackerman αμφισβητεί την οντότητα του δυσπλαστικού σπύλου. Το 1992 το εθνικό ίδρυμα υγείας των ΗΠΑ προτείνει για λόγους ομοφωνίας τον περιγραφικό όρο: "σπίλος με διαταραχή της αρχιτεκτονικής και μελανοκυτταρική ατυπία".

Σήμερα ο δυσπλαστικός σπίλος θεωρείται:

- Πρόδρομος μορφή μελανώματος.

- Παράγοντας κινδύνου εμφάνισης μελανώματος, είτε επί του ιδίου του δυσπλαστικού σπίλου, είτε επί υγιούς δέρματος.

2.3.1 Σύνδρομο Δυσπλαστικού Σπίλου

Στην κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα μορφή, ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος ανέρχεται στο 100%.

Στη σποραδική μορφή του συνδρόμου, ο κίνδυνος είναι μικρότερος και εξαρτάται από τον αριθμό των δυσπλαστικών σπύλων (x4 μέχρι 6 σπύλους, x9 για >από 9 σπύλους).

Εικόνα 2- Σύνδρομο Δυσπλαστικού Σπίλου



Πίνακας 1

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟΥ ΣΠΙΛΟΥ ΑΠΟ ΚΟΙΝΟ ΕΠΙΚΤΗΤΟ ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΟ ΣΠΙΛΟ		
Αριθμός	Δυσπλαστικός Σπίλος Ένας ή πολύαριθμοί	Κοινός Επικτήτος Μελαγχρωματικός Σπίλος Πολυάριθμοι (12-15 στους λευκούς)
Κατανομή	Κυρίως στις καλυμμένες περιοχές	Κυρίως στις ακάλυπτες περιοχές
Μέγεθος	Συνήθως >6 mm	Συνήθως <5 mm
Σχήμα	Κυκλικό, ωοειδές, ελλειψοειδές	Κυκλικό, ωοειδές, θηλωματώδες
Χρώμα	Ποικίλλει από βαθύ καφέ μέχρι ερυθρό	Συνήθως ομοιογενές καφέ
Όρια	Δυσδιάκριτα, ακανόνιστα	Ομαλά, σαφώς οριοθετημένα
Ηλικία εμφάνισης	Με την ενηλικίωση, συνήθως μετά τα 20 έτη	Κατά την παιδική ηλικία
Εξέλιξη	Συνεχίζει να αναπτύσσεται μέχρι και τα 40 έτη	Παραμένει σταθερός

2.3.2 Κλινικά Χαρακτηριστικά Δυσπλαστικού Σπίλου

-Πρόκειται για μελαγχρωματική βλάβη διαμέτρου μεγαλύτερης των 6mm και χρώματος που ποικίλλει από ερυθρό, κυανό, έως βαθύ καφέ με ύπαρξη και αχρωμικών περιοχών.

Τα όρια είναι ανώμαλα, δυσδιάκριτα, συνήθως έχουν επίπεδο σχήμα ή επίπεδο με διηθημένο κέντρο (fried egg). Ο κορμός είναι η συχνότερη ανατομική εντόπιση (horse collar). Διχογνωμία υπάρχει σχετικά με την διαχείριση των δυσπλαστικών σπύλων επειδή μπορεί να είναι δύσκολη η παρακολούθηση των αλλαγών πολλαπλών σπύλων σε βάθος χρόνου. Η εκτομή όλων των σπύλων μπορεί να είναι καθυστερητική τόσο για τον ασθενή όσο και για τον ιατρό αλλά παραμένει απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος κάθε τρεις με έξι μήνες για τυχόν εμφάνιση νέων βλαβών.

2.3.3 ΣΠΙΛΟΣ SPITZ

Οι σπύλοι Spitz αποτελούν μελανοκυτταρικές βλάβες που χαρακτηρίζονται από ατρακτοειδή ή και επιθηλιοειδή σπιλοκύτταρα. Οι σπύλοι αυτοί περιγράφηκαν αρχικά από τη Sophie Spitz το 1948 ως μελανώματα της παιδικής ηλικίας καθώς πληρούσαν τα βιολογικά και ιστολογικά κριτήρια κακοήθους βλάβης η οποία, όμως, ακολουθεί μια καλοήγη πορεία⁴⁵. Ένα χρόνο αργότερα ο Arthur Callen τους ενέταξε στην κατηγορία των καλοήθων βλαβών⁴⁶. Προβληματισμό προκάλεσαν διάφορες αναφορές περιστατικών που διαγνώστηκαν ως σπύλοι Spitz και αργότερα εμφάνισαν μεταστάσεις^{45,47}. Μελετητές, όπως οι Kernan και Ackerman, υποστήριξαν ότι αυτό οφειλόταν σε αρχικό διαγνωστικό λάθος⁴⁸, από το 1970 και μετά, όμως, άρχισαν να εισάγονται στη διεθνή βιβλιογραφία οι όροι

άτυπος σπίλος Spitz (AST)⁴⁹ και σπίλος με ατρακτοειδή και επιθηλιοειδή κύτταρα με ατυπία και μεταστάσεις⁵⁰.

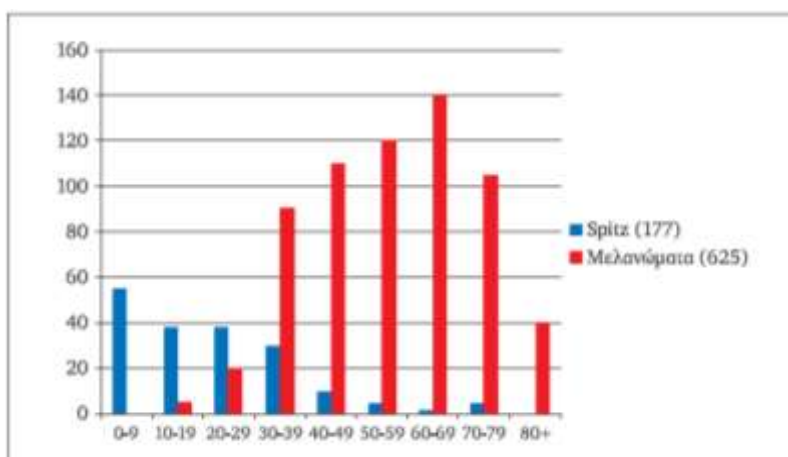
Ο σπίλος Spitz αποτελεί έναν μελανοκυτταρικό σπίλο της παιδικής ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης του σπίλου εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 1,4 έως 1,66 ανά 100.000 πληθυσμού⁵¹. περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι οι σπίλοι αυτοί εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 30 ετών, με τη πλειοψηφία τους να παρατηρείται πριν την ηλικία των 10 ετών⁵² χωρίς αυτό να αποκλείει την εμφάνιση τους και σε μεγαλύτερες ηλικίες⁵³. Η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης ποικίλει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, το φύλο και από μελέτη σε μελέτη. Πιο συγκεκριμένα, οι Dal Pozzo et al αναφέρουν μικρή υπεροχή των ανδρών στις ηλικίες κάτω των 10 ετών, και των γυναικών στις ηλικίες άνω των 15 ετών⁵², αντιθέτως, οι Cesinago et al δεν παρατηρούν διαφορές ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες στις ηλικίες κάτω των 15 και άνω των 45 ετών⁵⁰, ενώ αναφέρουν ξεκάθαρη υπεροχή των γυναικών στις ηλικίες από 16 έως 45 ετών. Τέλος, οι Weedon et al δεν αναφέρουν καμία διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης του σπίλου ανάμεσα στα δύο φύλλα⁵⁴. Μορφολογικά, ο κλασικός σπίλος Spitz περιγράφεται ως μία ομαλή, στρογγυλή, ροδόχροη επηρμένη βλατίδα. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να παρατηρηθούν πολλαπλοί σπίλοι σε ομάδες ή διάσπαρτοι. Ένα 10% των σπίλων Spitz μπορούν να είναι μελαγχρωματικοί ή να παρουσιάζουν άτυπα χαρακτηριστικά. Ειδική κατηγορία αποτελούν οι βαθιά μελαγχρωματικοί σπίλοι του Reed οι οποίοι πλέον θεωρούνται υπό τύπος των μελαγχρωματικών σπίλων Spitz(Εκόνα 3).

Εικόνα 3-Μελαγχρωματικός σπίλος Spitz



Ο άτυπος σπίλος Spitz και ο μελαγχρωματικός όγκος με άγνωστη δυναμικότητα (MelTUMP) είναι δύο οντότητες που προκαλούν έντονο προβληματισμό. Μεγάλο ερώτημα παραμένει το εάν παρουσιάζουν δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής, με ή χωρίς εμφάνιση μεταστάσεων, και ποιός είναι ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης τους. Παρατηρώντας τα στατιστικά στοιχεία από διάφορες μελέτες, είναι εμφανές ότι τα ποσοστά εμφάνισης σπίλου Spitz μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ αντίθετα τα ποσοστά εμφάνισης μελανώματος αυξάνονται⁵⁵. Όσον αφορά τους άτυπους σπίλους Spitz, και αυτοί εμφανίζονται σε, κατά μέσο όρο, μεγαλύτερη ηλικία από τους κλασικούς σπίλους Spitz⁵⁶.(Γράφημα 5)

Γράφημα 5- Κατανομή μελανωμάτων συγκριτικά με τους σπίλους Spitz ανα δεκαετία ηλικίας



Η καλύτερη προσέγγιση ξεκινά από τη σωστή επισκόπηση της βλάβης (κλινική, δερματοσκοπική), συνεχίζεται με την εφαρμογή όλων των γνωστών ιστο παθολογικών, κλινικών και εργαστηριακών κριτηρίων, ώστε να γίνει σωστή εκτίμηση των χαρακτηριστικών της, και τελειώνει με τη κατηγοριοποίηση της ανάλογα με την αποτίμηση του κινδύνου⁴⁷. Ένας τρόπος να διαχωρίσει κάποιος έναν άτυπο σπίλο Spitz από ένα μελάνωμα είναι μέσω των διαφορετικών ιστοπαθολογικών και μορφολογικών στοιχείων τους. Ο σπίλος Spitz, όσο άτυπος και να είναι, έχει τη τάση να διατηρεί κάποια βασικά χαρακτηριστικά όπως τα επιθηλιοειδή και ατρακτοειδή κύτταρα⁵⁷. Οι άτυπες βλάβες είναι συνήθως μεγαλύτερες από 10 mm σε διάμετρο, είναι ασύμμετρες με ασαφή όρια, μπορούν και διηθούν το υποδόριο λίπος και παρουσιάζουν έντονη κυτταρική ατυπία χαρακτηριζόμενη από πυρηνικό πολυμορφισμό, άτυπο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο χόριο και απουσία του χαρακτηριστικού της «ωρίμανσης»⁵⁸. Οι Berk et al συγκρίνοντας τους άτυπους σπίλους Spitz, τους μελαγχρωματικούς όγκους με άγνωστη δυναμικότητα και το μελάνωμα, αναφέρουν ότι οι σπίλοι Spitz και οι μελαγχρωματικοί όγκοι με άγνωστη δυναμικότητα σπανίως παρουσιάζουν παζετοειδή διασπορά και εξέλκωση, χαρακτηριστικά που είναι συχνά στο μελάνωμα. Το ιστολογικό χαρακτηριστικό της «ωρίμανσης» είναι σπάνιο στο μελάνωμα και στους μελαγχρωματικούς όγκους με άγνωστη δυναμικότητα, συχνό, όμως στους άτυπους σπίλους Spitz. Αντιθέτως, χαρακτηριστική είναι η κυτταρική ατυπία και οι μιτώσεις τόσο στο μελάνωμα, όσο και στους μελαγχρωματικούς όγκους με άγνωστη δυναμικότητα, σπανιότατη όμως στους άτυπους σπίλους Spitz⁵⁹.

Το μελάνωμα της παιδικής ηλικίας συνήθως έχει μεγαλύτερο πάχος κατά την αρχική διάγνωση από ότι σε έναν ενήλικα και εμφανίζει συχνότερα μεταστάσεις στον φρουρό λεμφαδένα. Καθώς όμως τα ποσοστά επιβίωσης είναι τα ίδια για τους ενήλικες και τα παιδιά, παρόλο το γεγονός ότι τα θεραπευτικά μέσα είναι πολύ πιο περιορισμένα στη παιδική ηλικία, ένα ερώτημα που προκύπτει είναι το κατά πόσον τα μελανώματα αυτά είναι διαφορετικά από εκείνα των ενηλίκων και εάν σχετίζονται με τους άτυπους σπίλους Spitz. Οι Berk et al στη μελέτη τους παρατηρούν ότι οι άτυποι σπίλοι Spitz που διέγνωσαν ήταν σε άτομα έως 10 ετών, ενώ οι μελαγχρωματικοί όγκοι με άγνωστη δυναμικότητα εμφανίζονταν με την ίδια συχνότητα σε όλες τις ηλικίες. Οι άτυποι σπίλοι αφαιρέθηκαν χωρίς να διενεργηθεί βιοψία φρουρού λεμφαδένα και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν. Κανένας δεν εμφάνισε μεταστατική νόσο. Οι μελαγχρωματικοί όγκοι με άγνωστη δυναμικότητα αφαιρέθηκαν και στη συνέχεια αφαιρέθηκε και ο φρουρός λεμφαδένας. Θετικό αποτέλεσμα βρέθηκε στο 33% των περιπτώσεων με αποτέλεσμα την ολική λεμφαδενεκτομή. Από αυτούς τους ασθενείς μόνο ένας παρουσίασε απο μακρυσμένες μεταστάσεις και κατέληξε. Οι Ludgate et al στη μελέτη τους αναφέρουν την αφαίρεση 67 άτυπων σπύλων Spitz και τη διενέργεια βιοψίας φρουρού λεμφαδένα ανάλογα με το πάχος των βλαβών. Θετικός φρουρός λεμφαδένας βρέθηκε στο 47% των ασθενών, ενώ από αυτούς μόνο ένας είχε θετικό λεμφαδένα στην ολική λεμφαδενεκτομή. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η ιστοπαθολογία των σπύλων δεν ήταν διαφορετική σε εκείνους που είχαν θετικό φρουρό λεμφαδένα από ότι σε εκείνους με αρνητικό φρουρό λεμφαδένα, αλλά ο μέσος όρος ηλικίας ήταν αρκετά μικρότερος (17,9 έτη αντί 28,7 έτη). Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι οι βλάβες που παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις έχουν, κατά μέσο όρο, μεγάλο πάχος. Οι Lohmann et al αναφέρουν ότι από τους ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στη μελέτη τους, εκείνοι που παρουσίασαν λεμφαδενικές μεταστάσεις

είχαν βλάβες με μέσο πάχος 4,8 mm, ενώ εκείνοι που δεν παρουσίασαν λεμφαδενικές μεταστάσεις είχαν βλάβες με μέσο πάχος 3,1 mm.⁴³ Στη μελέτη των Sepehr et al αναφέρεται ότι από τους 144 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν, αφαίρεση φρουρού λεμφαδένα έγινε στους 14 και από αυτούς, το 40% βρέθηκε θετικό. Μετά από 9 χρόνια παρακολούθησης κανένας ασθενής

δεν είχε παρουσιάσει μεταστατική νόσο. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση μελανώματος σε άλλο σημείο του σώματος. Συμπερασματικά, για τους συγγραφείς, η ύπαρξη ενός σπίλου Spitz, κλασικού ή άτυπου, ίσως να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση κακοήθους μελανώματος. Οι Mones και Ackerman, εξετάζοντας το λεπτό ζήτημα διαχωρισμού του μελανώματος από τον άτυπο σπίλο Spitz από διαφορετική οπτική σκοπιά, αναφέρουν ότι το μελάνωμα της παιδικής ηλικίας έχει διαφορετική ιστοπαθολογική εικόνα από εκείνη του μελανώματος των ενηλίκων. Οι συγγραφείς εξέτασαν 11 παιδιατρικούς ασθενείς με μελάνωμα και κατέληξαν στο ότι οι βλάβες είχαν σημαντικές μορφολογικές και ιστοπαθολογικές ομοιότητες με τους άτυπους σπίλους Spitz, οδηγώντας σε λανθασμένες αρχικές διαγνώσεις. Σε πολλές από τις μελέτες όπου διενεργήθηκε αφαίρεση φρουρού λεμφαδένα, εκφράζεται έντονος προβληματισμός για το κατά πόσον αυτό αποτελεί ένδειξη πραγματικής κακοήθειας. Οι λεμφαδένες συχνά μπορεί να περιέχουν εστίες κυττάρων που προέρχονται από τους ιστούς που παροχετεύουν. Τέτοια κύτταρα μπορεί να προέρχονται από συγγενείς, επίκτητους και κυανούς μελανοκυτταρικούς σπίλους LeBoit αναφέρει ότι ο άτυπος σπίλος spitz ίσως να αποτελεί μία μελαγχρωματική βλάβη με χαρακτηριστικά ενδιάμεσα σε κλασικό σπίλο Spitz και μελάνωμα, εκφράζει αμφιβολίες όμως, για το εάν τα λεμφαδενικά ευρήματα αποτελούν αληθείς μεταστάσεις ή όχι. Στον αντίποδα αυτού, οι Mones και Ackerman θεωρούν ότι ένας άτυπος σπίλος Spitz ή ένας μελαγχρωματικός όγκος με άγνωστη δυναμικότητα είναι στην πραγματικότητα ατελώς διεγνωσμένα μελάνωμα και οποιοδήποτε λεμφαδενικό εύρημα αποτελεί αδιάσειστη απόδειξη κακοήθειας. Οι Gurbuz et al θεωρούν ότι ο μοναδικός πραγματικός τρόπος διαχωρισμού ενός μελανώματος από έναν άτυπο σπίλο Spitz είναι η εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Χωρίς αμφιβολία υπάρχουν μελάνωμα με σπιτσοειδή χαρακτηριστικά (spitzoid melanomas) που παρουσιάζουν λεμφαδενική διασπορά και, εν τέλει, απομακρυσμένες μεταστάσεις. Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν υπάρχουν σπίλοι Spitz που ενώ έχουν την δυνατότητα να εμφανίζουν μεταστάσεις στους τοπικούς λεμφαδένες, αδυνατούν να παρουσιάσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τέτοιες βλάβες πιθανότατα να συμπεριφέρονται βιολογικά όπως ορισμένοι καλοήθεις μελαγχρωματικοί σπίλοι, σαν αυτούς που προαναφέρθηκαν. Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι κακοήθεις όγκοι έχουν τη δυνατότητα να δίνουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, αλλά σπανίως μεθίστανται σε απομακρυσμένα σημεία. Παράδειγμα τέτοιου τύπου νεοπλασματος αποτελεί το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, αλλά και ορισμένοι τύποι μελανωμάτων. Πιθανώς τα μεταστατικά κύτταρα που προέρχονται από αυτούς τους όγκους να μην έχουν τις κατάλληλες ιδιότητες ώστε να επιβιώσουν κατά την αιματογενή διασπορά ή για να αναπτυχθούν σε διαφορετικούς ιστούς από εκείνους που προήλθαν. Δεδομένου του γεγονότος ότι λεμφαδενικές μεταστάσεις παρατηρούνται συχνότερα σε νεότερους, κατά μέσο όρο ασθενείς, μια ακόμη λογική εξήγηση για τη καλή πρόγνωση αυτών των όγκων, είναι το ότι το ανοσοποιητικό σύστημα των νεαρών ατόμων είναι ισχυρότερο και ικανότερο από εκείνο των ενηλίκων να αντιμετωπίσει αποτελεσματικότερα οποιαδήποτε μικρομετάσταση.

2.4 Οικογενειακό Ιστορικό Μελανώματος

Ατομικό ιστορικό μελανώματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δευτεροπαθούς μελανώματος. Παρόλο που ο κίνδυνος είναι περισσότερο αυξημένος κατά την πρώτη πενταετία από την αρχική διάγνωση, υπάρχει μια σταδιακή αύξησή του με το πέρασμα του χρόνου. Το ποσοστό κυμαίνεται από 2-11% για την πρώτη πενταετία. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε άτομα που έχουν ήδη 2 πρωτοπαθή μελανώματα, φτάνοντας το 30% για την ανάπτυξη ενός τρίτου μελανώματος μέσα στην πενταετία. Για ασθενείς με ιστορικό δυσπλαστικού σπίλου και πρωτοπαθούς μελανώματος, ο κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου μελανώματος είναι υψηλότερος σε σχέση με αυτούς που εμφάνισαν σποραδικό κακόηθες μελάνωμα.

Το 10% των κακοηθών μελανωμάτων είναι οικογενή. Ως οικογενή ορίζονται τα μελανώματα που αναπτύχθηκαν σε 2 ή περισσότερους συγγενείς εξ αίματος. Και στη κατηγορία αυτή, η πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος είναι μεγαλύτερη στα άτομα της οικογένειας που εμφανίζουν δυσπλαστικούς σπίλους.

Η γενετική παραλλαγή, η οποία συνδέεται με τον κίνδυνο μελανώματος σχετίζεται με την κληρονομικότητα στα δύο γονίδια υψηλού κινδύνου (όπως CDKN2A) και γονίδια χαμηλότερου κινδύνου όπως το γονίδιο που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης 1 mc1r. Για να κατανοηθεί η επίδραση των γονιδίων αυτών, συνήθως ομαδοποιούνται σε γονίδια που σχετίζονται με "υψηλού κινδύνου ή οικογενειακό μελάνωμα" ή αυτά που σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο.

2.5 Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες

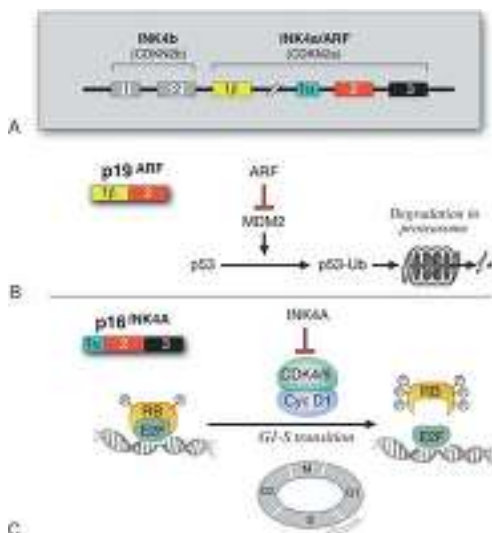
- i. Ασθενείς με βασικοκυτταρικά ή ακανθοκυτταρικά επιθηλιώματα, εμφανίζουν όχι μόνο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος, αλλά και υψηλό κίνδυνο θανάτου εξαιτίας του
- ii. Νεοεμφανιζόμενα (de novo) μελανώματα αναπτύσσονται με αυξημένη συχνότητα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως μεταμοσχευμένοι ή ασθενείς με AIDS. Ασθενείς με ανάπτυξη μελανώματος πριν την μεταμόσχευση, έχουν ποσοστό υποτροπής 19% μέσα στην πενταετία, για το λόγο αυτό συστήνεται αναμονή τουλάχιστον 5 ετών από την εκτομή του μελανώματος μέχρι την μεταμόσχευση.
- iii. Ασθενείς με μελαγχρωματική ξηροδερμία (xeroderma pigmentosum) έχουν εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δερματικών καρκίνων, ο οποίος για το κακόηθες μελάνωμα ανέρχεται στο εκατονταπλάσιο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό
- iv. Έκθεση σε εργασιακούς παράγοντες, όπως τα παράγωγα του πετρελαίου, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB), η ιονίζουσα ακτινοβολία και το σελήνιο εμπλέκονται σε μοτίβα αυξημένης επίπτωσης, αλλά με όχι τόσο σημαντική στατιστική διαφορά, όσο οι σπίλοι και η ηλιακή ακτινοβολία.
- v. Προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση εμφάνισης μελανώματος σε γυναίκες με ενδομητρίωση.
- vi. Επιδημιολογική έρευνα στη Δανία έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης μελανώματος σε άτομα με νόσο Πάρκινσον κατά 1,44 ενώ αντίστοιχη έρευνα στις ΗΠΑ έδειξε ότι η πιθανότητα των ασθενών με Πάρκινσον να εμφανίσουν μελάνωμα είναι διπλάσια από αυτή του γενικού πληθυσμού.

3. Μοριακή βιολογία του μελανώματος

3.1 CDKN2A locus

Περίπου το 70% των μελανωμάτων φέρουν σωματικές μεταλλάξεις ή διαγραφές οι οποίες προσβάλλουν το CDKN2A locus στο χρωμόσωμα 9p21. Η σημαντικότητα του εξηγείται εν μέρει από την ασυνήθη οργάνωση, η οποία επιτρέπει δυο χωριστές μεταγραφές και αντίστοιχα ογκοκατασταλτικά γονίδια να παραχθούν : P16^{INK4A} και P19^{ARF}. Η απώλεια του P16^{INK4A} έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της δραστηριότητας του ρετινοβλαστώματος (RB) λόγω της αυξημένης λειτουργίας του συμπλέγματος CDK4/6 cyclinD1. Η απώλεια του ARF (P14^{ARF} στους ανθρώπους και P19^{ARF} στα ποντίκια) έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της λειτουργίας του p53 μέσω της αυξημένης δραστηριότητας του MDM2. Έτσι η απώλεια ολόκληρου του γονιδιακού τόπου επιφέρει την καταστολή δύο κρίσιμων ογκοκατασταλτικών μονοπατιών: RB και p53. Αυτή η συντονισμένη δυσλειτουργία είναι σημαντική για την απαθανάτιση των πρωταρχικών κυττάρων και στην ενδεχόμενη κακοήγη εξαλλαγή. Πράγματι η ομόζυγη απώλεια εξόνων 2 και 3 στο ομόλογο CDKN2A στα ποντίκια, προδιέθετε σε αυξημένη επίπτωση μελανώματος μόνο όταν υπήρχε ενεργοποίηση του H-RAS στα μελανοκύτταρα. Αυτό υπονοεί πως οι βλάβες του CDKN2A «προετοιμάζουν» το μελανοκύτταρο για την νεοπλασία.

σχήμα 2



Σχήμα 2. Η ασυνήθης γενομική δομή και τα προϊόντα του CDKN2A locus. A: INK4A και ARF (p14^{ARF} στον άνθρωπο και p19^{ARF} στα ποντίκια) αρχόμενα σε διαφορετικά πρώτα εξόνια και μοιράζονται το κωδικοποιημένο εξόνιο 2, αλλά σε ένα εναλλακτικό πλαίσιο ανάγνωσης, έτσι κωδικοποιεί δυο πρωτεΐνες χωρίς κάποια ομοιότητα αμινοξέων. Η συμμετοχή της γειτονικών και των συναφών CDKN2B στην παθολογία του μελανώματος είναι ασαφής, αν και είναι συχνά διαγράφεται σε συνδυασμό με CDKN2A (3). B: ARF συμμετέχει στο μονοπάτι p53 μέσω σύνδεσης και απομόνωσης του ανταγωνιστή p53, MDM2. Η απώλεια του ARF επομένως έχει ως αποτέλεσμα στη καθαρή αποδόμηση του p53 από το MDM2- μεσολαβητή ουβικουϊτίνιωσης. Το p16^{INK4A} αναστέλλει την δράση του CDK4/CDK6-cyclin D1 συμπλέγματος στο μονοπάτι

του ρετινοβλαστώματος (Rb). Η απώλεια του p16^{INK4A} έχει ως αποτέλεσμα την φωσφορυλίωση και την απενεργοποίηση του pRB οδηγώντας στην απώλεια σύζευξης από τον παράγοντα αντιγραφής E2F, επιτρέποντας την μεταγραφή των γονιδίων στόχων E2F που απαιτούνται για την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου από την G1 στην S φάση⁶⁰.

Το καλύτερα μελετημένο γονίδιο για το μελάνωμα είναι CDKN2A στο χρωμόσωμα 9.

Κληρονομικές μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος σε 40% των οικογενειών με 3 ή περισσότερα κρούσματα μελανώματος.

Στους περισσότερους πληθυσμούς υπάρχει επίσης μια ισχυρή σχέση μεταξύ της κατάστασης μετάλλαξης του γονιδίου και τον καρκίνο του παγκρέατος .

Ειδικός δερματολογικός και έλεγχος γενετικού κινδύνου είναι πολύ σημαντικός για ασθενείς με 3 ή περισσότερες περιπτώσεις μελανώματος στην οικογένεια. Το γονίδιο CDKN2A έχει αποδειχθεί πως κωδικοποιεί τους παρακάτω παράγοντες του κυτταρικού κύκλου: p16 και p14ARF. Το p16 συνδέεται με το CDK4 και είναι ένας αναστολέας του κυτταρικού κύκλου που έχει επιπτώσεις στην κυτταρική γήρανση. Το p16 παίζει ρόλο στην επαγωγή γήρανσης των μελανοκυττάρων . Το p14ARF είναι επίσης ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, και οι μεταλλάξεις στον γονίδιο CDKN2A μπορεί να οδηγήσουν σε ευαισθησία του

μελανώματος, εφόσον έχουν επίδραση στην p16 μόνο, p14ARF μόνο, ή και τα δύο p16 και p14ARF.

Οι κληρονομικές μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο βρίσκονται σε λιγότερο από 2% των ασθενών με σποραδικό

Πολύ σπάνια υπάρχουν οικογένειες (2% των οικογενειών με ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις) που έχουν κληρονομικές μεταλλάξεις στο γονίδιο CDK4 που κωδικοποιούν για τη θέση σύνδεσης p16.

Η συνύπαρξη του μελανώματος και των άτυπων σπύλων μέσα στην οικογένεια έχει περιγραφεί και το σύνδρομο έχει ονομαστεί επίσης σύνδρομο B-K mole, το σύνδρομο δυσπλαστικών σπύλων ή η Familial Atypical Multiple Mole and Melanoma (FAMMM).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σε φορείς μετάλλαξης CDKN2A είναι υψηλός, αλλά μεταβλητός, που κυμαίνεται από 58% στην Ευρώπη και 91% στην Αυστραλία από την ηλικία των 80 χρόνων, η οποία υπογραμμίζει τη σημασία του περιβάλλοντος (γεωγραφική θέση) ακόμη και στο οικογενές μελάνωμα.

Μελέτες δείχνουν ότι περίπου οι μισές από τις οικογένειες με κληρονομικό μελάνωμα παρουσιάζουν μετάλλαξη του 9p21, παρόλο που δεν έχει βρεθεί μετάλλαξη CDKN2A σε όλες τις οικογένειες που συνδέονται με 9p21⁶⁰.

3.2 Το μονοπάτι RB

Το μονοπάτι RB είναι υπεύθυνο για την αποτροπή μιας ανώμαλης εισόδου των κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο. Η ετερόζυγη απώλεια του RB1 γονιδίου στους ανθρώπους έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ρετινοβλαστώματος. Οι ιδιότητες διαμόρφωσης του RB μονοπατιού είναι γνωστές για πολλούς συμπαγείς όγκους και η απορύθμιση του στο μελάνωμα δεν αποτελεί εξαίρεση, με ευαπόδεικτες μεταλλάξεις στο INK4A, CDK4 ή RB1.

3.3 INK4A

Οι ενδοσωματικές μεταλλάξεις του INK4A στον άνθρωπο που δεν επιρεάζουν την περιοχή κωδικοποίησης του ARF ευαισθητοποιούν φορείς βλαστικής προς την ανάπτυξη μελανωμάτων. Το ότι αρκεί η απώλεια του P16^{INK4A} για την έναρξη του μελανώματος αποδεικνύει ότι η απώλεια ολόκληρου του CDKN2A γονιδιακού τόπου δεν είναι απαραίτητη.

3.4 CDK4

Η πρωτεΐνη P16^{INK4A} είναι επιλεκτικός αναστολέας της κυκλίνης CDK4 και είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής της ενεργοποίησης του RB. Αν το INK4A δρα κυρίως μέσω του μονοπατιού RB θα μπορούσε να προβλεφτεί ότι οι ενεργοποιημένες μεταλλάξεις της CDK4A θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν λειτουργικά τις διαγραφές του INK4A. Πράγματι σπάνιες μεταλλάξεις της CDK4 που καθιστούν την πρωτεΐνη ανθεκτική στην ανασταλτική δράση της INK4A έχουν βρεθεί σε οικογένειες με κληρονομικό μελάνωμα. Αυτοί οι όγκοι συγκρατούν την wild-type λειτουργία του INK4A γεγονός που υποδηλώνει ότι η INK4A επιστατεί της CDK4 και ότι η απορύθμιση του μονοπατιού RB είναι βασική στην ανάπτυξη του μελανώματος⁶⁰.

3.5 RB1

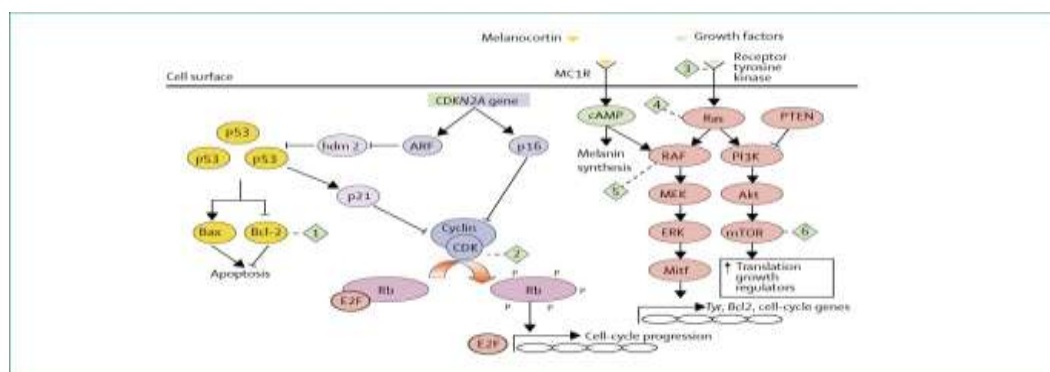
Οι μεταλλάξεις στο RB1 έχει βρεθεί ότι προδιαθέτουν σε μελάνωμα σε ασθενείς οι οποίοι επιβίωσαν από αμφοτερόπλευρο ρετινοβλάστωμα. Αυτά τα μελάνωματα έχουν μια σωματική LOH του υπολειπόμενου αλληλόμορφου wild-type RB1, υπονοώντας έντονα ότι ένα ακέραιο μονοπάτι RB είχε επιλεχθεί κατά των προνεοπλασματικών μελανοκυττάρων. Σε

αυτούς τους ασθενείς το υπολογιζόμενο ρίσκο ανάπτυξης μελανώματος είναι από 4 έως 80 φορές μεγαλύτερο⁶⁰.

3.6 Η οικογένεια RAS: H-,N- και K-RAS

Έχει αποδειχτεί ότι τα τρία μέλη της οικογένειας RAS δεν είναι λειτουργικά περιττά, αλλά έχουν διακριτούς ρόλους, όχι μόνο σε διαφορετικούς τύπους ιστών αλλά ακόμα και στον ίδιο ιστό. Συνέπεια αυτού είναι η διαφορετική μετάλλαξη και ο βαθμός της γονιδιωματικής ενίσχυσης των μελών της οικογένειας RAS εντός των μελανωμάτων: Το γονίδιο N-RAS είναι το πιο συχνά ανιχνεύσιμο (33% σε πρωτοπαθή και 26% σε μεταστατικά μελανώματα) ακολουθούμενο από το H-RAS (κυρίως στους σπίλους Spitz). Παρά την υψηλή επίπτωση σε άλλους τύπους καρκίνου, το K-RAS σπάνια παρατηρείται σε μελανοκυτταρικές βλάβες. Ενδιαφέρον είναι ότι ενώ οι μεταλλάξεις του N-RAS βρίσκονται στο 54% των κληρονομικών σπλών, είναι σπάνιες στους δυσπλαστικούς σπίλους, υπονοώντας ξεχωριστή εξελικτική πορεία από το δυσπλαστικό σπίλο στο μελάνωμα.

σχήμα 3



Η υπερέκφραση των ενεργοποιημένων μορφών είτε του H-RAS ή N-RAS σε ποντίκια με Ink4a/Arf-null υπόστρωμα είχε ως αποτέλεσμα την αυτόματη ανάπτυξη μελανωμάτων. Ωστόσο ενώ τα μελανώματα προερχόμενα από το H-RAS δίνουν μεταστάσεις εξαιρετικά σπάνια αν όχι ποτέ, οι N-RAS όγκοι συχνά δίνουν λεμφαδενικές μεταστάσεις και σε απομακρυσμένα όργανα. Επιπλέον αποδείξεις για τη σχέση των μελανωμάτων με την ενεργοποίηση του MAPK μονοπατιού έρχεται από ένα προκλητό μοντέλο ποντικού με H-RAS όπου η χορήγηση δοξκυκλίνης διαμορφώνει την έκφραση του διαγονιδίου. Αποκλείοντας την έκφραση του διαγονιδίου είχε ως αποτέλεσμα την υποστροφή των de-novo εγκατεστημένων μελανωμάτων, επιβεβαιώνοντας τον ογκογονίδιο-εξαρτώμενο φαινότυπο αυτών των όγκων⁶⁰.

3.7 BRAF

Οι σωματικές μεταλλάξεις που ενεργοποιούν το BRAF βρίσκονται πού συχνά στο μελάνωμα, κυριαρχούνται από ένα είδος σημειακής μετάλλαξης (T→A αλλαγή νουκλεοτιδίου) που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της βαλίνης σε γλουταμινικό οξύ (V600E). Αν και η μετάθεση T→A δεν σχετίζεται με τις βλάβες από την UV ακτινοβολία, οι μεταλλάξεις του BRAF φαίνεται να είναι πιο συχνές σε μελανώματα που αναπτύσσονται σε σημεία του σώματος όπου υπόκεινται σε διαλείπουσα έκθεση στην UV ακτινοβολία. Τα μελανώματα από χρόνιες ηλιακές βλάβες του δέρματος είναι συνήθως wild-type για το BRAF, υποδηλώνοντας μια περίπλοκη και όχι πλήρως κατανοητή αλληλεπίδραση μεταξύ αυτού του περιβαλλοντικού καρκινογόνου και της γενετικής της ανάπτυξης του μελανώματος. Επιπλέον η ενεργοποίηση του BRAF μπορεί να είναι ένα πρώιμο γεγονός στη ζωή, μιας και οι μεταλλάξεις BRAF(V600E) είναι συνήθεις στους καλοήθεις και τους δυσπλαστικούς σπίλους. Το BRAF είναι ο άμεσος στόχος της οικογένειας RAS και συμμετέχει στην ενεργοποίηση του ERK, αλλά όχι και στο μονοπάτι PI3K. ενεργοποιημένες μεταλλάξεις BRAF

παρατηρούνται μερικές φορές σε συνδυασμό με τις διαγραφές του PTEN, το οποίο συνεπάγεται ότι η διπλή διαμόρφωση των μονοπατιών ERK και PI3K μάλλον είναι απαραίτητη για την έναρξη της μελανωματογένεσης. Συμφωνα με αυτό η παρατήρηση πως η μεταμόρφωση των απαθανατισμένων(από τη στοχοποίηση του CDK4 και P53 και την υπερέκφραση hTERT) ανθρώπινων μελανοκυττάρων απαιτείται ο συνδιασμός του ενεργοποιημένου BRAF και PI3K, και όχι μόνο το BRAF σε ένα πρότυπο σύστημα με τεχνητό δέρμα. Πάντως αυτός ο συνδυασμός δεν οδήγησε στην ίδια επιθετική ανάπτυξη και διηθητικότητα όπως παρατηρήθηκε σε μελάνωμα που προκλήθηκε από παρόμοια απαθανατισμένα μελανοκύτταρα τροποποιημένα από ενεργοποιημένο N-RAS. Συνοψίζοντας, νέα πειραματικά δεδομένα εγείρουν την πιθανότητα ξεχωριστής λειτουργικότητας των N-RAS και BRAF, αν και τα προφανή αμοιβαία αποκλειστικά τους μοτίβα της μετάλλαξης στο ανθρώπινο μελάνωμα παραμένουν αξιοσημείωτα.

Νέα δεδομένα δείχνουν ότι το BRAF ενεργεί πάνω σε ένα γηράσκων μονοπάτι στους καλοήθεις σπίλους στον άνθρωπο. Η διαγονιδιακή έκφραση του BRAF (V600E) που στόχευε τα μελανοκύτταρα του ψαριού-ζέβρα δημιούργησε καλοήθεις σπιλοειδής βλάβες, ενώ διηθητικά μελάνωματα δημιουργήθηκαν με κάποια καθυστέρηση όταν πέρασαν σε ψαρια-ζέβρα με ανεπάρκεια του p53. Οι άνθρωποι κληρονομικοί σπίλοι με ενεργοποιημένες τις μεταλλάξεις BRAF εκφράζουν τη σχετιζόμενη με την γήρανση οξική β-γαλακτοσιδάση (SA-β-Gal), κλασικό παράγοντα σχετιζόμενο με την γήρανση. Αυτό σημαίνει ότι το ενεργοποιημένο BRAF από μόνο του δεν αρκεί για να επάγει την εξέλιξη ενός όγκου πέρα από το στάδιο του σπίλου, αλλά χρειάζεται επιπλέον γενετικά συμβάντα⁶⁰.

3.8 P53

Το P53 είναι πολύ σημαντικό για τη διατήρηση του φυσιολογικού γονιδιώματος του κυττάρου μέσα από ένα πλήθος μηχανισμών συμπεριλαμβανομένων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, επιδιόρθωση βλάβης του DNA, ενεργοποίηση του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) σε περίπτωση που η βλάβη του DNA δεν μπορεί να επιδιορθωθεί. Η σημασία του ως ογκοκατασταλτικό αποδεικνύεται από το υψηλό ποσοστό αδρανοποίησης του σε συμπαγείς όγκους, με τις μεταλλάξεις στο TP53 γονίδιο να συναντώνται σε πάνω από το 50% των συμπαγών όγκων. Αντίθετα ο TP53 γονιδιακός τύπος σπάνια μεταλλάσσεται στα μελάνωματα στον άνθρωπο, αν και η απώλεια του P53 στα ποντίκια σε συνέργεια με την ενεργοποίηση του H-RAS δύναται να προκαλέσει μελάνωμα. Παρομοίως με την LOH στην Cdkn2a σε ετεροζυγωτικά ποντίκια για Ink4a/Arf knock-out τα μεταλλαγμένα TP53 ετεροζυγωτικά επίσης χάνουν το wild-type αλληλόμορφο στα H-RAS οφειλόμενα μελάνωματα. Έτσι, ενώ το p53 μένει ανέπαφο στα ανθρώπινα μελάνωματα, η απενεργοποίηση του μονοπατιού του είναι πιθανό να είναι κρίσιμη και ενδεχομένως επιτυγχάνεται μέσω της μετάλλαξης στο ARF, αPAP-1, ή με άλλα μέσα⁶⁰.

4. Κλινική εξέταση διάγνωση και χαρακτηριστικά του μελάνωματος

Η διάγνωση του μελάνωματος είναι κλινική. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος όλου του δέρματος μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ανίχνευσης ΚΜ κατά 6 φορές σε σχέση με την τοπική εξέταση. Οι άρρενες έχουν περισσότερες βλάβες στη ράχη και οι γυναίκες στα κάτω άκρα μιας και αυτές είναι περιοχές που υφίστανται συνήθως ηλιακό έγκαυμα. Ο έλεγχος των περιοχών αυτών συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση. Η ειδικότητα, η ευαισθησία και η προγνωστική αξία της κλινικής εξέτασης του δέρματος διαφέρει ανάλογα με τον εξεταστή και το είδος του πληθυσμού που εξετάζεται⁶¹

Το μελάνωμα μπορεί να εμφανισθεί με του παρακάτω τρόπους.

- Ως μελαγχρωματική βλάβη που αλλάζει σε μέγεθος, χρώμα, ή σχήμα σε διάστημα μηνών ή ετών
- Ως σπίλος που διαφέρει στα χαρακτηριστικά του από τους άλλους σπίλους, χωρίς ιστορικό αλλαγής.

- Ως νέος σπίλος με ανώμαλη όψη ή και αυξανόμενο μέγεθος

Η διάγνωση τίθεται από τους δερματολόγους με ένα ποσοστό ευαισθησίας της τάξης του 60-80% ενώ φτάνει το 90% με την βοήθεια της δερματοσκόπησης, μιας μη επεμβατικής τεχνικής που μεγεθύνει το δέρμα σε τέτοιο βαθμό ώστε να γίνονται ορατές και οι μικροσκοπικές αλλοιώσεις του. Είναι βασική η αναζήτηση κλινικών χαρακτηριστικών, το λεπτομερές ιστορικό, έλεγχος για παράγοντες κινδύνου, ενώ η εφαρμογή του μνημοτεχνικού κανόνα **ABCDE** βοηθά προκειμένου να εντοπισθούν οι ύποπτες βλάβες.

Κλινικά χαρακτηριστικά. Ο μνημοτεχνικός κανόνας ABCD περιγράφηκε αρχικά από τον Friedman et al το 1985 ενώ το 1998 τροποποιήθηκε από τον Tomas et al για να περιλαμβάνει και το **E**. Τα γράμματα αυτά αντιστοιχούν στα αρχικά των λέξεων Assymetry, Border irregularity, Color variegation, Diameter.

A=Assymetry (Ασυμμετρία): τα ημιμόρια της βλάβης διαφέρουν μεταξύ τους.

B=Border irregularity (ακανόνιστα όρια): τα όρια της βλάβης είναι οδοντωτά.

C=Color variegation (διαφορά στο χρώμα): η βλάβη παρουσιάζει ποικιλία χρωμάτων.

D=Diameter (διάμετρος) :η διάμετρος είναι μεγαλύτερη από 6mm

Το 2005 ο Riegel τόνισε τη σημαντικότητα του στοιχείου της αλλαγής και της εξέλιξης της βλάβης (Evolution), κάποιιο πρόσθεσαν στα κριτήρια ABCDE και το F (funny/feeling)

E=Elevation/Evolution (Ανύψωση/εξέλιξη): η βλάβη αποτελεί νέο ή μεταβαλλόμενο σπίλο

F=Funny/Feeling (περίεργο/αίσθηση): ο σπίλος διαφέρει από τους υπόλοιπους ή έχει περίεργη αίσθηση (π.χ. κνησμό)^{62,63,64,65,66}

Εικόνα 4- ABCDE του κακοήθους μελανώματος



Όταν ένας σπίλος παρουσιάζει αυτές τις αλλαγές τότε είναι ύποπτος και θα πρέπει να αφαιρείται χειρουργικά και να στέλνεται για ιστολογική εξέταση.

Μια λίστα επτά κλινικών αλλαγών σχεδιάστηκε στην Μεγάλη Βρετανία και είναι ένα ευαίσθητο εργαλείο μαζικού ελέγχου για την πρώιμη διάγνωση του μελανώματος. Αποτελείται από τρία κύρια στοιχεία: 1) αλλαγή στο μέγεθος, 2)αλλαγή στο σχήμα, 3)αλλαγή ή/και ανωμαλία στο χρώμα και τέσσερα δευτερεύοντα : 1)φλεγμονή, 2)αιμορραγία ή εφελιδοποίηση, 3)αλλαγή αίσθησης, 4)διάμετρος μεγαλύτερη από 6mm.

Αυτές οι λίστες σχεδιάστηκαν αρχικά για να χρησιμοποιούνται από τους μη ειδικούς ιατρούς. Σε παρουσία ενός κυρίου ή οποιονδήποτε τριών από τα δευτερεύοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο σπίλος θα πρέπει να εκτιμηθεί από ειδικό. Ωστόσο ο ABCD κανόνας δεν ισχύει για όλα τα μελανώματα. Για παράδειγμα τα οζώδη μελανώματα τείνουν να είναι ομοιόχρωμα με ομαλά, σαφώς αφοριζόμενα όρια, τα αχρωστικά μελανώματα δεν μπορούν να εντοπισθούν βάσει χρωματικής ετερογένειας, ενώ συνεχώς αυξάνουν τα μελανώματα

μικρής διαμέτρου. Γενικά ο κανόνας ABCD αποτυγχάνει να εντοπίσει πολλά μελανώματα, τα οποία γίνονται αντιληπτά λόγω αλλαγής στην κλινική εικόνα.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα συμπτώματα σε ένα κακοήθες μελάνωμα με τη συχνότητα εμφάνισης τους⁶⁷.

Πίνακας 2

Συμπτώματα	Συχνότητα εμφάνισης
Αλλαγή μεγέθους	30,4%
Αλλαγή χρώματος	25,7%
Υπέργερση	14,7%
Αιμορραγία	9%
Κνησμός	4,2%
Αόριστες ενοχλήσεις	7,5%
Ένα ή περισσότερα συμπτώματα	50,2%

Η τελική διάγνωση τεκμηριώνεται μόνο με τη χειρουργική αφαίρεση και την ιστολογική εξέταση της βλάβης. Οι ύποπτες βλάβες θα πρέπει να αφαιρούνται σε υγιή όρια τόσο στο δέρμα όσο και στον υποδόριο ιστό. Στην συνέχεια η βλάβη θα πρέπει να αποστέλλεται στον παθολογοανατόμο για την ιστολογική εξέτασή της και επιβεβαίωση ότι η εκτομή έγινε επί υγιών ορίων.

4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

4.1.1 Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα

Είναι ο πλέον συχνός τύπος και αφορά περίπου στο 70%

των περιστατικών. Συνήθως παρουσιάζεται ως πολυχρωματική δερματική βλάβη. Οι ασθενείς το περιγράφουν ως μια επίπεδη βλάβη η οποία επεκτείνεται στην επιφάνεια του δέρματος που με τον καιρό εξελίσσεται σε επαρμένη. Αν η βλάβη αφεθεί δύναται να παρουσιάσει κνησμό, αιμορραγία και εξέλκωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα μελανώματα

εξελίσσονται από προϋπάρχοντες σπίλους, εν τούτοις η πλειοψηφία του ξεκινά de novo. Υπάρχουν αρκετές καλοήθεις δερματικές βλάβες που μιμούνται το μελάνωμα: σπίλοι (κληρονομικοί και επίκτητοι) κυανός σπίλος, ηλιακή φακίδα, κεράτωσις, αιμαγγείωμα. Το χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα είναι η παζετοιδής διασπορά κακοηθών μελανοκυττάρων σε όλη την επιδερμίδα. Αυτός ο τύπος μελανώματος συνήθως παρουσιάζει ενεργοποιημένες μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF στο V600.

Εικόνα 5- Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα



4.1.2 Οζώδες μελάνωμα

Αφορά στο 15-30% των περιπτώσεων και σε αντίθεση από το προηγούμενο εμφανίζεται από την αρχή της ανάπτυξής του ως ένας οζώδης, εξωφυτικός, σκουρόχρωμος (από καφέ έως μαύρος), συχνά διαβρωμένος ή και αιμορραγούν όγκος. Σε ιστολογικό επίπεδο παρουσιάζει μία σύντομη οριζόντια φάση ανάπτυξης και στη συνέχεια μία επιθετική κάθετη φάση. Συνεπώς, η πρώιμη ανίχνευση, όταν δηλαδή βρίσκεται σε ενδοεπιδερμική φάση ανάπτυξης, είναι πρακτικώς αδύνατη. Η πρόγνωση του είναι χειρότερη από το επιφανειακώς επεκτεινόμενο.

Εικόνα 6-Οζώδες μελάνωμα



4.1.3 Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής

Αφορά στο 5-10% των μελανωμάτων και εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους με φωτογηρασμένο δέρμα, ως επίπεδη, βραδέως αναπτυσσόμενη, μελαγχρωματική βλάβη, που μπορεί να φτάσει σε μεγάλες διαστάσεις (έως αρκετά εκατοστά). Έχει καλύτερη πρόγνωση από τους υπόλοιπους τύπους. Αυτός ο τύπος μελανώματος παρουσιάζει μεταλλάξεις στο C-kit.

Εικόνα 7-Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής



4.1.4 Μελάνωμα των άκρων

Είναι συνήθως παλαμοπελματιαίο ή υπο- ή περι-ονύχιο. Κατά την πρώιμη ενδοεπιδερμική φάση εμφανίζεται ως μία ακανόνιστη, ασαφώς αφοριζόμενη μελάγχρωση, ενώ αργότερα αναπτύσσονται οζίδια που σηματοδοτούν τη διηθητική φάση ανάπτυξης. Εκτός από τους κύριους τύπους μελανώματος υπάρχουν και κάποιες λιγότερο συχνές μορφές, όπως το μελάνωμα των βλεννογόνων, το δεσμοπλαστικό, το αμελανωτικό, και το πολυποειδές, που αποτελούν λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων. Αυτός ο τύπος μελανώματος παρουσιάζει μεταλλάξεις στο C-kit.

Εικόνα 8-Μελάνωμα των άκρων



Εκτός από τους κύριους τύπους μελανώματος υπάρχουν και κάποιες λιγότερο συχνές μορφές, όπως το μελάνωμα των βλεννογόνων, το δεσμοπλαστικό, το αμελανωτικό, και το πολυποειδές, που αποτελούν λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων.

5. Πρόγνωση και Σταδιοποίηση

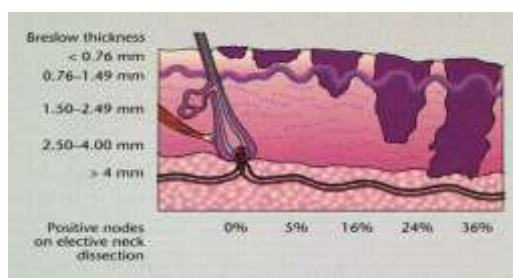
Κατά τη διάγνυσή τους, το 90% των μελανωμάτων είναι πρωτοπαθείς μη μεταστατικοί όγκοι. Η δεκαετής επιβίωση για τους όγκους αυτούς υπολογίζεται γύρω στο 75-85%. Οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τα πρωτοπαθή, μη μεταστατικά μελανώματα, όπως αναλύονται σε πρόσφατες μελέτες, είναι τα εξής:

Το πάχος του όγκου (δείκτης Breslow), που υπολογίζεται με τη βοήθεια οπτικού μικρομέτρου σε ιστολογικές τομές. Η επιβίωση μειώνεται με την αύξηση του δείκτη Breslow. Ύπαρξη έλκωσης σε ιστολογικό επίπεδο (ορίζεται ως η απουσία ιστολογικά άθικτης επιδερμίδας που επικαλύπτει μεγάλο μέρος του πρωτοπαθούς μελανώματος). Σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης νόσου και χαμηλότερη επιβίωση. Μιτωτικός δείκτης που αντικατοπτρίζει τον αριθμό των μιτώσεων ανά τετραγωνικό χιλιοστό. Η αύξηση της τιμής του σχετίζεται με χαμηλότερη επιβίωση.

Πίνακας 3

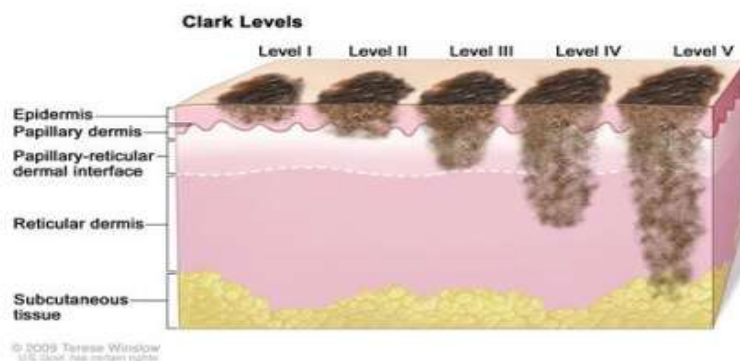
Πάχος κατά Breslow	Πενταετής επιβίωση
< 1 mm	95-100%
1-2 mm	80-96%
2.1-4 mm	60-75 %
> 4 mm	37-50%

Εικόνα 9



Το επίπεδο διήθησης (επίπεδο Clark) συνυπολογίζεται μόνο σε περιπτώσεις μελανωμάτων με δείκτη Breslow ≤ 1 mm. Μετράται με βάση το ανατομικό επίπεδο διήθησης του όγκου. Στο επίπεδο I η βλάβη εκτείνεται στην επιδερμίδα, στο επίπεδο II επεκτείνεται στο θηλώδες χόριο, στο III διηθεί ολόκληρο το χόριο, στο IV επεκτείνεται και στο δικτυωτό χόριο ενώ στο επίπεδο V διηθεί και το υποδόριο λίπος.

Εικόνα 10- επίπεδο Clark



- Αναγνώριση μικρομεταστάσεων στους επιχώριους λεμφαδένες, βασιζόμενη στη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (η μικρομετάσταση ορίζεται ως η μετάσταση που εντοπίζεται σε ιστολογικό επίπεδο, με ελάχιστη διάμετρο 0.2 χιλ και που δεν είναι ανιχνεύσιμη στον κλινικό ή τον απεικονιστικό έλεγχο). Οι ασθενείς που εμφανίζουν μεμονωμένα κύτταρα όγκου, τα οποία αναγνωρίζονται αποκλειστικά με τεχνικές ανοσοϊστοχημείας ή PCR ταξινομούνται ως N0.

Το μελάνωμα μεθίσταται μέσω της λεμφικής ή της αιματικής οδού. Περίπου τα δύο τρίτα των μεταστάσεων εντοπίζονται στις περιοχές παροχέτευσης των επιχώριων λεμφαδένων. Μία τοπική μετάσταση εμφανίζεται ως:

- Μικρομετάσταση στους περιχωρικούς λεμφαδένες. Ανιχνεύεται με βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Σε αντίθεση με τις μακρομεταστάσεις, οι μικρομεταστάσεις δεν εντοπίζονται

με την κλινική εξέταση ούτε με τον απεικονιστικό έλεγχο. Δορυφόρος μετάσταση εμφανίζεται μέχρι 2cm από την πρωτοπαθή βλάβη. In-transit μεταστάσεις εντοπίζονται στο δέρμα ή το υποδόριο της περιοχής μεταξύ της πρωτοπαθούς βλάβης και του πρώτου λεμφαδένα του σταθμού. Κλινικά ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η εκτίμηση της κατάστασης των επιχώριων λεμφαδένων είναι αναπόσπαστο τμήμα της σταδιοποίησης της πάθησης σύμφωνα με το δείκτη: tumor, nodes, metastases – TNM και είναι ουσιαστική τόσο για την επιλογή της θεραπείας όσο και για την πρόγνωση. Ειδικότερα, οι κλινικά θετικοί επιχώριοι λεμφαδένες, όταν εντοπίζονται στο στάδιο III κατά την AJCC, αντιμετωπίζονται με λεμφαδενικό καθαρισμό “en-block” του συνόλου των επιχωρίων λεμφαδένων.

Η δεκαετής επιβίωση υπολογίζεται στο 30-70% για τους ασθενείς με μικρομεταστάσεις, στο 30-50% για τους ασθενείς με δορυφόρες ή in-transit μεταστάσεις και στο 20-40% για τους ασθενείς με κλινικά ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις έχουν δυσμενή πρόγνωση, με τη μέση επιβίωση αυτών που δε λαμβάνουν θεραπεία να κυμαίνεται από 6 έως 9 μήνες, αν και υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάλογα με τη σπλαγχνική τους εντόπιση και τα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH).

Το 2001, η AJCC πρότεινε μία νέα TNM σταδιοποίηση του μελανώματος, που έγινε αποδεκτή και από τη UICC. Το νέο αυτό σύστημα αποτελεί το θεμέλιο λίθο της ταξινόμησης του μελανώματος⁶⁸.

Πίνακας 4- Μικροσταδιοποίηση του ΔΜ κατά Clark-McGovern με βάση το ιστολογικό επίπεδο διήθησης των άτυπων μελανοκυττάρων στις διάφορες στοιβάδες του δέρματος⁶⁸

Επίπεδο	Διήθηση
I	Επιδερμίδα (in situ)
II	Θηλώδης στιβάδα, όχι το όριο θηλώδους-δικτυωτής
III	Όριο θηλώδους-δικτυωτής, όχι τη δικτυωτή στιβάδα
IV	Δικτυωτή στιβάδα
V	Υποδόριος ιστός

Πίνακας 5- Σταδιοποίηση του μελανώματος – T, με βάση το πάχος κατά Breslow, N και M⁶⁸

ΣΤΑΔΙΟ T	
T1 ≤ 1,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση και επίπεδο II/III
	b: με εξέλκωση ή επίπεδο IV/V
T2 1,01-2,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση
	b: με εξέλκωση
T3 2,01-4,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση
	b: με εξέλκωση
T4 >4,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση
	b: με εξέλκωση

ΣΤΑΔΙΟ N		
N0 άνευ λεμφαδενικών μεταστάσεων		
N1 μετάσταση σε 1 λεμφαδένα	a	μικρομετάσταση*
	b	μακρομετάσταση**
N2 μετάσταση σε 2-3 λεμφαδένες	a	μικρομετάσταση*
	b	μακρομετάσταση**
	c	παρένθετες μεταστάσεις/δορυφόρος(ες) χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
N3 μεταστάσεις σε ≥4 λεμφαδένες ή matted λεμφαδένες ή παρένθετες μεταστάσεις/δορυφόρος(ες) με λεμφαδενική(ές) μεταστάσεις		
ΣΤΑΔΙΟ M		LDH ορού
M0	κ.φ.	Κ.φ.
M1a	κ.φ.	κ.φ.
M1b	κ.φ.	κ.φ.
M1c	↑	κ.φ.
M0	άνευ απομακρυσμένων μεταστάσεων	↑

*Μικρομεταστάσεις: διαγιγνώσκονται μετά από ΒΦΛ ή προφυλακτική λεμφαδενεκτομή.

**Μακρομεταστάσεις: ορίζονται ως κλινικώς ανιχνεύσιμες μεταστάσεις, οι οποίες επιβεβαιώνονται μετά από θεραπευτική λεμφαδενεκτομή ή όταν εμφανίζουν έκδηλη εξωκαψική επέκταση.

Πίνακας 6-. Κλινική σταδιοποίηση*- Χρήσιμη για τις θεραπευτικές επιλογές⁶⁸

ΣΤΑΔΙΑ	TNM
Χαμηλού κινδύνου για μεταστάσεις	
Στάδιο 0	Tis**/N0/M0
Στάδιο IB	T1a/N0/ M0
Στάδιο IA	T1b-T2a/N0/M0
Ενδιάμεσου κινδύνου για μεταστάσεις	
Στάδιο IIA	T2b/N0/M0
	T3a/N0/M0
Στάδιο IIB	T3b/N0/M0
	T4a/N0/M0
Στάδιο IIC	T4b/N0/M0
Υψηλού κινδύνου για απομακρυσμένες μεταστάσεις και θνητότητα	
Στάδιο III	όποιο T/N1, N2 ή N3/M0
Στάδιο IV	όποιο T/όποιο N/M1

*Η κλινική σταδιοποίηση περιλαμβάνει μικροσταδιοποίηση του πρωτοπαθούς ΔΜ και κλινική/ακτινολογική διερεύνηση για περιοχικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις και, κατά παράδοση, επιβάλλεται να συντελείται μετά την ολική εξαίρεση του πρωτοπαθούς ΔΜ.

**Tis: μελάνωμα in situ.

Πίνακας 7- Ιστοπαθολογική σταδιοποίηση*- Χρήσιμη για την αξιολόγηση του τελικού αποτελέσματος (επιβίωση)⁶⁸

Στάδιο0	Tis/N0/M0
ΣτάδιοIA	T1a/N0/M0
ΣτάδιοAB	T1b-T2a /N0/M0
ΣτάδιοIIA	T2b-T3a/N0/M0
ΣτάδιοIIB	T3b-T4a/N0/M0
ΣτάδιοIIC	T4b/N0/M0
ΣτάδιοIIIA	T1-4a/N1a- N2a/M0
ΣτάδιοIIIB	T1-4b/N1a-N2a/M0 T1-4a/N1b-N2b/M0 T1-4a/b/N2c/M0
ΣτάδιοIIIC	T1-4b/N1b-N2b/M0 Όποιο T/N3/M0
ΣτάδιοIV	Όποιο T /όποιο N/M1

*Η ιστοπαθολογική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη μικροσταδιοποίηση του πρωτοπαθούς ΔΜ και τις ιστοπαθολογικές πληροφορίες για τους επιχώριους λεμφαδένες μετά από μερική ή ολική λεμφαδεκτομή.

6. Χειρουργική θεραπεία

6.1 Γενικές αρχές

Η χειρουργική αφαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής του μελανώματος για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών. Αυτή είναι επίσης η μόνη θεραπεία για ασθενείς με in situ μελάνωμα, στάδιο I και τους περισσότερους τύπους μελανωμάτων σταδίου II. Σε περιπτώσεις βλαβών μεγάλου μεγέθους που εντοπίζονται στο πρόσωπο, όπως π.χ. σε βλάβες τύπου κακοήθους φακής, στα άκρα ή στους βλεννογόνους, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί διαγνωστική ή τμηματική βιοψία. Οι τμηματικές βιοψίες είναι δυσκολότερο να αξιολογηθούν ιστολογικά και υπάρχει πάντα ο κίνδυνος να μην έχει εκταμεί το βαθύτερο τμήμα του όγκου. Παρά ταύτα, μεγάλες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε τμηματική βιοψία ή μη ριζική εκτομή δεν παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που υποβλήθηκαν σε ριζική εκτομή της βλάβης. Σε περιπτώσεις με κλινικά θετικούς λεμφαδένες επιβάλλεται λεμφαδενικός καθαρισμός και αφαίρεση των διηθημένων λεμφαδένων. Ο προληπτικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε βλάβες μεγαλύτερες του 1mm δεν συνίσταται καθώς οι επιπλοκές από την επέμβαση είναι σημαντικές. Αντί αυτού εφαρμόζεται η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα για τον εντοπισμό των ασθενών εκείνων που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από προληπτικό λεμφαδενικό καθαρισμό, αποφεύγοντας τις επιπλοκές στους υπόλοιπους ασθενείς⁶⁹.

Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό.

6.1.2 Πρωτοπαθές μελάνωμα

Η αρχική χειρουργική αφαίρεση θα πρέπει να ακολουθείται από ευρεία εκτομή μέσα σε 4-6 εβδομάδες. Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται τα προτεινόμενα όρια εκτομής με βάση το πάχος του όγκου. Τα όρια αυτά δεν τηρούνται σε ειδικές ανατομικές θέσεις όπως η περιοχή των βλεφάρων και τα δάκτυλα.

Πίνακας 8- Προτεινόμενα όρια εκτομής για το μελάνωμα⁶⁹.

Πάχος του όγκου (Breslow)	Όριο εκτομής
In situ	0,5cm
≤2mm	1cm
> 2mm	2-3cm

6.1.3 Κακοήθης φακή (LM)

Η κακοήθης φακή θεωρείται in situ μελάνωμα με αργή εξέλιξη. Είναι η σπανιότερη μορφή μελανώματος (5%), εμφανίζεται επί προϋπάρχουσας κακοήθους φακής και έχει καλύτερη πρόγνωση από άλλες μορφές μελανώματος με μικρή τάση για μετάσταση. Τα όρια εκτομής μπορούν να είναι σχετικά στενότερα και εάν υπάρχει δυνατότητα συστήνεται η μικρογραφική εξέταση των ορίων εκτομής προκειμένου να διατηρηθεί ανέπαφο μεγαλύτερο τμήμα των γύρω ιστών. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να διατηρούνται οι ανατομικές δομές, η λειτουργικότητα και η αισθητική του προσώπου. Ορισμένες αναλύσεις και μελέτες φάσης II προτείνουν την τοπική εφαρμογή imiquimod ως εναλλακτική θεραπεία σε επιλεγμένες περιπτώσεις, με το ποσοστό ανταπόκρισης να κυμαίνεται γύρω στο 75-88%. Ωστόσο στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορούνται για την αδυναμία ιστολογικής εκτίμησης της έκτασης της βλάβης και την ανάγκη στενής παρακολούθησης⁶⁹.

6.1.4 Κακοήθης μελάνωμα των άκρων (ALM) και των βλεννογόνων

Τα μελανώματα των άκρων και των βλεννογόνων είναι συνήθως κακώς αφοριζόμενα και πολυεστιακά με αποτέλεσμα τα κλινικά όρια να μην αντιστοιχούν στα ιστολογικά, και να αυξάνονται οι πιθανότητες υποτροπής. Έτσι προτείνονται όρια εκτομής τουλάχιστον 1cm ή στενότερα εφόσον χρησιμοποιηθεί η μικρογραφική τεχνική (Mohs' surgery). Η Mohs μικρογραφική επέμβαση είναι μια τεχνική για την αφαίρεση καρκίνου του δέρματος. Ενέχει οριζόντιες τομές του δέρματος και την εξέτασή τους στο μικροσκόπιο.

6.1.5 Θεραπευτικό πλάνο για in situ μελάνωμα (Στάδιο 0)

Η θεραπεία συνίσταται στην αφαίρεση του όγκου. Όταν η διάγνωση έχει επιβεβαιωθεί από τη βιοψία, μια εκτομή του όγκου εκτελείται έτσι ώστε να επιτευχθούν ασφαλή όρια εκτομής για έναν κακοήγη όγκο. Μετά την έγχυση τοπικού αναισθητικού γύρω από τον όγκο, πραγματοποιείται αφαίρεση ώστε να υπάρχει 0,5 cm φυσιολογικού ιστού γύρω και κάτω από αυτόν. Είναι μερικές φορές πιθανό, κατά τη βιοψία η οποία γίνεται για να τεθεί η διάγνωση, να αφαιρεθεί ολόκληρη η βλάβη εντός των κατάλληλων ορίων οπότε και δεν χρειάζεται περαιτέρω επέμβαση.

6.1.6 Θεραπευτικό πλάνο για μελάνωμα σταδίου I-IV

Στα μελανώματα σταδίου I και II δεν παρατηρούνται λεμφαδενικές μεταστάσεις και σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες, δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος σε

ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα. Η αξονική τομογραφία δε συστήνεται σε ασθενείς σταδίου I και II καθώς παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα υψηλού κινδύνου δύνανται να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο εφόσον κριθεί απαραίτητο. Στα μελανώματα σταδίου III και IV Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου, θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας συστήνεται στους ασθενείς σταδίου III προκειμένου να αποκλειστούν μεταστάσεις, πριν από το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Συστήνεται επίσης και στους ασθενείς σταδίου IV, στους οποίους ο περαιτέρω έλεγχος καθορίζεται από τα συμπτώματα και την πιθανή ένταση σε κάποια κλινική μελέτη. Στους ασθενείς σταδίου IV θα πρέπει να προσδιορίζονται και τα επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH), ενώ σε ορισμένα κέντρα χρησιμοποιείται και η πρωτεΐνη S-100 ως δείκτης υποτροπής. Το σπινθηρογράφημα οστών ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις υποψίας οστικής προσβολής⁶⁹.

6.2 Χειρουργική εκτομή

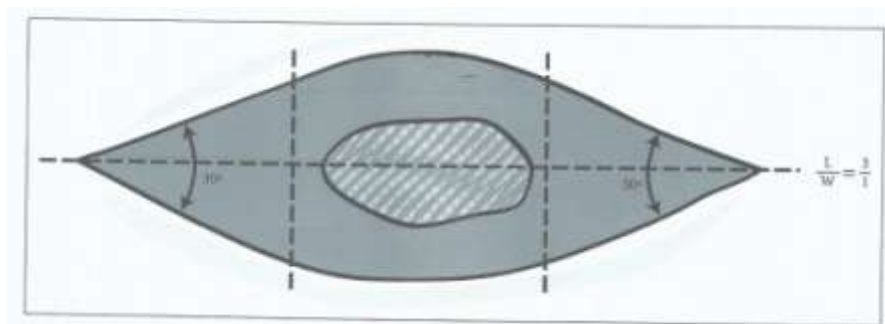
Η ορθή χειρουργική αντιμετώπιση του μελανώματος είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την αρχική διάγνωση, όσο και για τον καθορισμό της βέλτιστης περαιτέρω θεραπείας. Οι στόχοι της χειρουργικής εκτομής είναι:

- Η ιστολογική τεκμηρίωση της βλάβης
- Η συλλογή επαρκών στοιχείων για την σταδιοποίηση και τον καθορισμό πιθανής επικουρικής θεραπείας
- Η εκτομή της αρχικής βλάβης σε όρια τα οποία να ελαχιστοποιούν την πιθανότητα τοπικής υποτροπής, χωρίς να θέτουν σε κίνδυνο την αξιοπιστία περαιτέρω εξετάσεων σταδιοποίησης (π.χ. η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού μπορεί να είναι ανακριβής μετά από ευρεία εκτομή)
- Το βέλτιστο αισθητικό αποτέλεσμα

6.2.1 Αρχική βιοψία

επί υποψίας μελανώματος γίνεται ολική αφαίρεση της βλάβης με όριο υγιούς δέρματος 1-2mm. Η βιοψία εκτομής θα πρέπει να πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψιν την πιθανότητα διεξαγωγής μελλοντικού χειρουργείου ευρύτερης εκτομής. Ως εκ τούτου η τομή θα πρέπει να προσανατολίζεται σύμφωνα με τις φυσικές γραμμές τάσεως του δέρματος γνωστές ως γραμμές Langer, στον κορμό, και κατά τον επιμήκη άξονα στα άκρα. Τέτοιες τομές διευκολύνουν την μεταγενέστερη σύγκλιση του τραύματος μιας ευρύτερης εκτομής και μειώνουν τις ανάγκες για δερματική μεταμόσχευση.

Εικόνα 11- Ατρακτοειδής τομή



Η ιδανική αναλογία μήκους προς πλάτος μίας ατρακτοειδούς τομής είναι 3 προς 1 και η ιδανική γωνία είναι 30°. αυτές οι αναλογίες επιτρέπουν την επίτευξη της σύγκλισης με την ελάχιστη δυνατή τάση στη τομή και την αποφυγή εμφάνισης των “dog-ears” στις άκρες του τραύματος⁷⁰.

Σε ευμεγέθεις βλάβες με δυσκολία στην άμεση αποκατάσταση του ελλείμματος γίνεται λήψη βιοψίας από το σημείο που να υπάρχουν εμφανή τα κλινικά χαρακτηριστικά του μελανώματος μαζί με υποκείμενο υγιή ιστό. Ωστόσο, οι βιοψίες αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη εκτίμηση του όγκου εάν το παχύτερο μέρος της βλάβης δεν συμπεριλαμβάνεται στο ληφθέν δείγμα.

6.2.2 Ευρύτερη εκτομή

Η οριστική χειρουργική θεραπεία του κακοήθους μελανώματος είναι η ευρύτερη χειρουργική εκτομή μέχρι την εν τω βάθει περιτονία ή αφαίρεση της οποίας είναι αμφιλεγόμενη καθώς θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο μεταστάσεων.

Με τον όρο αυτό εννοούμε την ευρύτερη εκτομή μακροσκοπικά φυσιολογικού δέρματος γύρο από την ουλή της διαγνωστικής βιοψίας ή γύρο από το ίδιο το μελάνωμα. Επειδή συνήθως οι μικροσκοπικές μεταστάσεις στο δέρμα αναπτύσσονται κοντά στο πρωτοπαθές μελάνωμα αποφεύγεται με την εκτομή αυτή η τοπική υποτροπή. Το πάχος της βλάβης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα τόσο για την σταδιοποίηση, όσο και για τον καθορισμό των ορίων εκτομής.

Με βάση τις μελέτες του παρακάτω πίνακα, προτείνεται για τα μελανώματα ενδιάμεσου πάχους (1-4mm), όρια εκτομής τα 2cm. Η ακόμη ευρύτερη εκτομή δεν έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ή θνητότητας, ενώ όρια εκτομής <2cm σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής.

Πίνακας 9- τρέχουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τα όρια εκτομής του κακοήθους Μελανώματος^{71,72,73,74,75}

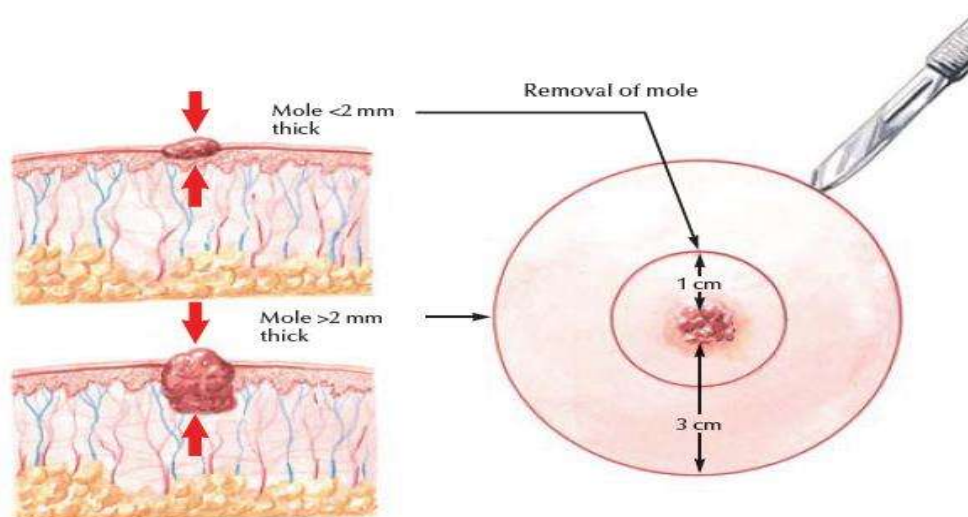
Πάχος breslow	UK (2010)	Η.Π.Α. (2008)	Αυστραλία (2005)	Ελβετία (2005)	Δανία (2005)	Γερμανία (2008)
In situ	2-5mm	5mm	5mm	5mm	5mm	5mm
≤1mm	1cm	1cm	1cm	1cm	1cm	1cm
1,01-2mm	1-2cm	1-2cm	1-2cm	1cm	1cm	1cm
2,01-4mm	2-3cm	2cm	1-2cm	2cm	2cm	2cm
>4mm	2-3cm	2cm	2cm	2cm	2cm	2cm

Για τα παχιά μελανώματα (>4mm) προτείνεται επίσης όρια εκτομής τα 2cm. αν και στη Μεγάλη Βρετανία τα όρια για τέτοιου τύπου βλάβες είναι στα 3cm, δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι τα ευρύτερα όρια μειώνουν το ποσοστό τοπικής υποτροπής ή αυξάνουν το ποσοστό επιβίωσης⁷⁶, ενώ όρια <2cm έχουν συσχετισθεί με αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής.

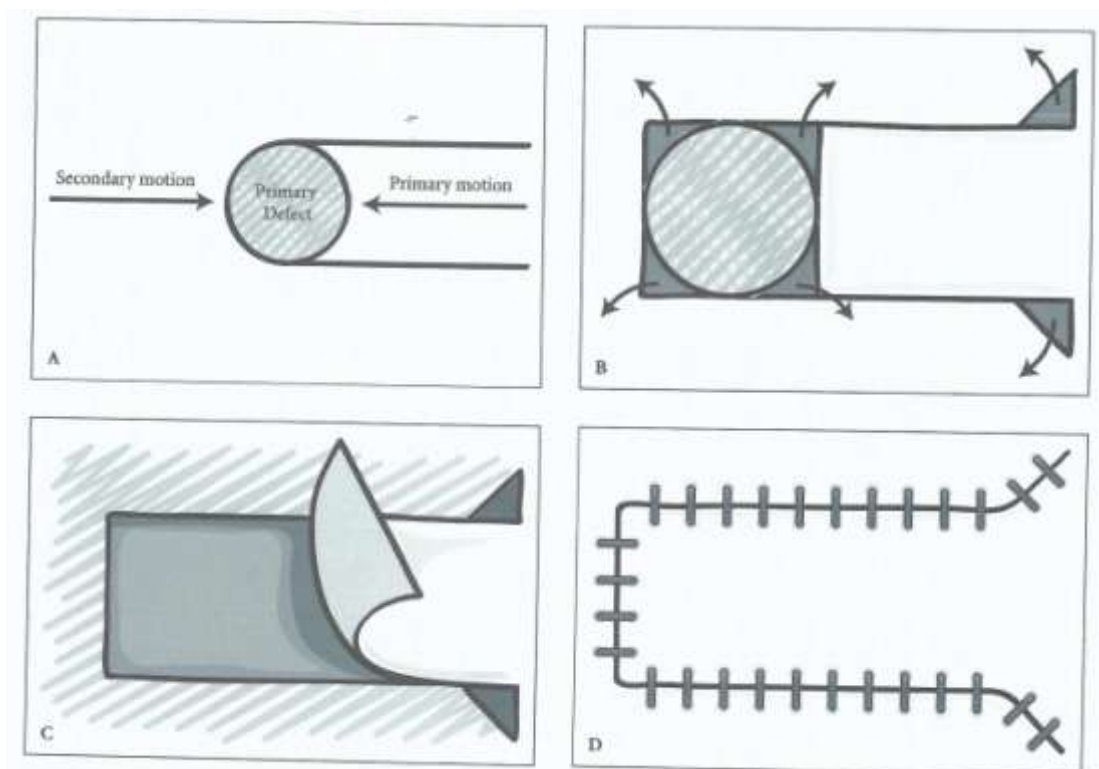
Για τα ενδοεπιθηλιακά μελανώματα προτείνονται όρια εκτομής τα 0,5cm. Το ποσοστό τοπικών υποτροπών είναι εξαιρετικά χαμηλό, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία τα όποια να υποστηρίζουν ευρύτερα ή μικρότερα όρια εκτομής^{77,78}.

Σε ασθενείς με μελάνωμα κεφαλής/τραχήλου ισχύουν οι ίδιες αρχές για τα όρια της ευρύτερης εκτομής. Αν ωστόσο κάποιες ανατομικές δομές αποκλείουν την ευρύτερη εκτομή ή αν η βλάβη θεωρείται υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή (δεσμοπλαστικό μελάνωμα), συστήνεται επικουρική ακτινοθεραπεία.

Εικόνα 12



σχήμα 4-Πρωθητικός κρημνός



Ο απλός πρωθητικός κρημνός είναι μια χρήσιμη τεχνική για ανατομικές περιοχές όπως το βλέφαρο και το μέτωπο. Αυτός ο κρημνός βασίζεται στην ελαστικότητα του δέρματος και

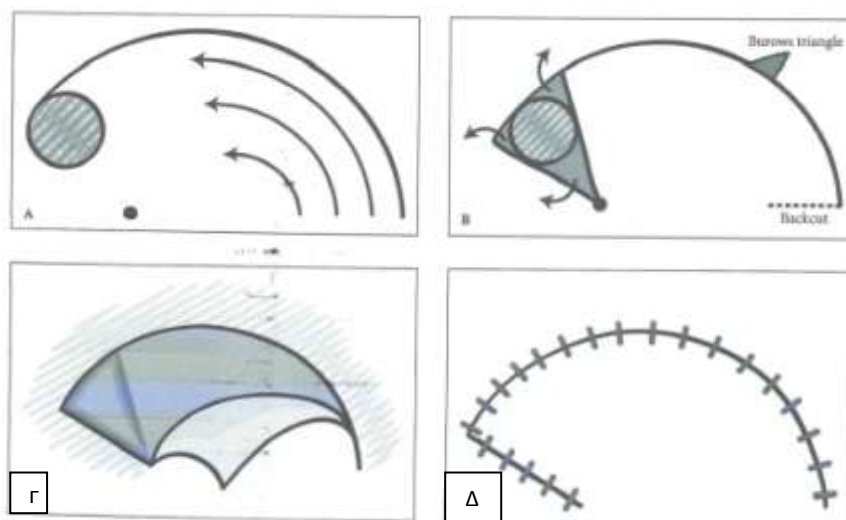
έχει σχετικά μικρή παροχή αίματος σε σύγκριση με άλλου είδους κρημνούς. Γι'αυτό, πρέπει να σχεδιαστεί προσεκτικά ώστε να μην στενέψει η βάση του. Η βλάβη εκτέμνεται σε τετράγωνο. Τα τρίγωνα του Burrow αφαιρούνται από τη βάση του κρημνού, ο οποίος και καθηλώνεται (C) . (D) το τελικό αποτέλεσμα. Πρέπει να σημειωθεί η ελαφρά πλάτυνση της βάσης⁷⁹.

Εικόνα 13- Προωθητικός κρημνός



- A. Το μέτωπο είναι ένα ιδανικό σημείο για την τεχνική του προωθητικού κρημνού, επειδή οι τομές είναι παράλληλες με τις πτυχές του δέρματος του μετώπου.
B. Μετεγχειρητικά. Ένας δεύτερος κρημνός μπορεί να δημιουργηθεί από την αντίθετη πλευρά για τη διενέργεια διπλού προωθητικού κρημνού ο οποίος λέγεται και Η-πλαστική⁷⁹.

σχήμα 5- Περιστροφικός κρημνός



- A. ο περιστροφικός κρημνός γίνεται με τη διενέργεια μίας ή δύο μακρών τοξοειδών τομών. Ο κρημνός περιστρέφεται γύρο από ένα σταθερό σημείο. Η κίνησή του περιορίζεται από την ελαστικότητα και την κινητικότητα του δέρματος. B. τα “dog-ears” αφαιρούνται για να μετατραπεί η βλάβη σε τρίγωνο με το κατώτερο σημείο του να εξυπηρετεί ως άξονας περιστροφής. Γ. Ο κρημνός ανασηκώνεται και γίνεται παρασκευή και κινητοποίηση αυτού και του πέριξ αυτού δέρματος. Δ. μετά τη παρασκευή και κινητοποίηση ο κρημνός

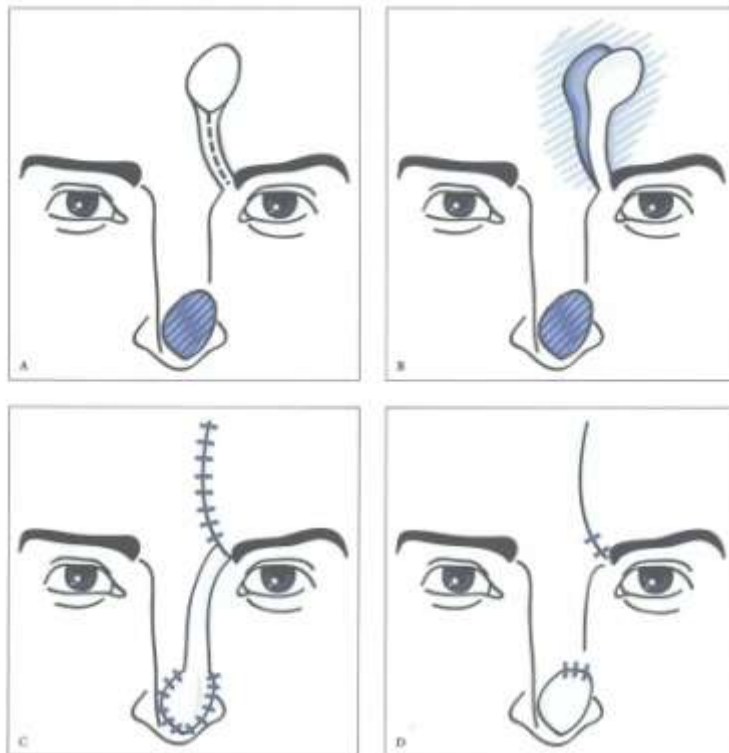
τοποθετείται στη θέση του. Οι περιστροφικοί κρημνοί μπορούν να πραγματοποιηθούν με πολλαπλές τομές σε σημεία όπως το τριχωτό της κεφαλής όπου η ελαστικότητα και η κινητικότητα του δέρματος είναι περιορισμένες⁸⁰.

Εικόνα 14- Περιστροφικός κρημνός



Βλάβη του τριχωτού της κεφαλής. Δυο μακρές τοξοειδείς τομές δημιουργούν δυο κρημνούς(Α).Οι κρημνοί ανασκώνονται ,παρασκευάζονται και κινητοποιούνται(Β)και περιστρέφονται στη τελική τους θέση (C). (D) άμεσο μετεγχειρητικό αποτέλεσμα⁸⁰.

σχήμα 6-Παρεμβαλλόμενος κρημνός



Εικόνα 15



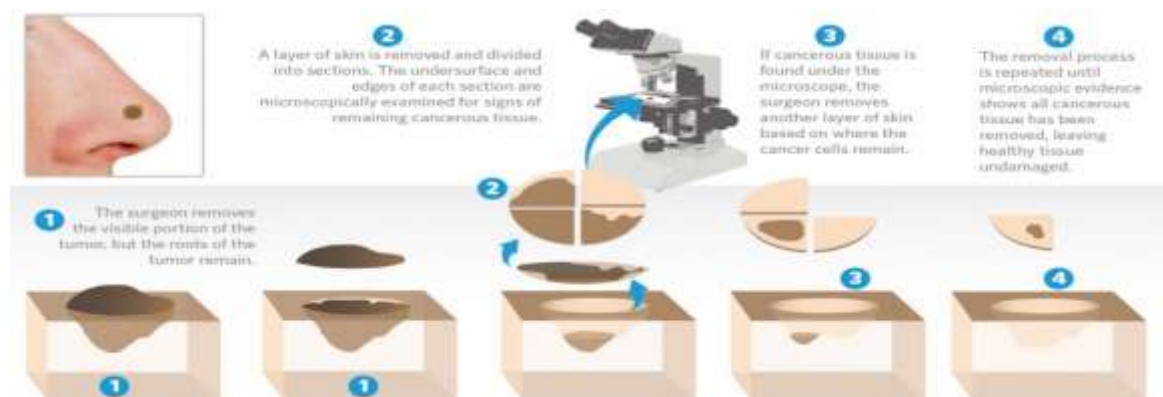
Εκτεταμένη βλάβη της κορυφής και του πλάγιου τοιχώματος της μύτης. Η αποκατάσταση έγινε με παρεμβαλλόμενο κρημνό δέρματος ο οποίος προέρχεται από το μέτωπο και μεταφέρθηκε μαζί με το αγγειακό του στέλεχος.

Η μικροχειρουργική κατά Mohs έχει προταθεί για την αντιμετώπιση του μελανώματος και παρέχει το πλεονέκτημα της μικροσκοπικής απεικόνισης τόσο των περιφερικών όσο και των εν τω βάθει ορίων εκτομής με ακρίβεια που αγγίζει το 100%. Ενδείξεις για την εφαρμογή αυτής της τεχνικής αποτελούν τα μελανώματα κεφαλής/τραχήλου, καθώς και οι επιφανειακές βλάβες μεγάλης διαμέτρου⁸¹.

Η χειρουργική του Mohs, επικεντρώνεται στην ολοκληρωτική εξαίρεση της νεοπλασίας. Οι διαστάσεις και η έκταση του τελικού ελλείμματος σε αυτή την τελευταία περίπτωση δεν είναι επακριβώς προβλέψιμα, αλλά θα παράγουν αναμφίβολα ένα “αρνητικό ισοζύγιο”, που θα είναι ανάλογο με την πραγματική επέκταση του όγκου στους ιστούς, τόσο επιπολής όσο και εν τω βάθει. Ένα συνεκτικό σύστημα φωτογραφικής χαρτογράφησης, επιτρέπει με ακρίβεια και ευκολία την αναγωγή στην κλινική πράξη, μετά από την εξέταση στο μικροσκόπιο των μεμονωμένων χειρουργικών ιστοτεμαχίων. Οι πιθανές νεοπλασματικές νησίδες που έχουν παραμείνει μπορούν να αναγνωριστούν με ασφάλεια στο μικροσκόπιο και χάρη στη χαρτογράφηση, ο χειρουργός μπορεί να παρέμβει στη συνέχεια περιορίζοντας τις ενέργειές του με τρόπο επιλεκτικό, στις περιοχές που αντιστοιχούν στα θετικά ακόμα δείγματα. Μόνο εφόσον θα επιτευχθεί μία πλήρως αρνητική ιστολογική εξέταση σε όλες τις διαστάσεις, ο χειρουργός θα μπορέσει να θεωρήσει ολοκληρωμένο το επεμβατικό του έργο και θα αποφασίσει να επιλέξει ανάμεσα στις διάφορες τεχνικές αποκατάστασης, εκείνη που ανταποκρίνεται περισσότερο στην καλύτερη αισθητική και λειτουργική αποκατάσταση της

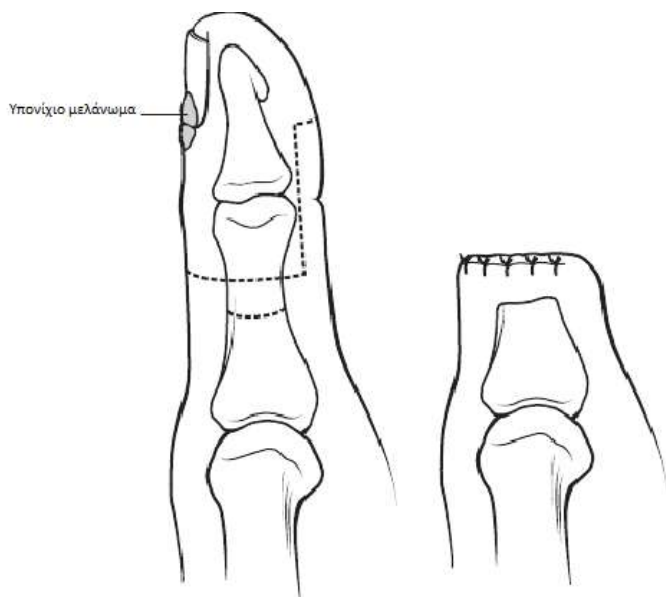
βλάβης. Από αυτή την οπτική, η τεχνική εμφανίζεται πολύ απλή και στην πραγματικότητα έτσι είναι, εφόσον ο χειρουργός κατορθώνει να αφομοιώσει όλες τις λεπτομέρειες της και έχει την ευχέρεια να τις εφαρμόσει με τη λογική σειρά τους.

σχήμα 7



Τα μελανώματα των άκρων είναι συνήθως επίπεδες κηλίδες, μελαγχρωματικές ή και αχρωμικές^{82,83}. λόγω της θέσης τους σε μη ορατές περιοχές του σώματος, συχνά διαγιγνώσκονται καθυστερημένα και σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση⁸⁴. αποτελούν το 0,7-3,5% των μελανωμάτων ενώ το 70%αυτών αφορά στον αντίχειρα και το μέγα δάκτυλο του άκρου πόδα^{85,86}. Τα υπονύχια μελανώματα του μεγάλου δακτύλου αντιμετωπίζονται με ακτινωτό ακρωτηριασμό στο επίπεδο της μεταταρσιοφαλαγγικής άρθρωσης.

Εικόνα 16- Τυπικό επίπεδο ακρωτηριασμού για υπονύχιο μελάνωμα⁸⁷



Στα υπονύχια μελανώματα των δακτύλων στην άκρα χείρα, ο ακρωτηριασμός θα πρέπει να γίνεται στην άπω μεσοφαλαγγική άρθρωση, προκειμένου να διατηρηθεί η λειτουργικότητα του χεριού⁸⁸. Μελανώματα τα οποία εντοπίζονται στη βάση των

δακτύλων, μπορούν συχνά να αντιμετωπιστούν με ευρεία εκτομή μαλακών μορίων και κάλυψη με δερματικά μοσχεύματα ή τοπικούς κρημνούς, χωρίς να χρειαστεί ακρωτηριασμός.

Η άμεση σύγκλιση του τραύματος μετά από ευρεία εκτομή σε κακόηθες μελάνωμα παλαμών/πελμάτων είναι σχεδόν αδύνατη λόγω έλλειψης δερματικής περίσσειας. Η δερματική μεταμόσχευση μπορεί να χρησιμοποιηθεί, εκτός από τις στηρικτικές περιοχές των πελμάτων. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιούνται περιοχικοί ή ελεύθεροι κρημνοί ή δερματική μεταμόσχευση μετά από επαρκή κοκκιοποίηση

6.3 Εκλεκτική λεμφαδενεκτομή

Η εκλεκτική λεμφαδενεκτομή έχει προταθεί ως τεχνική η οποία δίνει την δυνατότητα να απομακρυνθεί μία δυνητική πηγή προέλευσης απομακρυσμένων μεταστάσεων, σε μία χρονική στιγμή όπου η σχέση όγκου – ξενιστή είναι πλεονεκτική για τον ξενιστή. Η αδυναμία ωστόσο ανάδειξης πλεονεκτήματος επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς σε πολυάριθμες μελέτες, σε συνδυασμό με την αυξημένη νοσηρότητα από την «τυφλή» εφαρμογή της τεχνικής σε όλες τις περιπτώσεις μελανώματος οδήγησε στη σταδιακή επικράτηση της λεμφαδενικής χαρτογράφησης με τη χρήση της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού (Sentinel Lymph Node biopsy– SLNb) που εισήγαγε ο Morton το 1992⁸⁹.

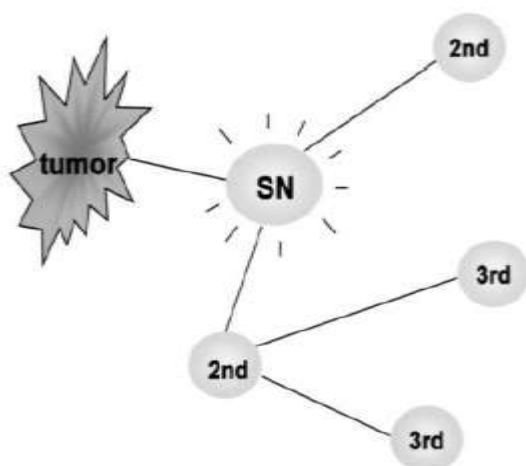
6.4 Βιοψία λεμφαδένα φρουρού

Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού αποσκοπεί στην εξέταση του πρώτου παροχετευτικού λεμφαδένα στην ευρύτερη περιοχή των επιχώριων λεμφαδένων.

Η γνώση της κατάστασης των περιοχικών λεμφαδένων είναι σημαντική για τον καθορισμό της πρόγνωσης, την πιθανότητα εφαρμογής επικουρικής θεραπείας καθώς και την συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές. Η αρχή της τεχνικής βασίζεται στην υπόθεση ότι η ιστοπαθολογική εξέταση του λεμφαδένα φρουρού μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση εκείνης της ομάδας ασθενών που μπορούν να επωφεληθούν από τη διενέργεια επιχώριας λεμφαδενεκτομής, με αντίστοιχη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Το γεγονός αυτό βασίζεται στην παραδοχή ότι η λεμφαγγειακή διασπορά του μελανώματος πραγματοποιείται αρχικά μέσω συγκεκριμένων λεμφικών καναλιών προς το λεμφαδένα φρουρό, οπότε η πιθανότητα ύπαρξης μεταστατικής νόσου σε άλλους λεμφαδένες, όταν ο SLN είναι αρνητικός (skip metastasis), είναι μικρή (~1%)⁹⁰. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού αποτελεί πλέον μία ευρέως εφαρμοζόμενη τεχνική παγκοσμίως με σαφή ένδειξη εφαρμογής σε μελανώματα πάχους 1 – 4 χιλιοστών.

Το πάχος της πρωτοπαθούς βλάβης αποτελεί τον κυριότερο προγνωστικό παράγοντα ανεύρεσης θετικού SLN, με ποσοστό που κυμαίνεται από 12 έως 28%. Η παρουσία εξέλκωσης στον πρωτοπαθή όγκο και το αυξημένο στάδιο διήθησης κατά Clark αποτελούν άλλους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες. Η αναγκαιότητα διενέργειας SLNb σε ασθενείς με λεπτά μελανώματα (< 1 χιλ) έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολυάριθμων μελετών, καθώς η πιθανότητα μεταστατικής νόσου σε αυτούς τους όγκους είναι μικρή ενώ η πιθανή νοσηρότητα που συνοδεύει τη χειρουργική τεχνική έναντι του θεραπευτικού αποτελέσματος που προσφέρει είναι σημαντική. Η κλινική παρατήρηση ωστόσο ασθενών με λεπτά μελανώματα ανέδειξε αρκετές περιπτώσεις που εμφάνισαν υποτροπή της νόσου

σχήμα 8- σχηματική αναπαράσταση του λεμφαδένα φρουρού



και λεμφαδενική προσβολή κατά την μακρόχρονη παρακολούθησή τους, οδηγώντας τη διεθνή κοινότητα στην προσπάθεια αναγνώρισης κριτηρίων για την εφαρμογή της SLNb και σε αυτή την ομάδα ασθενών. Αν και δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, η παρουσία μιτωτικής δραστηριότητας στον πρωτοπαθή όγκο⁹¹, το πάχος Breslow > 0.75 χιλιοστά, η παρουσία εξέλκωσης, η κάθετη φάση ανάπτυξης⁹², η παρουσία υποστροφής > 75%, το ανατομικό στάδιο διήθησης κατά Clark $\geq$ IV και το άρρεν φύλο⁶³ έχουν προταθεί σαν προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για λεμφαγγειακή διασπορά και αποτελούν ενδείξεις διενέργειας βιοψίας λεμφαδένα φρουρού σε ασθενείς με λεπτά μελανώματα. Τα ποσοστά επιτυχίας στην εγχειρητική ανίχνευση του λεμφαδένα φρουρού κυμαίνονται στο 95 – 100% όταν η μέθοδος συνδυάζεται με προεγχειρητική δυναμική λεμφαγγειογραφία και συνδυασμένη χρήση χρωστικής και ραδιοϊσοτόπου διεγχειρητικά.

Η ιστοπαθολογική εξέταση ωστόσο του λεμφαδένα φρουρού είναι αποφασιστικής σημασίας για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων που μπορούν να αλλοιώσουν πλήρως το ορθό θεραπευτικό πλάνο. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Αντιμετώπιση του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) οδήγησε σε αύξηση της ανιχνευσιμότητας θετικών λεμφαδένων φρουρών σε ποσοστό έως 29% σε σχέση με παλαιότερα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα^{93,94} (Σχήμα 9).

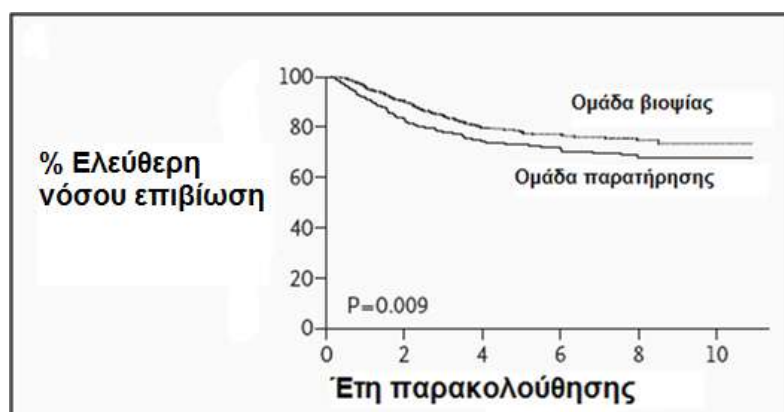
σχήμα 9- Στάδια διήθησης του λεμφαδένα φρουρού στο μελάνωμα



Η ανίχνευση νεοπλασματικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό συνεπάγεται ακολούθως τη διενέργεια επιχώριας λεμφαδενεκτομής, καθώς 10 – 33% των υπόλοιπων λεμφαδένων εμφανίζουν σύγχρονη μεταστατική διήθηση. Η διακύμανση του ποσοστού αυτού καθορίζεται από το πάχος του πρωτοπαθούς όγκου και από ιστοπαθολογικές παραμέτρους του λεμφαδένα φρουρού, όπως η διάμετρος της προσβεβλημένης περιοχής στο λεμφαδένα και η πυκνότητα των δενδριτικών αντιγονοπαρουσιαστικών λευκοκυττάρων στον παραφλοιό αυτού⁹⁵.

Η τεχνική του λεμφαδένα φρουρού αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ελεύθερη νόσου επιβίωση ασθενών με μελάνωμα. Η 5ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση επί αρνητικού και θετικού SLN είναι της τάξης του 78 – 88% και 39 – 53%, αντίστοιχα⁹⁶ (Σχήμα 10).

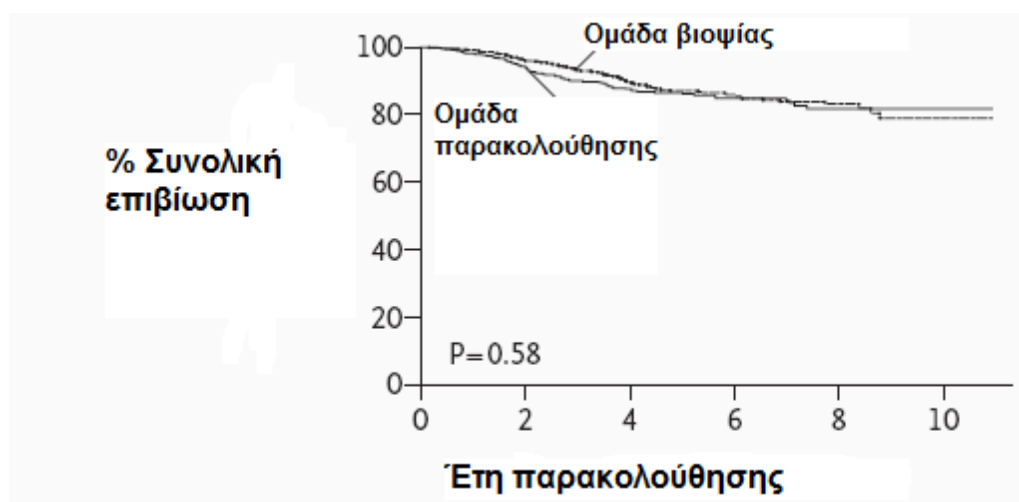
σχήμα 10- Σύγκριση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης σε ασθενείς με μελάνωμα που υποβλήθηκαν σε SLNb και σε ασθενείς που εντάχθηκαν σε πρόγραμμα κλινικής παρακολούθησης



N Engl J Med 2006; 355: 1307-17

Η αδυναμία της μελέτης MLST-1 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1)⁹⁶ να αναδείξει στατιστικά σημαντική βελτίωση και της ολικής επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε SLNb (σχήμα 11), κατέδειξε πως υπάρχουν και άλλα χαρακτηριστικά του λεμφαδένα φρουρού που εμπλέκονται στη μεταστατική διαδικασία.

σχήμα 11- Σύγκριση της ολικής επιβίωσης σε ασθενείς με μελάνωμα που υποβλήθηκαν σε SLNb και σε ασθενείς που εντάχθηκαν σε πρόγραμμα κλινικής παρακολούθησης



N Engl J Med 2006; 355: 1307-17

Συγχρόνως, η παρατήρηση ότι ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με διηθημένο λεμφαδένα φρουρό υποβάλλεται σε συμπληρωματική θεραπευτική λεμφαδενεκτομή με ανάδειξη εκ των υστέρων απουσίας μεταστατικής νόσου στους υπόλοιπους λεμφαδένες, οδήγησε στην αναζήτηση παραγόντων που μπορούν να προβλέψουν την απουσία επέκτασης της νόσου στους μη λεμφαδένες φρουρούς. Βάση αποτέλεσε η κλινική ομοιότητα με το λεμφαδένα φρουρό στον καρκίνο του μαστού, όπου ασθενείς με μικρομεταστάσεις < 0.2 χιλιοστών στον SLN δε χρήζουν διενέργειας μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού καθώς η πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι ελάχιστη⁹⁷. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αξιολογήσει ποικίλα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που μπορούν να προβλέψουν την ύπαρξη λεμφαδενικής νόσου πέραν του θετικού SLN στο μελάνωμα και να καθορίσουν την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Η κρατούσα άποψη, βασισμένη σε πολυκεντρικές μελέτες αξιολόγησης, περιλαμβάνει την ιστοπαθολογική εκτίμηση του λεμφαδένα φρουρού με βάση τα κριτήρια κατά Ρότερνταμ. Τα κριτήρια αυτά διακρίνουν 3 κατηγορίες μεταστατικής προσβολής του λεμφαδένα φρουρού στο μελάνωμα, ανάλογα με τη διάμετρο της μεγαλύτερης μεταστατικής εστίας:

< 0.1 χιλιοστά

0.1 – 1 χιλιοστά

> 1 χιλιοστά

Η τυχαίωση ασθενών με βάση τα ανωτέρω κριτήρια ανέδειξε πως η αναγνώριση μικρομεταστατικής νόσου στον λεμφαδένα φρουρό (αθροίσεις λιγότερων από 10 κύτταρα και πάντα διαμέτρου < 1 χιλιοστού) δε θεωρείται κλινικά αξιολογήσιμη και οι ασθενείς αυτοί έχουν αντίστοιχη πρόγνωση με εκείνους όπου ο λεμφαδένας φρουρός είναι αρνητικός. Ως εκ τούτου η διενέργεια θεραπευτικής λεμφαδενεκτομής δεν έχει ένδειξη σε αυτές τις περιπτώσεις⁹⁸.

6.4.1 Τεχνικές εντόπισης και ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού

Για την εντόπιση του φρουρού λεμφαδένα χρησιμοποιούνται 2 διαφορετικές τεχνικές. Οι ραδιοισοτοπικές τεχνικές (λεμφοσπινθηρογράφημα) και οι μη ραδιοισοτοπικές τεχνικές. Οι μη ραδιοισοτοπικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την διεγχειρητική εντόπιση του λεμφαδένα φρουρού με τη χρήση χρωστικών ουσιών. Οι ραδιοισοτοπικές χρησιμεύουν για την προεγχειρητική και διεγχειρητική εντόπιση με την χορήγηση ειδικών ραδιοφαρμάκων. Η προεγχειρητική εντόπιση βασίζεται στο κλασικό λεμφοσπινθηρογράφημα, στον φορητό διεγχειρητικό ανιχνευτή και στις νεότερες τεχνικές SPECT/CT και PET/CT. Η διεγχειρητική εντόπιση πραγματοποιείται με τον φορητό διεγχειρητικό ανιχνευτή (γ probe) και την φορητή γ camera. Για την σωστή έκβαση της ραδιοισοτοπικής ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα θα πρέπει να τηρηθούν κάποια βήματα : α) επιλογή του κατάλληλου ραδιοφαρμάκου, β) επιλογή της κατάλληλης θέσης χορήγησης, δ) επιλογή της κατάλληλης τεχνικής χορήγησης (αριθμός χορηγήσεων, όγκος της χορηγούμενης δόσης, κατάλληλη δόση), η) τεχνική ανίχνευσης.

6.4.1.1 Ραδιοισοτοπική τεχνική ανίχνευσης

Με τη χρήση του λεμφοσπινθηρογραφήματος και τη βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, αναγνωρίζονται οι ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες και αποφεύγεται η εκλεκτική λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή. Το ραδιοσημασμένο μικροκολλοειδές που χρησιμοποιείται για την προεγχειρητική απεικόνιση αλλά και την διεγχειρητική διερεύνηση με την κεφαλή της γ-κάμερας είναι το τεχνήτιο 99 (Tc-99).

Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα πρέπει να διενεργείται πριν ή αμέσως μετά τη βιοψία της βλάβης, γιατί στις περιπτώσεις που αυτή γίνει μετά από την ευρεία εκτομή η

αρχιτεκτονική του λεμφαγγειακού συστήματος θα έχει διαταραχθεί και τα αποτελέσματα που θα προκύψουν δεν θα θεωρούνται αξιόπιστα⁹⁹.

Η διαδικασία ξεκινάει με ενδοδερμική έγχυση σεσημασμένου ραδιοϊσοτόπου (Tc-99) στο 1,5cm περίξ της αρχικής βλάβης διαιρεμένου σε 4-6 κλάσματα. Πολλοί ασθενείς παραπονούνται για έντονο ολιγόλεπτο άλγος στην περιοχή της έγχυσης. η δημιουργία επώδυνου λευκωπού πομφού στα σημεία χορηγήσεων σηματοδοτεί την επιτυχία του λεμφοσπινθηρογραφήματος. Τα μικροκολλιειδή σωματίδια του ισοτόπου προσροφώνται από τα τοπικά υποδερμάτια λεμφαγγεία δια του ενδοθηλίου των λεμφικών τριχοειδών και απομακρύνονται μέσω του λεμφικού συστήματος προς τους πρώτους παροχετεύοντες λεμφαδένες, όπου φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα κύτταρα. Στις περιπτώσεις που σκιαγραφούνται περισσότερες της μίας ομάδας λεμφαδένων, ως κύρια οδός θεωρείται εκείνη που σκιαγραφήθηκε ταχύτερα και παρουσίασε τη μεγαλύτερη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου. Η επιτυχία του λεμφοσπινθηρογραφήματος έγκειται στη βιοκατανομή των κολλιειδών, σε συνδυασμό με τα ευνοϊκά φυσικά χαρακτηριστικά του τεχνήτιου 99. Αμέσως μετά την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, τοπικές μαλάξεις στα σημεία χορηγήσεων για 1min υποβοηθούν την ταχύτερη απομάκρυνση του ραδιοφαρμάκου και την πρώιμη, δυναμική φάση με λήψεις των 60sec. Ο λεμφαδένας φρουρός διακρίνεται ως θερμή εστία εντός 4-30min^{100,101}. Η πρώτη εστία ταχείας πρόσληψης και εμμένουσας κατακράτησης του ραδιοφαρμάκου αντιπροσωπεύει τον λεμφαδένα φρουρό. Κατόπιν, με τον ασθενή στην ίδια θέση, λαμβάνονται πρόσθιες, πλάγιες και λοξές στατικές εικόνες ανά 5min για χρονικό διάστημα 20min έως 2ώρες. Οι καθυστερημένες λήψεις συμβάλλουν στην ακριβή εντόπιση του λεμφαδένα φρουρού ως προς το βάθος από την επιφάνεια του σώματος και δυνητικά στη διαφοροδιάγνωσή του από λεμφαδένες δεύτερου επιπέδου, δορυφόρες ή παρένθετες μεταστάσεις. Παράλληλα ελέγχονται άλλες λεμφαδενικές άλυσες για τυχόν παρουσία άλλων λεμφαδένων φρουρών με ίδια ή ασθενέστερη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου.

Όταν η βλάβη εντοπίζεται στον κορμό, θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις απεικονίσεις τόσο οι μασχालιαίοι όσο και οι βουβωνικοί λεμφαδένες λόγω των ποικίλων ζωνών λεμφικής πραοχέτευσης^{102,103}. Διερεύνηση για παρένθετους (in-transit) λεμφαδένες θα πρέπει να γίνεται μεταξύ του σημείου έγχυσης και του λεμφαδένα φρουρού καθώς επίσης και στα μελανώματα των άκρων, όπου η εύρεση λεμφαδένα φρουρού στην ετερόπλευρη λεμφαδενική ομάδα είναι σπάνια, αλλά πιθανή.

Χρησιμοποιώντας τις σπινθηρογραφικές εικόνες και τον φορητό γ-ανιχνευτή ως οδηγό, ελαχιστοποιείται η χειρουργική ιστική καταστροφή και αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες συνέπειες της ατελούς εξαίρεσης των λεμφαδένων.

Έχει παρατηρηθεί ότι, ενώ η σημείωση επί του δέρματος κατά το λεμφοσπινθηρογράφημα βοηθά, δεν είναι πάντα ακριβής. Έτσι πριν γίνει η τομή ο γ-ανιχνευτής κατευθύνεται γύρω από τη δερματική σημείωση και μετακινείται αργά κατά την επιφάνεια του δέρματος και σε διάφορες γωνίες από το «θερμό» σημείο, ώστε να εντοπιστεί ακριβέστερα το σημείο μέγιστης ακτινοβολίας, με συνήθως 200-700 κρούσεις/sec, πιστοποιώντας τη θέση του λεμφαδένα φρουρού.

Εικόνα 17-Λεμφοσπινθηρογράφημα βουβωνικής χώρας. Αναδεικνύεται η παρουσία κολλοειδούς ραδιοφάρμακου στον φρουρό λεμφαδένα



Σε έμπειρα χέρια τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα προσεγγίζονται στο 5% ή και λιγότερο. Τα αίτια των αποτελεσμάτων αυτών περιλαμβάνουν την ανεπαρκή ιστοπαθολογική εξέταση, την κακή τεχνική έγχυσης του ραδιοϊσοτόπου, την απεικόνιση λανθασμένης λεμφαδενικής ομάδας, και την πλήρη κατάληψη του λεμφαδένα φρουρού από νεοπλασματική νόσο, με αποτέλεσμα να μην προσληφθεί καθόλου ραδιοφάρμακο. Ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό θα διαγνωσθεί ψευδώς αρνητικό ακόμα και με ιδανική τεχνική. Αξιοσημείωτη είναι η πιθανότητα παράλειψης της διήθησης του φρουρού λεμφαδένα από τα κύτταρα του μελανώματος και η εμπλοκή των υπόλοιπων λεμφαδένων μιας ομάδας (skip μετάσταση), το ποσοστό της οποίας κυμαίνεται από 0 έως 2%^{104,105}.

Η πιθανότητα ανίχνευσης μεταστατικού φορτίου αυξάνει με το πάχος κατά Breslow της πρωτοπαθούς βλάβης, υποδεικνύοντας έτσι ποιοι ασθενείς θα έχουν όφελος από αυτή τη διαδικασία. Για βλάβες <1.0, 1.01 έως 2.0, 2.01 έως 4.0 και >4mm, η πιθανότητα διηθημένου λεμφαδένα φρουρού είναι 4, 12, 28 και 44% αντίστοιχα¹⁰⁶.

Οι επιπλοκές της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα είναι σημαντικά λιγότερες από την περιοχική λεμφαδενεκτομή και περιλαμβάνουν την επιμόλυνση του τραύματος, το λεμφοίδημα, το αιμάτωμα/σέρωμα, και τη νευρολογική σημειολογία.

Αν και καμία τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έχει δείξει θεραπευτικό όφελος από την περιοχική λεμφαδενεκτομή, η καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς με θετικό φρουρό λεμφαδένα είναι ευρεία περιοχική λεμφαδενεκτομή. Η διαπίστωση αυξημένου φορτίου όγκου (μεγάλο μέγεθος, Εξωκαψική διήθηση, πολυάριθμες εστίες) υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα συμμετοχής και των υπόλοιπων λεμφαδένων¹⁰⁷.

Περίπου 20-40% των ασθενών με θετικό φρουρό λεμφαδένα βρίσκεται εν ζωή 10 έτη μετά την λεμφαδενεκτομή. Επιπρόσθετα σε άλλους προγνωστικούς παράγοντες, οι ασθενείς με ένα θετικό λεμφαδένα έχουν καλύτερη πρόγνωση (40-50%) από εκείνους με μεγαλύτερο αριθμό διηθημένων λεμφαδένων. Ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός σε ασθενείς με μελάνωμα κρίνεται απαραίτητος λόγω του αυξημένου κινδύνου τόσο της συμμετοχής των υπολοίπων λεμφαδένων της ίδιας ομάδας, όσο και της εξωλεμφαδενικής επέκτασης.

Η νοσηρότητα του μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού σε κακόηθες μελάνωμα των άνω άκρων περιλαμβάνει πρώιμες και όψιμες επιπλοκές. Στις συχνότερες πρώιμες επιπλοκές περιλαμβάνονται η επιμόλυνση και διάσπαση του τραύματος, δημιουργία υγρώματος και η δυσλειτουργία του ώμου. Το λεμφοίδημα και οι παραισθησίες εμφανίζονται ως όψιμες επιπλοκές.

Ο βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός έχει αυξημένο ποσοστό επιπλοκών, συγκριτικά με τον μασχαλιαίο, με πιο συχνή το λεμφοίδημα. Αν ο επιπολής λεμφαδένας του Cloquet, που βρίσκεται μέσα στο μηριαίο δακτύλιο μεταξύ της μηριαίας φλέβας και του συνδέσμου του Gimbenat, δεν είναι διηθημένος από μελάνωμα, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται ο εν τω βάθει βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός. Με τον περιορισμό της εκτομής το ποσοστό του λεμφοιδήματος μπορεί να μειωθεί από 67% στο 18%. Όλοι οι ασθενείς που υπόκεινται σε λεμφαδενικό καθαρισμό χρήζουν πιεστικού ενδύματος για τουλάχιστον 6 μήνες. Η πρόληψη του λεμφοιδήματος είναι υψίστης σημασίας, γιατί η εγκατάστασή του απαιτεί δια βίου θεραπεία με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

7. Συμπληρωματική-επικουρική θεραπεία

Διάφορες επικουρικές θεραπείες έχουν κατά καιρούς προταθεί μετά από θεραπευτική λεμφαδενεκτομή με αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα.

7.1 Ακτινοθεραπεία

Στο μελάνωμα η ακτινοθεραπεία έχει πολύ σημαντικό ως μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία της πρωτοπαθούς εστίας και των περιοχικών λεμφαδένων, αλλά και ως ριζική ακτινοθεραπεία της υποτροπής ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία των μεταστάσεων. Είναι ευρέως γνωστό ότι τα κύτταρα του μελανώματος είναι ακτινοάντοχα λόγω της μεγάλης ικανότητάς τους να επιδιορθώνουν τις θανατηφόρες βλάβες που υφίστανται από την ακτινοβολία, όπως έχουν δείξει έρευνες *in vitro*. Ωστόσο κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι με τη χρήση ευρύτερων κλασμάτων (>4Gy ανά θεραπεία) μπορούν να επιτευχθούν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και στην πρωτοπαθή εστία και στις μεταστάσεις¹⁰⁸.

Οι ενδείξεις για μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο μελάνωμα είναι:

- >4 διηθημένοι λεμφαδένες
- Λεμφαδένας >3cm
- Εξωκαψική νόσος
- Διήθηση λεμφαδένων αυχενικής αλυσίδας
- Θετικός λεμφαδένας φρουρός χωρίς σχεδιασμό λεμφαδενεκτομής
- Μελάνωμα κεφαλής/τραχήλου ιδιαίτερα με βλεννογόνιο συμμετοχή
- Θετικά ή κοντινά όρια σε περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή περαιτέρω εκτομή
- Εκτομή δεσμοπλαστικού ή νευροτρόπου κακοήθους μελανώματος
- Πολλαπλές υποτροπές
- Παχιά μελανώματα (>4mm κατά Breslow) ειδικά εάν σχετίζονται με εξέγκωση ή δορυφόρες βλάβες.

Τέλος η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παρηγορητική θεραπεία για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ανεγχείρητες μεταστάσεις. Είναι αποτελεσματική περίπου στο 50% των ασθενών μειώνοντας τον πόνο, την αιμορραγία, τη συμπτωματολογία από την πίεση στο νωτιαίο μυελό και την νευρολογική συμπτωματολογία^{109,110,111,112}.

7.1.1 Εγκεφαλικές μεταστάσεις

Το μελάνωμα παρουσιάζει σημαντική τάση να μεθίσταται στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις έχουν προσδόκιμο επιβίωσης περίπου 3-5 μήνες. Μετά από ακτινοθεραπεία τα νευρολογικά σημεία βελτιώνονται στο 50-75% των περιπτώσεων,

γεγονός που οδηγεί σε συνολική βελτίωση των ασθενών. Οι κεφαλαλγίες ανταποκρίνονται στην ακτινοθεραπεία στο 80% των περιπτώσεων. Τόσο η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (gamma-knife) όσο και η χειρουργική εκτομή είναι κατάλληλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για μία ή ολιγάριθμες (< 3) βλάβες και φαίνεται να αυξάνουν το προσδόκιμο επιβίωσης.

7.1.2 Αντιμετώπιση-ακτινοθεραπεία

- Η ολοκρανιακή ακτινοθεραπεία έχει ένδειξη στην αντιμετώπιση των εγκεφαλικών μεταστάσεων από κακήθες μελάνωμα, είτε ως επικουρική θεραπεία μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση, είτε ως ριζική θεραπεία σε περίπτωση ανεγχείρητης νόσου στον εγκέφαλο.
- Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική στην ολοκρανιακή ακτινοβολήση σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών (πχ 1-3 εγκεφαλικές εστίες μεγέθους κάτω των 3 εκατοστών εκάστη) με στόχο την προφύλαξη των ανώτερων νοητικών λειτουργιών από την ολοκρανιακή ακτινοβολήση
- Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί ως εναλλακτική θεραπεία σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών που δεν δύνανται να χειρουργηθούν (πχ 1-3 βλάβες κάτω των 3 εκατοστών εκάστη σε ασθενή που δεν δύναται να χειρουργηθεί).

7.2 Χημειοθεραπεία-ανοσοθεραπεία

Στο 70-90% των ασθενών με κακήθες μελάνωμα σταδίου I και IIA η χειρουργική εκτομή της βλάβης είναι θεραπευτική. Συγκριτικά ασθενείς σταδίου IIB, IIC και III εμφανίζουν ποσοστό υποτροπής 40-80% (πίνακας 10)

Πίνακας 10- ποσοστά επιβίωσης με βάση τη σταδιοποίηση

Στάδιο	TNM ταξινόμηση	5ετής επιβίωση
0	Tis N0 M0	0 Tis N0 M0 99,9%
IA IB	T1a N0 M0 T1b N0 M0, T2aN0 M0	85-99%
IIA IIB IIC	T2b N0 M0, T3a N0 M0 T3b N0M0, T4a N0 M0 T4b N0 M0	40-85%
IIIA IIIB IIIC	T1-4a N1a M0, T1-4a N2a M0 T1-4b N1 M0 T1-4b N2b M0 T1-4a N1b M0, T1-4a N2b M0 T1-4a/b N2c M0 T1-4b N1b M0, T1-4b N2b M0 Οποιοδήποτε T, N3 M0	25-60%
IV	Οποιοδήποτε Τα, οποιοδήποτε N, M1a/b/c	9-15%

Αυτοί οι υψηλού κινδύνου ασθενείς αποτελούν την βασική ομάδα μελέτης επικουρικής θεραπείας. Σε ορισμένες μελέτες συμπεριλήφθηκαν ή εξετάστηκαν αποκλειστικά ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (στάδιο IIA).

Τις τελευταίες δεκαετίες διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν μελετηθεί με την προοπτική της βελτίωσης των χαμηλών ποσοστών επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου IV κατά AJCC. Δυστυχώς όλα αυτά τα σχήματα, στα οποία η ντακαρμπαζίνη (dacarbazine) είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιημένη ουσία, δείχνουν χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης χωρίς κανένα

όφελος στο συνολικό ποσοστό επιβίωσης (πίνακας 10). Άλλες ουσίες που δοκιμάστηκαν ήταν μη ειδικά διεγερτικά του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως το εμβόλιο Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine, Corynebacterium parvum, η λεβαμιζόλη, καθώς και ορμονικοί παράγοντες όπως η οξική μεγεστρόλη, χωρίς θετικά αποτελέσματα σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

Η ανοσοθεραπεία βασίστηκε στη κλινική και εργαστηριακή διαπίστωση ότι η ανοσολογική απάντηση του ασθενούς επηρεάζει την πορεία της νόσου. Πρώιμες κλινικές μελέτες με ιντερφερόνη α (INFα), μια γλυκοπρωτεϊνικής φύσεως ουσία με ανοσορρυθμιστικές και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες, η οποία παράγεται σε ιογενή λοίμωξη από τα ενεργοποιημένα T- λεμφοκύτταρα, έδειξαν μια μικρή αντι-ογκογόνο δράση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Ωστόσο, κατόπιν πολλών τυχαιοποιημένων μελετών, δεν αποδείχτηκε κανένα όφελος στο ποσοστό επιβίωσης, παρά μόνο στην αύξηση του ελεύθερου νόσου διαστήματος.

Πίνακας 11-ανταποκρίσεις χημειοθεραπευτικών ως μονοθεραπεία μεταστατικού μελανώματος σε μαλακά μόρια (δερμα – υποδόριο, λεμφαδένες) πνευμονικές μεταστάσεις σε διάρκεια 3-6 μηνών¹¹³

Κυτταροστατικά	Ποσοστά ανταπόκρισης
Dacarbazine (DTIC)	20%
Temozolamide (TMZ)	21%
Carmustine (BCNU)	18%
Lomustine (CCNU)	13%
Fotemustine	24%
Cisplatin	23%
Carboplatin	16%
Vinblastine	13%
Vindesine	14%
Paclitaxel	13%
Docetaxel	15%

Όπως και οι ιντερφερόνες, οι ιντερλευκίνες είναι ένας τύπος κυτταροκίνης. Η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η πιο ευρέως μελετημένη ιντερλευκίνη, παράγεται κυρίως από τα T-λεμφοκύτταρα και επάγει τον πολλαπλασιασμό τους (αυτοκρινής δράση), προκαλώντας ανοσολογική αντίδραση ενάντια στα καρκινικά κύτταρα. Μολονότι η υψηλή δόση IL-2 μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνια ύφεση της νόσου σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, η τοξικότητα, το κόστος και η πολυπλοκότητα της θεραπείας αυτής περιορίζουν την εφαρμογή της.

7.2.1 Χημειοθεραπεία-περιοχική υπερθερμία

Σε περιπτώσεις όπου η δερματική νόσος είναι αδύνατο να αφαιρεθεί χειρουργικά, καθώς και σε περιπτώσεις υποδορίων ή εν τω βάθει μεταστάσεων των άκρων, τίθεται η ένδειξη της περιοχικής χημειοθεραπείας με έγχυση στο άκρο (Isolated Limb Infusion- ILI) ή με περιοχική διάχυση (Isolated Limb Perfusion- ILP)^{114,115}.

Οι δύο αυτές μέθοδοι αφορούν την μεταφορά υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών τοπικά, εφαρμόζονται σε εξειδικευμένα κέντρα και έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο ως άμεση θεραπεία, όσο και ως επικουρική σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για υποτροπή ή με δορυφόρες ή “in-transit” μεταστάσεις. Η τεχνική έχει μελετηθεί με συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων καθώς και με υπερθερμία του σκέλους.

Η ILP (Isolated Limb Perfusion) είναι μια μέθοδος μεταφοράς φαρμάκων σχεδιασμένη ώστε να επιτύχει υψηλές συγκεντρώσεις του χημειοθεραπευτικού, αποφεύγοντας

παράλληλα την συστηματική τοξικότητα. Σχεδιάστηκε αρχικά για την αντιμετώπιση του μελανώματος των άκρων και περιλαμβάνει τα εξής στάδια: (1) Παρασκευή, κινητοποίηση και τοποθέτηση αγγειακών καθετήρων στα μεγάλα αγγεία της περιοχής (μασχαλαία, βραχιόνια, λαγόνια, ιγνυακά) εγγύτερα του όγκου, (2) απομόνωση του σκέλους με ίσχειμο περίδεση, και (3) διάχυση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα μέσω συστήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας στο πάσχον μέλος. Η διάχυση διαρκεί 60 λεπτά. Η μελφαλάνη (Melphalan) είναι ο παράγοντας που χρησιμοποιείται συνήθως, αλλά πρόσφατα έχει δοκιμαστεί με παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) και/ή με ιντερφερόνη γ. η ILP έχει επίσης εφαρμοστεί σε συνδυασμό με ήπια υπερθερμία, βασιζόμενη στη θεωρία ότι η αυξημένη θερμοκρασία δύναται να προάγει την ογκοκτόνο δράση της μελφαλάνης. Η υπερθερμία επιτυγχάνεται με την θέρμανση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα και τη περίδεση του άκρου με θερμοκουβέρτα. Η θερμοκρασία η οποία στοχεύουμε είναι 39-40°C.

Παρόμοια με την ILP είναι και η ILI (Isolated Limb Infusion). Οι καθετήρες εισάγονται διαδερμικά στα μεγάλα αγγεία του πάσχοντος μέλους και η ίσχειμος περίδεση τοποθετείται επί τα εγγύς. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες εγχύονται μέσω του αρτηριακού καθετήρα και η κυκλοφορία επιτυγχάνεται με σύριγγα για χρονικό διάστημα 15-20 λεπτών. Κατόπιν γίνεται έκπλυση του σκέλους με 1lt διαλύματος Hartman's. Παρατηρείται προοδευτική υποξαιμία με διατήρηση φυσιολογικής θερμοκρασίας. Η διαδικασία αυτή διαφέρει από την ILP, κυρίως επειδή αποφεύγεται η εξωσωματική κυκλοφορία, καθιστώντας την πιο οικονομική, λιγότερο χρονοβόρο, λιγότερο επεμβατική και εύκολα επαναλήψιμη. Είναι κατάλληλη για ασθενείς με μικρό φορτίο όγκου (<5cm) και σε όσους η λοιπή παθολογία αποτελεί αντένδειξη για εφαρμογή της ILP. Ωστόσο μπορεί να μην είναι τόσο αποτελεσματική¹¹⁴

7.3 Δερματικές μεταστάσεις

Η θεραπεία εκλογής μίας μονήρους ή ολιγάριθμων δερματικών μεταστάσεων είναι η χειρουργική εκτομή. Εάν στον ίδιο χρόνο εντοπιστούν και απομακρυσμένες μεταστάσεις, τότε θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή η πιθανότητα να μη γίνει τοπική θεραπεία των δερματικών βλαβών, αλλά να λάβει συστηματική θεραπεία. Εάν υπάρχουν πολλαπλές δορυφόρες βλάβες ή in-transit μεταστάσεις σε ένα άκρο και δεν είναι εφικτή η χειρουργική θεραπεία, τότε μία αποτελεσματική προσέγγιση είναι η εφαρμογή περιοχικής χημειοθεραπείας του άκρου με μελφαλάνη (μπορεί να συνδυαστεί με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α). Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται κρυοθεραπεία, θεραπεία με CO2 laser και πειραματικές μέθοδοι όπως η IL-2 ενδοβλαβικά/τοπικά, η ηλεκτροχημειοθεραπεία, η ιντερφερόνη-α ή η ιμικουϊμόδη.

7.3.1 Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Εάν οι απομακρυσμένες μετάσταση μπορεί να αφαιρεθεί ριζικά χειρουργικά, τότε η χειρουργική αφαίρεση της μετάστασης είναι και η θεραπεία εκλογής (για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία είναι το ίδιο αποτελεσματική). Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η εκτομή μονήρων ή ολιγάριθμων μεταστάσεων μπορεί να ωφελήσει κάποιους ασθενείς σταδίου IV. Η πιθανότητα προεγχειρητικής θεραπείας (neoadjuvant therapy) και στη συνέχεια εκτομής της μετάστασης θα πρέπει να εξετάζεται. Καμία συστηματική θεραπεία δε φαίνεται να αυξάνει σημαντικά την επιβίωση.

8. Συμπεράσματα

- Το κακόηθες μελάνωμα είναι ένας νεοπλασματικός όγκος που μπορεί να εντοπιστεί σε οποιοδήποτε μέρος του ανθρώπινου σώματος και παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση στη λευκή φυλή. Τα νεοπλάσματα των μελανοκυττάρων παριστούν ένα συγκεκριμένο πρότυπο εξέλιξης της νεοπλασματικής διεργασίας. Η διαδικασία περιλαμβάνει αρχικά πρόδρομα νεοπλάσματα χαμηλού κακοήθους δυναμικού, συνεχίζοντας σε ενδιάμεσες (intermediate) βλάβες, σε αρχόμενα διηθητικά κακοήγη νεοπλάσματα, σε τοπικά προχωρημένα πρωτοπαθή νεοπλάσματα καταλήγοντας στο στάδιο της μεταστατικής κακοήθειας. Η όλη διαδικασία επάγεται μέσω απορρύθμισης μοριακών οδών κρίσιμων για την ιστική ομοιοστασία στις οποίες εμπλέκονται πλήθος ρυθμιστικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών ερεθισμάτων.
- Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 55 έτη, αν και αυτό επηρεάζεται σαφώς από το πάχος και τον ιστολογικό τύπο του μελανώματος
- Επιφανειακά εξαπλούμενα μελανώματα, που συνήθως αντιπροσωπεύουν λεπτότερους όγκους, διαγιγνώσκονται σε νεότερα άτομα ενώ οζώδη μελανώματα και κακοήθεις εφηλίδες (lentigo maligna) αφορούν κυρίως πιο ηλικιωμένους ασθενείς.
- Ο ρόλος της υπεριώδους ακτινοβολίας στην ανάπτυξη του μελανώματος είναι σαφής από επιδημιολογικής άποψης. Η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη σε χώρες με αυξημένη ηλιοφάνεια και σε άτομα με εμφάνιση συχνών ηλιακών εγκαυμάτων λόγω υπερέκθεσης, ανεξάρτητα από την ηλικία εμφάνισης αυτών. Ομοίως, η ολοένα αυξανόμενη έκθεση σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία (indoor tanning) για την επίτευξη τεχνητού μαυρίσματος έχει αναγνωριστεί ως υψηλού κινδύνου παράγοντας καρκινογένεσης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας
- Ο δερματικός φαινότυπος του ατόμου, η παρουσία πολυαριθμών δυσπλαστικών σπίλων, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ανάπτυξης μελανώματος και η παρουσία γενετικών συνδρόμων, όπως αυτό της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας ή της ψωρίασης αποτελούν σαφώς τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.
- Η θεωρία του λεμφαδένα φρουρού βασίζεται στην παραδοχή ότι ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται τη λεμφαγγειακή παροχέτευση ενός όγκου αποτελεί και τον πρώτο σταθμό λεμφογενούς διασποράς της νόσου, ότι δεν συμβαίνουν «ασυνεχείς» λεμφαδενικές μεταστάσεις (skip metastases) και ότι η απουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό συνεπάγεται και την απουσία μεταστάσεων σε όλο το λεμφικό δίκτυο της περιοχής.
- Ο φρουρός λεμφαδένας είναι ο πρώτος λεμφαδένας που «φιλτράρει» τη λέμφο, που έρχεται από τον αρχικό όγκο. Εάν τα κύτταρα του καρκίνου κατορθώσουν να μπουν στο λεμφικό σύστημα, τότε ο πρώτος λεμφαδένας (όχι αναγκαστικά ο πιο κοντινός προς στον όγκο) θα έχει και τη μεγαλύτερη πιθανότητα να περιέχει τα αποσπασθέντα καρκινικά κύτταρα. Ο φρουρός λεμφαδένας ή ο πρώτος λεμφαδένας-φίλτρο, τυχάνει να είναι διαφορετικός για κάθε όγκο και για κάθε άτομο.
- ❖ Στα πλεονεκτήματα της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού συγκαταλέγονται:
 - Ο μικρός χρόνος διάρκειας του χειρουργείου στο οποίο υποβάλλεται ο ασθενής
 - Η λιγότερη νοσηρότητα εξαιτίας του μειωμένου χρόνου της επέμβασης αλλά και της έκτασής της.
 - Οι πολύ λιγότερες άμεσες επιπλοκές, όπως η μετεγχειρητική λεμφόρροια, αλλά και οι απώτερες επιπλοκές, όπως πόνος και λεμφοίδημα, σε σχέση πάντα με την εφαρμογή του κλασικού λεμφαδενικού καθαρισμού.

- ❖ Μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι για τον εντοπισμό και τη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού θα πρέπει να υπάρχει οργανωμένο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής με ειδικό εξοπλισμό (Navigator probe, προμήθεια ράδιο -σεσημασμένου τεχνητίου).
- Η κατάσταση των επιχώριων λεμφαδένων έχει μεγάλη σημασία για τη σταδιοποίηση, την πρόγνωση και την αντιμετώπιση του μελανώματος του δέρματος.
- Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού βελτιώνει την ακρίβεια της σταδιοποίησης και ο ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία σε ασθενείς με μελάνωμα και θετικό φρουρό λεμφαδένα.
- Η χειρουργική αφαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής του μελανώματος για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών. Αυτή είναι επίσης η μόνη θεραπεία για ασθενείς με in situ μελάνωμα, στάδιο I και τους περισσότερους τύπους μελανωμάτων σταδίου II.
- Η ορθή χειρουργική αντιμετώπιση του μελανώματος είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την αρχική διάγνωση, όσο και για τον καθορισμό της βέλτιστης περαιτέρω θεραπείας.
- ❖ Οι στόχοι της χειρουργικής εκτομής είναι:
 - Η ιστολογική τεκμηρίωση της βλάβης
 - Η συλλογή επαρκών στοιχείων για την σταδιοποίηση και τον καθορισμό πιθανής επικουρικής θεραπείας
 - Η εκτομή της αρχικής βλάβης σε όρια τα οποία να ελαχιστοποιούν την πιθανότητα τοπικής υποτροπής, χωρίς να θέτουν σε κίνδυνο την αξιοπιστία περαιτέρω εξετάσεων σταδιοποίησης (π.χ. η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού μπορεί να είναι ανακριβής μετά από ευρεία εκτομή)
 - Το βέλτιστο αισθητικό αποτέλεσμα
- Η οριστική χειρουργική θεραπεία του κακοήθους μελανώματος είναι η ευρύτερη χειρουργική εκτομή μέχρι την εν τω βάθει περιτονία η αφαίρεση της οποίας είναι αμφιλεγόμενη καθώς θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο μεταστάσεων.
- Η Χειρουργική του Mohs είναι μια αξιόπιστη μέθοδος στην ογκολογική χειρουργική των δερματικών νεοπλασιών που συνδυάζει τη ριζική ογκολογική αντιμετώπιση με μικρή καταστροφή των γειτονικών υγιών δομών.
- Με βάση τις μελέτες, προτείνεται για τα μελανώματα ενδιάμεσου πάχους (1-4mm), όρια εκτομής τα 2cm. Η ακόμη ευρύτερη εκτομή δεν έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ή θνητότητας, ενώ όρια εκτομής <2cm σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής.
- Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης μειώνονται σημαντικά όσο αυξάνει το στάδιο της νόσου
 - Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης για Tis και σταδίου IA,B αγγίζουν το 100%
 - Για το στάδιο IIA,B,C είναι μεταξύ 40-85%

- Για το στάδιο IIIA,B,C είναι μεταξύ 25-60%
- Για το στάδιο IV είναι μόλις μέχρι 15%

➤ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ- ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Διάφορες επικουρικές θεραπείες έχουν κατά καιρούς προταθεί μετά από θεραπευτική λεμφαδεκτομή με αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα.
- ❖ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ- Στο μελάνωμα η ακτινοθεραπεία έχει πολύ σημαντικό ως μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία της πρωτοπαθούς εστίας και των περιοχικών λεμφαδένων, αλλά και ως ριζική ακτινοθεραπεία της υποτροπής ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία των μεταστάσεων.
- Είναι γνωστό ότι τα κύτταρα του μελανώματος είναι ακτινοάντοχα. Ωστόσο κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι με τη χρήση ευρύτερων κλασμάτων μπορούν να επιτευχθούν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και στην πρωτοπαθή εστία και στις μεταστάσεις.
- Το μελάνωμα παρουσιάζει σημαντική τάση να μεθίσταται στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις έχουν προσδόκιμο επιβίωσης περίπου 3-5 μήνες. Μετά από ακτινοθεραπεία τα νευρολογικά σημεία βελτιώνονται στο 50-75% των περιπτώσεων, γεγονός που οδηγεί σε συνολική βελτίωση των ασθενών.
- ❖ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-Διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν μελετηθεί με την προοπτική της βελτίωσης των χαμηλών ποσοστών επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου IV κατά AJCC.
- Δυστυχώς αυτά τα σχήματα, δείχνουν χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης χωρίς κανένα όφελος στο συνολικό ποσοστό επιβίωσης.
- Άλλες ουσίες που δοκιμάστηκαν ήταν μη ειδικά διεγερτικά του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και ορμονικοί παράγοντες όπως η οξική μεγεστρόλη, χωρίς θετικά αποτελέσματα σε τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Η ανοσοθεραπεία βασίστηκε στη κλινική και εργαστηριακή διαπίστωση ότι η ανοσολογική απάντηση του ασθενούς επηρεάζει την πορεία της νόσου.
- Πρώιμες κλινικές μελέτες με ιντερφερόνη α (INFα) διενεργήθηκαν ωστόσο, κατόπιν πολλών τυχαιοποιημένων μελετών, δεν αποδείχτηκε κανένα όφελος στο ποσοστό επιβίωσης, παρά μόνο στην αύξηση του ελεύθερου νόσου διαστήματος.
- ❖ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ Σε περιπτώσεις όπου η δερματική νόσος είναι αδύνατο να αφαιρεθεί χειρουργικά, καθώς και σε περιπτώσεις υποδορίων ή εν τω βάθει μεταστάσεων των άκρων, τίθεται η ένδειξη της περιοχικής χημειοθεραπείας με έγχυση στο άκρο (Isolated Limb Infusion- ILI) ή με περιοχική διάχυση (Isolated Limb Perfusion- ILP)

Η επίπτωση του μελανώματος παρουσιάζει αύξηση στους περισσότερους Καυκάσιους πληθυσμούς τα τελευταία 30 έτη. Σε χώρες με αναπτυγμένα επιμορφωτικά προγράμματα υγείας, όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και η Αυστραλία, η νόσος παρουσίασε μικρότερη τάση αύξησης, με ποσοστά 1.4% και 0.7% στους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, ενώ την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μία σταθεροποίηση ή ακόμη και μείωση της σχετικής επίπτωσης. Συγχρόνως, λόγω της πρώιμης διάγνωσης, σε αυτές τις χώρες παρατηρείται σαφώς μεγαλύτερο ποσοστό επίπτωσης in situ ή λεπτών μελανωμάτων (9%) σε σχέση με

πιο παχιά μελανώματα (2.8%), γεγονός που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα της σωστής ενημέρωσης και επιμόρφωσης του πληθυσμού σχετικά με τη νόσο.

Σημαντικό ρόλο στην έρευνα και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση του μελανώματος μπορεί να διαδραματίσει η δημιουργία εξειδικευμένου κέντρου αναφοράς των περιστατικών, καθώς η λεπτομερής καταγραφή και ανάλυση των επιδημιολογικών και λοιπών δεδομένων θα μπορούσαν να δώσουν ώθηση στην επιστημονική γνώση γύρω από τη νόσο, συμβάλλοντας στην κατάρτιση εθνικών κατευθυντήριων γραμμών.

9. Περίληψη

Το μελάνωμα ως νόσος και η χειρουργική αντιμετώπισή του

Το κακόηθες μελάνωμα του δέρματος δεν είναι η συχνότερα απαντώμενη κακοήθεια στον άνθρωπο αποτελώντας μόλις το 1-4% των κακοηθών όγκων, ωστόσο είναι υπεύθυνο για το 80% των θανάτων από καρκίνο του δέρματος με την επίπτωσή του να αυξάνει σημαντικά τα τελευταία χρόνια παρά τις προσπάθειες για προσυμπτωματικούς ελέγχους.

Η λευκή φυλή προσβάλλεται κατά κύριο λόγο και σημειώνεται μια ελαφρά υπεροχή στους άρρενες. Στη παρούσα εργασία γίνεται εκτενής αναφορά σε επιδημιολογικές μελέτες στο πρώτο μέρος με σκοπό να αναδειχθεί ακριβώς αυτή η αύξηση της εμφάνισης του μελανώματος, περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί, όπως επίσης και στοιχεία μοριακής βιολογίας του κακοήθους μελανώματος.

Στην συνέχεια, στο δεύτερο μέρος αναλύονται τα κλινικά χαρακτηριστικά, η συμπτωματολογία και οι διάφοροι κλινικοί τύποι, η διάγνωση, η σταδιοποίηση κατά TNM και οι προγνωστικοί δείκτες βάσει της σταδιοποίησης. Ακολουθεί λεπτομερής αναφορά της θεραπείας του κακοήθους μελανώματος με ανάλυση των χειρουργικών τεχνικών εκτομής του όγκου και αποκατάστασης των ιστικών ελλειμμάτων με τεχνικές πλαστικής χειρουργικής, η θεωρία και οι τεχνικές ανεύρεσης του λεμφαδένα φρουρού με τη βοήθεια του λεμφοσπινθηρογραφήματος και με εκτεταμένη αναφορά στη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού, μια διαδικασία πολύ σημαντική για το θεραπευτικό πλάνο.

Τέλος στο τρίτο μέρος γίνεται αναφορά στις επικουρικές-συμπληρωματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των μεταστάσεων και της υπολειμματικής νόσου με ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία και τις εφαρμογές της κάθε θεραπείας είτε μεμονωμένα είτε συνδυαστικά.

Το τρίτο μέρος και ως επίλογος περιλαμβάνει επίσης και τα συμπεράσματα που βγαίνουν από αυτό το πόνημα.

10. Summary

Malignant melanoma of the skin is the most frequent malignancy in humans constituting only 1-4% of the malignant tumor, but it is responsible for 80% of deaths from skin cancer with the effect of significantly increasing in recent years despite all the efforts for presymptomatic screenings.

The white race is affected primarily and noted a slight predominance in males. In this paper a detailed report on epidemiological studies in the first part in order to highlight this increase in incidence of melanoma, environmental and genetic factors have been implicated, as well as the molecular biology of malignant melanoma.

The second part analyzes the clinical features, symptoms and different clinical types, diagnosis, TNM staging and prognostic indicators based on the staging. A detailed reference to the treatment of malignant melanoma by analysis of surgical techniques tumor resection and restoration of tissue defects in plastic surgery techniques, the theory and the sentinel node discovery techniques using the lymphoscintigraphy and extensive reference to the sentinel node biopsy, a process very important to the treatment plan.

Finally in the third part refers to the subsidiary-complementary therapies for the treatment of metastases and residual disease with radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy and applications of each treatment alone or in combination.

The third part and epilogue also contains the conclusions drawn from this essay.

11. Βιβλιογραφία

1. Arndt KA, Leboit, PE, Robinson, JK, Wintroub, BU. Melanoma. In: Cutaneous Medicine and Surgery, Koh, HK, Barnhill, RL, Rogers, GS (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1996. p.1576
2. Edwards BK, Brown, ML, Wingo, PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1407.
3. Jemal A, Murray, T, Samuels, A, et al. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53:5.
4. Renee A. Desmond, Seng-jaw Soong, Epidemiology of malignant melanoma. Surg Clin N Am 83 (2003) 1-29
5. Whiteman DC, Valery, P, McWhirter, W, Green, AC. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. Int J Cancer 1997; 70:26.
6. Gallagher RP, Alwood JM, editors. Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1994
7. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001; 14: 280-90.
8. Garbe C, Leiter U, Melanoma epidemiology and trends Clinics in Dermatology, Volume 27, Issue 1, Page 3.
9. Ferlay J, Bray, F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC cancer base no.5, Lyon: IARC Press; 2001.
10. Weinstock MA. Do sunscreens increase or decrease melanoma risk: an epidemiologic evaluation. J Invest Dermatol Symp Proc 1999; 4:97.
11. Susan M Swetter, MD - eMedicine Specialties <http://medscape.net/article/1100753-overview>
12. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
13. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_single/sect_01_table.01.pdf
14. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
15. Jemal A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71.
16. British Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE), 13th Report, Prof A Elliott, p.27 4.22
17. Mansson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, et al. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976–1994. Acta Oncol 2003;41:138-46.
18. Osterlind A, Hou-Jensen K, Moller JO. Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark 1978–1982. Anatomic site distribution, histologic types, and comparison with non-melanoma skin cancer. Br J Cancer 1988;58:385-91.
19. Balzi D, Carli P, Giannotti B, et al. Cutaneous melanoma in the Florentine area, Italy: incidence, survival and mortality between 1985 and 1994. Eur J Cancer Prev 2003;12:43-8.
20. Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997;33:1075-107.

21. Ocana-Riola R, Martinez-Garcia C, Serrano S, et al. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985–1992. *Eur J Epidemiol* 2002;17:169-74.
22. 3. AIHW. Australian Health Trends 2001. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2001.
23. Lange JR., Palis BE, Chang DC, Soong S, Balch CM. Melanoma in Children and Teenagers: An Analysis of Patients From the National Cancer Data Base. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:1363-8.
24. Strouse JJ, Fears, TR, Tucker, MA, Wayne, AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005; 23:4735.
25. Ferrari A, Bono A, Baldi M, et al. Does Melanoma Behave Differently in Younger Children Than in Adults? A Retrospective Study of 33 Cases of Childhood Melanoma From a Single Institution. *Pediatrics.* 2005; 115:649-57.
26. Geller AC, Miller, DR, Annas, GD, et al. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA* 2002; 288:1719.
27. US National Center for Health Statistics (NCHS) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (SEER), available at <http://seer.cancer.gov/canques/>.
28. Azizi E, Friedman, J, Pavlotsky, F, et al. Familial cutaneous malignant melanoma and tumors of the nervous system. A hereditary cancer syndrome. *Cancer* 1995; 76:1571.
29. Jhappan C, Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene* 2003;22:3099-112.
30. Rhodes AR, Weinstock, MA, Fitzpatrick, TB, et al. Risk factors for cutaneous melanoma. *JAMA* 1987; 258:3146.
31. Tucker MA, Halpern, A, Holley, EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277:1439.
32. Veierod MB, Weiderpass, E, Thorn, M, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1530.
33. Gilchrest BA, Eller, MS, Geller, AC, Yaar, M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340:1341.
34. Nelemans PJ, Groenendal, H, Kiemeney, LA, et al. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect* 1993; 101:252.
35. Gogas H, Kefala, G, Bafaloukos, D, et al. Prognostic significance of the sequential detection of circulating melanoma cells by RT-PCR in highrisk melanoma patients receiving adjuvant interferon. *Br J Cancer* 2002; 87:181.
36. Gallagher RP, Spinelli, JJ, Lee, TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:562.

37. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116
38. Seddon JM, Gragoudas, ES, Glynn, RJ, et al. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1274.
39. Vajdic CM, Krickler, A, Giblin, M, et al. Artificial ultraviolet radiation and ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2004; 112:896.
40. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:755.
41. Egan CL, Oliveria, SA, Elenitsas, R, et al. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:923.
42. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin* 2002; 20:607.
43. Ruiz-Maldonado R, Tamayo, L, Laterza, AM, Duran, C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatr* 1992; 120:906.
44. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M et al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. The "B-K mole syndrome". *Arch Derm* 1978;114:732-738.
45. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol.* 1948;24:591-609.
46. Allen AC. A reorientation of the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer.* 1949; 2:28-56.
47. Barnhill RL. The spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, "Spitzoid melanoma" and risk assessment. *Mod pathol* 2006; 19(suppl 2):S21-33.
48. Kern JA, Ackerman LV. Spindle cell nevi and epithelioid cell nevi (so called juvenile melanomas) in children and adults: a clinicopathological study of 27 cases. *Cancer* 1960; 13:612-25.
49. Huarte PS. Spitz' atypical nevus (juvenile melanoma). Clinico-pathological study of 9 cases. *Actas Dermosifiliogr* 1970; 61:205-24
50. Smith KJ, Barrett TL, Skelton HG 3rd, et al. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). *Am J Surg Pathol* 1989;13:931-9.
51. Ko GB, Walton S, Wyatt EH, Nury HP. Spitz nevus. *Int J Dermatol* 1993; 30(5):513-20
52. Dal Pozzo V, Benelli C, Restano L, et al. Clinical review of 247 case records of Spitz nevus (Epithelioid cell and/or spindle cell nevus). *Dermatology* 1997; 194:20-25.
53. Cesinaro AM, Foroni M, Sighinolfi P, et al. Spitz nevus is relatively frequent in adults. A clinico-pathologic study of 247 cases related to patient's age. *Am J Dermatopathol* 2005; 27:469-475.
54. Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. A review of 211 cases of the Spitz nevus. *Cancer.* 1977; 40(1):217-25.
55. Hereid PA. Age Distribution of Spitz Nevus vs Malignant Melanoma. *Arch Dermatol.* 1996; 132:352.
56. Lyon VB. The spitz nevus: review and update. *Clin Plast Surg* 2010; 37(1):28-44.

57. Magro CM, Yavin S, Mihm MC. The superficial atypical Spitz tumor and malignant melanoma of superficial spreading type arising in association with the superficial atypical tumor: A distinct form of dysplastic Spitzoid nevocytic proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:814-23.
58. Barnhill RL. The spitzoid lesion: the importance of atypical variants and risk assessment. *Am J Dermatopathol*. 2006; 28:75-83.
59. Berk RD, LaBuz E, Dadras Johnson DL, Swetter. Melanoma and Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential in Children, Adolescents and Young Adults—The Stanford Experience 1995-2008. *Pediatric Dermatology* 2010; 3:244-254.
60. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition **ISBN: 978-0-7817-7207-5** Chapter 48 - 1: Melanoma: Molecular Biology of Cutaneous Melanoma
61. Koh HK, Geller, AC, Lew, RA. Melanoma. In: Cancer screening: Theory and practice, Kramer, BS, Gohagan, JK, Prorok, PC (Eds), Marcel Dekker, New York 1999. p.379.
62. Abbasi NR, Shaw, HM, Rigel, DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292:2771.
63. Brent P. Hazen, Ashish C. Bhatia, Tarif Zaim, Robert T. Brodell The Clinical Diagnosis of Early Malignant Melanoma: Expansion of the ABCD Criteria to Improve Diagnostic Sensitivity; *Dermatology Online Journal* 5(2): 3
64. Rigel et al, ABCDE—An Evolving Concept in the Early Detection of Melanoma *Arch Dermatol* 2005;141:1032
65. Friedman RJ, Riegel DS, Kopf AW (1985) Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self examination of the skin. *Cancer J Clin* 35(3):130-151
66. Thomas L, Trachand P, Berard F, Secchi T, Colin, Moulin G, (1998) Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 197(1):11-17
67. New Zealand Guidelines on the General Management of Malignant Melanoma (2004) ; http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0047/Malignant_Melanoma.pdf
68. . Balch CM, Soong S-J, Atkins MB et al. An Evidence-Based Staging System for Cutaneous Melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131-149.
69. (Garbe C et al *Eur J Cancer* 2012 (European guidelines), Marsden et al *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 (UK Guidelines)
70. Color atlas of cutaneous excision and repairs Cambridge University Press 2008 p-18.
71. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, Mackie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C; British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Sep;63(9):1401-19.
72. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma V.1.2010. (2009) www.nccn.org

73. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical. Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand. Guidelines Group, Wellington(2008)
www.cancer.org.au/File/HealthProfessionals/ClinicalPracticeGuidelinesmanagementofMelanoma.pdf
74. Danish Melanoma Group. [Protocols: clinic and pathology] www.melanoma.dk
75. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res* 2008;18:152-160.
76. Heaton KM, Sussman, JJ, Gershenwald, JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:322-8
77. Bartoli C, Bono, A, Clemente, C, et al. Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. *Cancer* 1996; 77:888.
78. NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268:1314.
79. Color atlas of cutaneous excision and repairs Cambridge University Press 2008 p-20,21
80. Color atlas of cutaneous excision and repairs Cambridge University Press 2008 p-39,40
81. Temple CL, Arlette, JP. Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna and melanoma. *J Surg Oncol* 2006; 94:287.
82. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever, G, Garbe, C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000; 143:275.
83. Phan A, Touzet, S, Dalle, S, et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; 155:561.
84. Metzger S, Ellwanger, U, Stroebel, W, et al. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res* 1998; 8:181
85. Levit EK, Kagen, MH, Scher, RK, et al. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:269.
86. Park KG, Blessing, K, Kernohan, NM. Surgical aspects of subungual malignant melanomas. The Scottish Melanoma Group. *Ann Surg* 1992;216:692
87. Grabb and Smith's plastic surgery.- Seventh edition 2014 Lippincott Williams & Wilkins, p-122
88. Heaton KM, el-Naggar, A, Ensign, LG, et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994;219:197.
89. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127: 392–99

90. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-11.
91. . Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 449–58
92. . Lefevre M, Vergier B, Balme B et al. Relevance of vertical growth pattern in thin level II cutaneous superficial spreading melanomas. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 717-24
93. Cook MG, Green MA, Anderson B et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003; 200: 314-9
94. Carlson GW, Murray DR, Lyles RH et al. The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 575-81.
95. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR et al. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol.* 2004; 17: 747-55
96. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17
97. Fournier K, Schiller A, Perry RR et al. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004; 239: 859-63
98. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg.* 2008; 248: 949-55
99. Reynolds HM, Walker, CG, Dunbar, PR, et al. Functional anatomy of the lymphatics draining the skin: a detailed statistical analysis. *J Anat* 2010; 216:344.
100. Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ. *The Sentinel Node in Surgical Oncology.* 1st edn. London: Springer 1999.
101. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1238-1241.
102. Kapteijn BA, Nieweg, OE, Liem, I, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:156.
103. Uren RF, Howman-Giles, RB, Shaw, HM, et al. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34:1435.
104. Morton DL, Wen, DR, Wong, JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg,* 1992 127,392–399
105. Thompson JF, McCarthy, WH, Bosch, CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res,* 1995 5, 255–260).
106. Rousseau DL, Jr, Ross, MI, Johnson, MM, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:569.
107. van Akkooi, AC, Nowecki, ZI, Voit, C, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008; 248:949.
108. Geara FB, Ang KK. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996; 76:1383

109. Dougherty MJ, Kligerman, MM. Radiotherapy of melanoma. *Cancer Treat Res* 1993; 65:355.
110. Katz HR. The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:907.
111. Konefal JB, Emami, B, Pilepich, MV. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1988;61:243.
112. Rate WR, Solin, LJ, Turrisi, AT. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:859.
113. Balch CM, Buzaid A, Soong S, Atkins M, Cascinelli N, Coit D, Fleming I, Gershenwald J, Houghton A, Kirkwood J, McMasters K, Mihm M, Morton D, Reintgen D, Ross M, Sober A, Thompson J, Thompson J (2001). Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma". *J Clin Oncol* 19 (16): 3635–48.
114. Beasley GM, Petersen RP, Yoo J et al. Isolated limb infusion of intransit malignant melanoma of the extremity: a well-tolerated but less effective alternative to hyperthermic isolated limb perfusion.
115. Thompson JF, Kam PC. Current status of isolated limb infusion with mild hyperthermia for melanoma. *Int J Hyperthermia* 2008; 24:219–25.