

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**1<sup>η</sup> ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ <<Α.ΣΥΓΓΡΟΣ>>**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Χ.ΑΝΤΩΝΙΟΥ**

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ  
ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ  
ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΑΛΑΓΑΝΗΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2015**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**1<sup>η</sup> ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ <<Α.ΣΥΓΓΡΟΣ>>**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Χ.ΑΝΤΩΝΙΟΥ**

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ  
ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ  
ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΑΛΑΓΑΝΗΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2015**

Ημερομηνία αιτήσεως: 4-11-2011

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Επιτροπής: 19-12-2011

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

- Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χριστίνα Αντωνίου (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)
- Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Αλέξανδρος Στρατηγός
- Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ελένη Γκόγκα

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25-01-2012

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής: 29-05-2015

Μέλη επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

- Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κ. Αυγερινού Γεωργία
- Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κ. Κατσαρού-Κάτσαρη Αλεξάνδρα
- Αν. Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κ. Σταυρόπουλος Παναγιώτης
- Επ. Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κ. Νικολαΐδου Ηλέκτρα

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης

# ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ υἰότητος ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρῃσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἰοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσοῦν φθορίον δώσω. Ἀγνώως δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρῃτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ συγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιόρκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Βαδίζοντας στην ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής και αναλογιζόμενος την πορεία που διανύθηκε για να φτάσω στο σημείο αυτό, θεωρώ πως το λιγότερο που μπορώ από μεριάς μου να κάνω είναι να αναφερθώ στην πολύτιμη, ουσιαστική και απαραίτητη υποστήριξη μερικών εξαιρετικών ανθρώπων χωρίς τη συνδρομή και τη βοήθεια των οποίων καθ' όλη τη διαδρομή, η περάτωση της μελέτης αυτής δεν θα είχε καταστεί δυνατή.

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου. Την επιβλέπουσά μου, Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, κ. Χριστίνα Αντωνίου, Διευθύντρια της Α΄ Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός", η καθοδήγηση και επίβλεψη της οποίας σε όλα τα επίπεδα ήταν κάτι περισσότερο από πολύτιμη, προσφέροντας την πιο ζεστή αγκαλιά του Νοσοκομείου "Ανδρέας Συγγρός" όποτε χρειάστηκε, καθώς σε αυτό πραγματοποιήθηκε το μεγαλύτερο κομμάτι της ερευνητικής διαδικασίας. Ένα ξεχωριστό ευχαριστώ στον Καθηγητή Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κ. Αλέξανδρο Στρατηγό, Καθηγητή της Α΄ Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος στάθηκε συνέχεια στο πλάι μου, μη λογαριάζοντας αργίες και προχωρημένες ώρες, βοηθώντας με να ξεπεράσω κάθε εμπόδιο για να φτάσουμε ως εδώ. Η συμβολή του στην αρχική σύλληψη, η υποστήριξη σε όλη την πορεία, η καθοδήγηση και οι συμβουλές του σε κάθε δυσκολία, μου επιτρέπουν απόλυτα να πω πως η διατριβή δεν θα είχε ολοκληρωθεί χωρίς τη βοήθειά του. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας κ. Ελένη Γκόγκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Α΄ Παθολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών, που με την ιδιαίτερη προθυμία και καθοδήγησή της, βοήθησε στη συλλογή των ασθενών και συνέβαλε στην ολοκλήρωση της μελέτης. Χωρίς τις συμβουλές, τις παρατηρήσεις,

την κατανόηση και τη συνολική τους εποπτεία σε όλα τα στάδια της έρευνας αυτής, στοιχεία κάτι περισσότερο από πολύτιμα, δε θα ήταν εφικτή η πραγματοποίηση της μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή Alan C. Geller (Department of Social and Behavioural Sciences, Harvard School of Public Health) της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Harvard των Ηνωμένων Πολιτειών για την ουσιαστική συνδρομή του και τις καίριες συμβουλές του, τόσο στο σχεδιασμό και την υλοποίηση της έρευνας όσο και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Susan M. Swetter, Department of Dermatology, Pigmented Lesion and Melanoma Program, Stanford University Medical Center and VA Palo Alto Health Care System, Palo Alto, για τις άμεσες και πάντα στοχευμένες παρατηρήσεις, βασισμένες στην πρωτοποριακή της σκέψη. Ευχαριστώ επίσης την ερευνήτρια και ειδήμων στη στατιστική ανάλυση, Katie Biello της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Harvard και του Ινστιτούτου Υγείας Fenway, για την άριστη μεταξύ μας συνεργασία, η συμμετοχή της οποίας στη στατιστική επεξεργασία και ερμηνεία των δεδομένων ήταν καθοριστική.

Εξίσου σημαντική υπήρξε και η βοήθεια άλλων προσώπων, τόσο στη συλλογή όσο και στην επεξεργασία των δειγμάτων. Έτσι, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον Καθηγητή Πλαστικής Χειρουργικής κ. Δημοσθένη Τσούτσο, Συντονιστή Διευθυντή του Τμήματος Πλαστικής Επανορθωτικής Χειρουργικής, Μικροχειρουργικής, Κέντρο Εγκαυμάτων και Αναφοράς του Γενικού Νοσοκομείου "Γεώργιος Γεννηματάς" και την ομάδα του, τον Καθηγητή Πλαστικής Χειρουργικής κ. Όθωνα Παπαδόπουλο, Διευθυντή του Τμήματος Πλαστικής Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός", τον Καθηγητή Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κ. Δημήτριο Σωτηριάδη, Διευθυντή της Β΄ Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο "Παπαγεωργίου", την Επίκουρη Καθηγήτρια Δερματολογίας κ. Μυρτώ-Γεωργία Τρακατέλλη, της Β΄ Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του

Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο "Παπαγεωργίου", την κ. Δωροθέα Πολυδώρου, Δερματολόγο-Αφροδισιολόγο, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός" και την κ. Μιχαέλα Πλάκα, Δερματολόγο-Αφροδισιολόγο, Επιστημονική Συνεργάτη της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός", των οποίων η συμβολή ήταν κριτικής σημασίας για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Θα ήθελα επίσης να αναφερθώ σε όλη την ομάδα της μονάδας σπύλων, του ερευνητικού εργαστηρίου και τη γραμματεία του νοσοκομείου και να τους ευχαριστήσω θερμά για την υποστήριξη και τη βοήθειά τους.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου όλο αυτό το διάστημα και μου προσέφεραν τη στήριξή τους, ψυχολογική και ηθική, στους φίλους μου που ξέρουν να ξεπερνούν εμπόδια, στην οικογένειά μου, στους γονείς μου Ανδρέα και Δήμητρα, στην αδερφή μου Νέλλη και στο θείο μου Δημήτρη, που πάντα φροντίζουν να μου υπενθυμίζουν τους στόχους μου και είναι δίπλα μου όποτε τους αναζητήσω. Η έμπρακτη βοήθειά τους σε κάθε βήμα της μελέτης αυτής και η παρουσία τους μου δίνουν κουράγιο να συνεχίζω και κίνητρο να εξελίσσομαι.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- Όνομα: Ιωάννης
- Επώνυμο: Ταλαγάνης
- Ημερομηνία Γέννησης: 16 - 09 - 1985
- Διεύθυνση: Οδός Καλαμών 73, Τρίπολη
- Εθνικότητα: Ελληνική
- Τηλέφωνα Επικοινωνίας: 6974728061, 2710226052
- Ηλεκτρονική διεύθυνση: [italaganis@hotmail.com](mailto:italaganis@hotmail.com)

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **2011 – Σήμερα:** Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
- **2003 – 2009:** Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (Εισήχθη 11<sup>ος</sup> στην Ιατρική Σχολή Αθηνών μέσω Πανελληνίων Εξετάσεων), Βαθμός Πτυχίου 8.34 / 10
- **2000 – 2003:** 1<sup>ο</sup> Ενιαίο Λύκειο Τρίπολης, Αρκαδία  
Βαθμός Απολυτηρίου 19.9 / 20 (99.5%)

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- **Ιούνιος 2011 – Σήμερα:**  
Αγροτικός Ιατρός στο Κέντρο Υγείας Μεγαλόπολης, Αρκαδία
- **Μάιος 2011 – Σήμερα:**  
Επιστημονικός Συνεργάτης στη Μονάδα Σπίλων της Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου Δερματικών και Αφροδίσιων Νοσημάτων «Α. Συγγρός»
- **Σεπτέμβριος 2013 – Ιούνιος 2014:**  
Επιστημονικός Συνεργάτης της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μελανώματος (ΕΛΕΜΜΕΛ) και υπεύθυνος του επιστημονικού



περιεχομένου του ιστότοπού της ([www.elemmel.gr](http://www.elemmel.gr))

➤ **Μάρτιος 2011 – Ιούνιος 2011:**

Τρίμηνη Εκπαίδευση σε ΤΕΠ (Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών), Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης, Αρκαδία

➤ **Ιανουάριος 2011 – Φεβρουάριος 2011:**

Observership in Dermatology (Guest Physician), Κλινική και Πολυκλινική Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας, Technical University of Munich (TUM)

➤ **Δεκέμβριος 2009– Νοέμβριος 2010:**

Ειδικευόμενος Παθολογίας στη Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 Γ. Ν. Α.), Αθήνα

## **ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ**

➤ **Συμμετοχή στην οργάνωση και διεκπεραίωση του Advanced Trauma Life Support (ATLS) course** Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 Γ. Ν. Α.), Αθήνα, Δεκέμβριος 2010

➤ **Συμμετοχή στην οργάνωση και διεκπεραίωση του Prehospital Trauma Life Support (PHTLS) course** Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 Γ. Ν. Α.), Αθήνα, Νοέμβριος 2010

➤ **Συμμετοχή στην οργάνωση και διεκπεραίωση του κλινικού εργαστηρίου: Διαχείριση της Αναπνευστικής Οδού** Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 Γ. Ν. Α.), Αθήνα, Μάιος 2010

➤ **Συμμετοχή στην οργάνωση και διεκπεραίωση του 3<sup>ο</sup> Θερινού Σχολείου Ογκολογίας**  
Αθήνα, Ιούλιος 27 – 31, 2009

➤ **Συμμετοχή στην οργάνωση και διεκπεραίωση του σεμιναρίου: “Treatment of Urgent Incidents”**  
Αθήνα, Οκτώβριος 24, 2008

## **ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ**

- **Υποτροφία του ιδρύματος ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ  
Δεκέμβριος 2011**  
Υπότροφος κατά τη διάρκεια των ετών που απαιτήθηκαν για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής.
- **Υποτροφία του ιδρύματος ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ  
Ιούνιος 2003**  
Υπότροφος κατά τη διάρκεια των 6 ετών φοίτησης στην Ιατρική Σχολή Αθηνών λόγω εισόδου στην Ιατρική Σχολή Αθηνών στην 11<sup>η</sup> θέση και των άριστων επιδόσεων κατά τη διάρκεια της φοίτησης.

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ**

- Διδασκαλία σε φοιτητές 4<sup>ου</sup> και 5<sup>ου</sup> έτους στα Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία: Αιγινήτειον, Αγλαΐα Κυριακού, Αλεξάνδρα, Ιπποκράτειο, Αρεταίειον  
Αύγουστος 2008 - Ιούνιος 2009
- Παρασκευαστής στο εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, εβδομαδιαίες διαλέξεις  
Σεπτέμβρης 2004 – Ιούνιος 2005

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ**

- **Demographic, behavioural and physician-related determinants of early melanoma detection in a low-incidence population**

*Talaganis JA, Biello K, Plaka M, Polydorou D, Papadopoulos O, Trakatelli M, Sotiriadis D, Tsoutsos D, Kechagias G, Gogas H, Antoniou C, Swetter SM, Geller AC, Stratigos AJ.*

*Br J Dermatol.* 2014 Oct; 171(4):832-8. doi: 10.1111/bjd.13068. Epub 2014 Sep 14.

PMID:24749902

**ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΩΣ ΚΡΙΤΗΣ ΕΡΕΥΝΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ**

- Κριτής στο περιοδικό “*British Journal of Dermatology*” Οκτώβριος 2014

**ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- Identifying thick melanoma  
22<sup>nd</sup> EADV Congress, Κωνσταντινούπολη, Τουρκία, 2-6 Οκτωβρίου 2013
- Mel/Behave: Greek preliminary results and further European collaboration  
21<sup>st</sup> EADV Congress, Πράγα, Τσεχία, 27-30 Σεπτεμβρίου 2012

**ΕΡΕΥΝΑ**

- **Ο ρόλος του θηλασμού**

Μέθοδος: Βασισμένη σε ερωτηματολόγια

Αύγουστος 2008 – Ιούνιος 2009

Συγκέντρωση Δεδομένων και Βιβλιογραφική Έρευνα

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αρεταίειον

Επικεφαλής Έρευνας: Καθηγητής Γ. Κρεατσάς

- **Μεταλλάξεις του γονιδίου SRY στον καθορισμό του φύλου**

Μέθοδοι: Συγκέντρωση Δεδομένων και Βιβλιογραφική Έρευνα

2004

Τμήμα Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Επικεφαλής Έρευνας: Αν. Καθηγήτρια Ρ. Αγγελοπούλου

➤ **Ανθρωπολογική προσέγγιση σε σκελετικά ευρήματα αρχαιολογικών ανασκαφών**

Μέθοδοι: Μελέτη οστών βάσει διαγραμμάτων και προσδιορισμός ηλικίας και φύλου

2003-2004

Τμήμα Ανθρωπολογίας, Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Επικεφαλής Έρευνας: Αν. Καθηγητής Θ. Πίτσιος

➤ **Κοινωνική Φοβία**

Μέθοδοι: Ερωτηματολόγια και τηλεφωνικές συνεντεύξεις σε μαθητές Λυκείου και φοιτητές Πανεπιστημίου

Συγκέντρωση Δεδομένων και Βιβλιογραφική Έρευνα

2003

Τμήμα Ψυχολογίας, Ε. Κ. Π. Α.

Επικεφαλής Έρευνας: Καθηγητής Ν. Γιαννίτσας

**AUDIT PROJECTS**

Εφαρμογή των οδηγιών του Εθνικού Κέντρου Λοιμώξεων σε έφεδρους στρατεύσιμους της Πολεμικής Αεροπορίας σχετικά με την πρόληψη και αντιμετώπιση της επιδημίας του H1N1.

Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2009

Συνεισφορά: Πρωτοβουλία, Σχεδιασμός, Στατιστική Ανάλυση

Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης

## **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ**

- *Leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: single center experience*  
Tarampikou A., Linardou H., Talaganis J., Gouveris P., Bousboukea E., Bafaloukos D.  
3<sup>rd</sup> MMOF (Multidisciplinary Oncology Forum), Αθήνα, Ελλάδα, 24-26 Οκτωβρίου 2013
  
- *Λεπτομηνιγγικές Μεταστάσεις από Κακόηθες Δερματικό Μελάνωμα*  
Ταραμπίκου Α., Λινάρδου Ε., Ταλαγάνης Ι., Γκούβερης Π., Σκορδέλη Χ., Μολφέτα Α., Χαντζηγεωργίου Α., Λασκαράκης Α., Μπαφαλούκος Δ.  
5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μελανώματος, Ναύπλιο 12-15 Ιουνίου 2014
  
- *Η δράση των διφωσφονικών στο οστεοσάρκωμα*  
12<sup>th</sup> Scientific Congress of Greek Medical Students, Λάρισα, Ελλάδα, Μάιος 5 - 7 2006
  
- *Καθορισμός του φύλου*  
12<sup>th</sup> Scientific Congress of Greek Medical Students, Λάρισα Ελλάδα, Μάιος 5 – 7, 2006
  
- *Προγεννητικός Συμβουλευτικός Έλεγχος στο πλαίσιο της Αγγλικής ορολογίας*
  
- *Η Ιστορία της Ιατρικής σε χώρες του τρίτου κόσμου στο πλαίσιο της Ιστορίας της Ιατρικής*
  
- *Επίσκεψη σε Μικροβιολογικό Εργαστήριο στο πλαίσιο της Επιδημιολογίας*
  
- *Ο προσωπικός υπολογιστής και η συνεισφορά των τεχνολογικών επιτευγμάτων του 20<sup>ου</sup> αιώνα στον τομέα της Ιατρικής στο πλαίσιο της Ιατρικής Φυσικής*
  
- *Το νευροβλάστωμα και η θεραπευτική του προσέγγιση στο πλαίσιο της Παιδιατρικής*

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>  | <b>18</b> |
| <b>1. Εισαγωγή στο μελάνωμα .....</b>   | <b>19</b> |
| 1.1.Επιδημιολογικά στοιχεία μελανώματος διεθνώς<br>και στον ελληνικό πληθυσμό ..... | 19        |
| 1.1.1.Εποχιακή κατανομή της διάγνωσης του<br>μελανώματος .....                      | 24        |
| 1.2.Μοριακή παθογένεια – παράγοντες κινδύνου ...                                    | 27        |
| 1.2.1.Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη<br>μελανώματος .....                     | 28        |
| 1.2.1.1.Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά .....  | 29        |
| 1.2.1.2.Ηλιακή έκθεση.....  | 31        |
| 1.2.1.2.1. Ο ρόλος της χρόνιας και διαλείπουσας<br>έκθεσης στη UVR.....             | 32        |
| 1.2.1.3.Ηλιακά εγκαύματα .....  | 35        |
| 1.2.1.4.Αντιηλιακή προστασία .....  | 36        |
| 1.2.1.5.Σπίλοι.....   | 38        |
| 1.2.1.5.1.Κοινοί σπίλοι.....  | 38        |
| 1.2.1.5.2.Δυσπλαστικοί σπίλοι .....   | 41        |

|   |    |
|---|----|
| 1.2.1.6.Γενοδερματοπάθειες-Γενετικοί παράγοντες | 43 |
| 1.3.Ταξινόμηση και κλινικοί τύποι μελανώματος   | 46 |
| 1.3.1.Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα       | 47 |
| 1.3.2.Οζώδες μελάνωμα                           | 48 |
| 1.3.3.Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής            | 49 |
| 1.3.4.Μελάνωμα των άκρων                        | 51 |
| 1.3.5.Μελάνωμα των βλεννογόνων                  | 53 |
| 1.3.6.Λιγότερο συνηθισμένοι τύποι μελανώματος   | 54 |
| 1.4.Πρόγνωση και σταδιοποίηση μελανώματος       | 55 |
| 1.5.Διαγνωστική προσέγγιση                      | 62 |
| 1.5.1.Κλινική διάγνωση                          | 62 |
| 1.5.2.Ιστολογική διάγνωση                       | 62 |
| 1.5.3.Μοριακή διάγνωση                          | 64 |
| 1.5.3.1.Βιοχημικοί και μοριακοί δείκτες         | 64 |
| 1.5.4.Επιπρόσθετες εξετάσεις σταδιοποίησης      | 66 |
| 1.6.Θεραπεία                                    | 66 |
| 1.6.1.Χειρουργική αντιμετώπιση                  | 66 |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.6.2.Βιοψία φρουρού λεμφαδένα .....                      | 67        |
| 1.6.3.Συμπληρωματική ή προφυλακτική<br>ανοσοθεραπεία..... | 67        |
| 1.6.4.Μεταστατική νόσος .....                             | 68        |
| 1.6.5.Συστηματική θεραπεία .....                          | 68        |
| 1.6.5.1.Χημειοθεραπεία .....                              | 68        |
| 1.6.5.2.Ανοσοθεραπεία .....                               | 69        |
| 1.6.5.3.Στοχευμένη θεραπεία .....                         | 69        |
| <br>  |           |
| 1.7.Πρόληψη.....  | 70        |
| 1.7.1.Πρωτογενής πρόληψη .....                            | 70        |
| 1.7.2.Δευτερογενής πρόληψη .....                          | 71        |
| <br>  |           |
| <b>II.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>                              | <b>73</b> |
| <br>  |           |
| <b>1.Σκοπός μελέτης.....</b>                              | <b>74</b> |
| <br>  |           |
| <b>2.Ασθενείς και μέθοδοι .....</b>                       | <b>76</b> |
| 2.1.Ομάδα ασθενών.....                                    | 76        |
| 2.2.Συλλογή στοιχείων από ερωτηματολόγιο.....             | 77        |



|  |    |
|--|----|
| 2.2.1.Δημογραφικά στοιχεία .....   | 77 |
| 2.2.2.Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη<br>μελανώματος .....              | 77 |
| 2.2.3.Συνήθειες υγείας και πρακτικές πρόληψης .....                          | 78 |
| 2.2.4.Ο ρόλος του/της συζύγου/συντρόφου/φίλου στις<br>συνήθειες υγείας ..... | 79 |
| 2.2.5.Γνώσεις-αντιλήψεις για το μελάνωμα.....                                | 79 |
| 2.2.6.Αντίληψη των κινδύνων και των συμπεριφορών...                          | 80 |
| 2.2.7.Παράγοντες που επηρέασαν την προσέλευση στον<br>ιατρό .....            | 80 |
| 2.2.8.Τρόπος διάγνωσης του μελανώματος.....                                  | 81 |
| 2.2.9.Κλινική εξέταση .....  | 82 |
| 2.2.10.Άλλα δεδομένα .....   | 83 |
| 2.3.Στατιστική ανάλυση.....  | 83 |

### **3.Αποτελέσματα .....**

84

|   |    |
|---|----|
| 3.1.Δημογραφικά αποτελέσματα.....   | 84 |
| 3.2.Χαρακτηριστικά ασθενών και μελανωμάτων<br>σχετιζόμενα με το πάχος του όγκου ..... | 84 |
| 3.3.Ανίχνευση μελανώματος και ο ρόλος της<br>αυτοεξέτασης .....                       | 85 |

|   |            |
|---|------------|
| 3.4.Πρόσβαση σε ιατρικούς φορείς και ο ρόλος της κλινικής εξέτασης από ιατρό..... | 87         |
| 3.5.Διαφορές που προκύπτουν από τους ιστολογικούς υπότυπους .....                 | 87         |
| 3.6.Πίνακες αποτελεσμάτων .....   | 88         |
| <b>4.Συζήτηση-Συμπεράσματα .....</b>  | <b>93</b>  |
| <b>5.Περίληψη .....</b>   | <b>101</b> |
| <b>6.Summary.....</b>   | <b>102</b> |
| <b>7.Βιβλιογραφία .....</b>   | <b>103</b> |

# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# 1. Εισαγωγή στο μελάνωμα

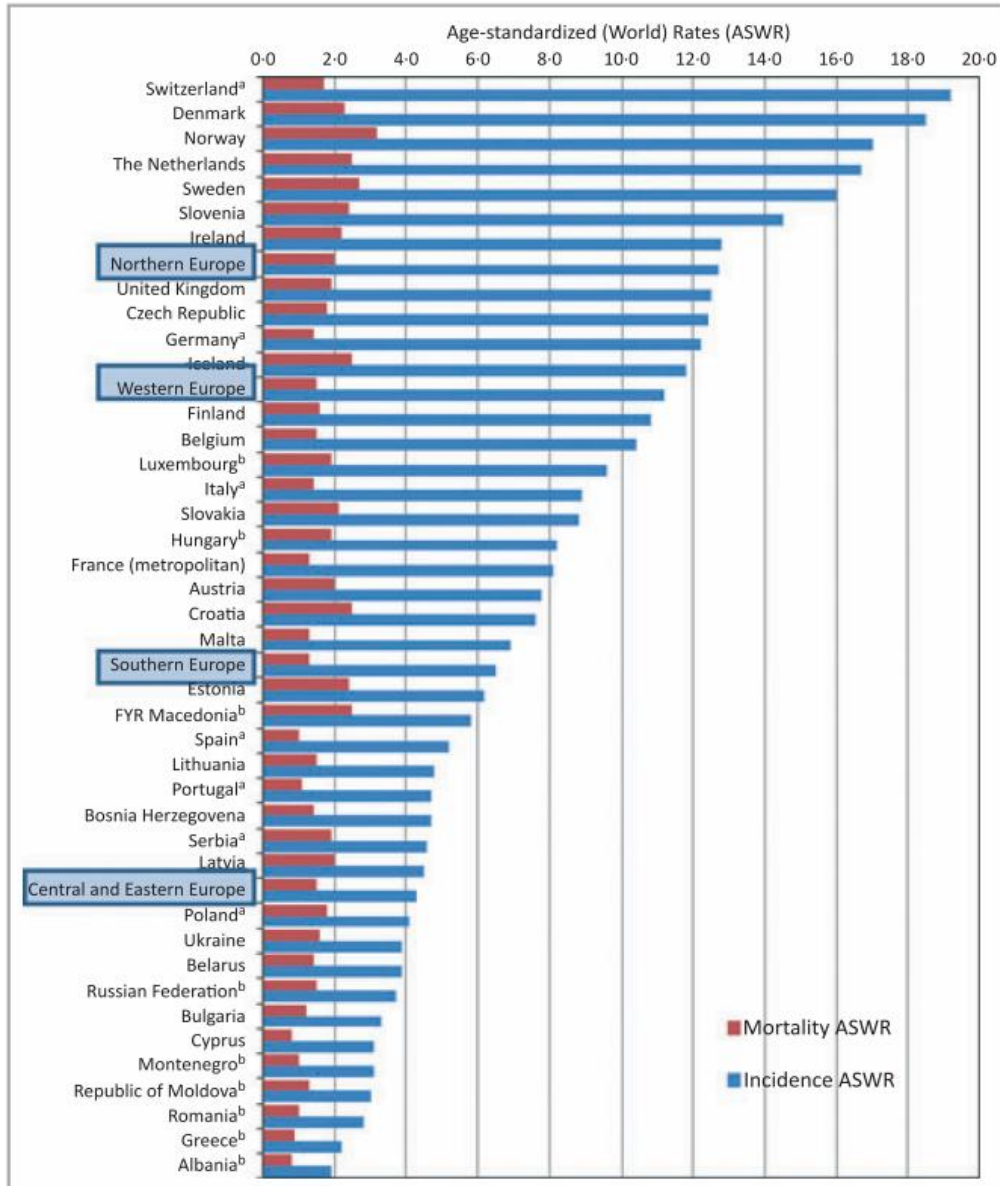
Η εξαλλαγή των μελανοκυττάρων της χοριο-επιδερμικής συμβολής μπορεί να οδηγήσει στη γένεση του μελανώματος, ενός κακοήθους όγκου με ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά. Το μελάνωμα ανευρίσκεται συνήθως στο δέρμα, μπορεί να εμφανιστεί όμως στους βλεννογόνους, τις μήνιγγες και τους οφθαλμούς.

## 1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία μελανώματος διεθνώς και στον ελληνικό πληθυσμό

Το μελάνωμα του δέρματος λόγω του εξαιρετικού ενδιαφέροντος που παρουσιάζει αποτελεί το κέντρο προσοχής πολλών επιδημιολογικών μελετών. Παρά τη χρήση νέων διαγνωστικών τεχνικών και την εγκαθίδρυση νέων κλινικών πρακτικών στην καθημέρα ιατρική πράξη, η προσδοκώμενη μείωση στην επίπτωση του μελανώματος δεν έχει παρατηρηθεί. Αντιθέτως, παρατηρείται αύξηση της επίπτωσής του στις αναπτυγμένες χώρες στο πέρασμα των τελευταίων τριών δεκαετιών.<sup>1</sup>

Το μελάνωμα αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο του δέρματος και αντιπροσωπεύει το 5% των νεοδιαγνωσθέντων νεοπλασμάτων.<sup>2</sup> Η μεγαλύτερη συχνότητά του παρατηρείται στο Queensland της Αυστραλίας (50-60 νέες περιπτώσεις ανά 100 000 κατοίκους). Η επίπτωση και η θνητότητα του μελανώματος στην Ευρώπη είναι υψηλές, αλλά υπάρχουν σημαντικά επιδημιολογικά κενά στις επιδημιολογικές πληροφορίες που έχουμε διαθέσιμες. Η υπολογιζόμενη επίπτωση του μελανώματος (υπολογισμένη ανά 100 000 κατοίκους) ποικίλει σημαντικά με εύρος από 19.2 στην Ελβετία μέχρι τη χαμηλότερη 2.2 στην Ελλάδα. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κρήτη ανευρέθηκε μια πιο αυξημένη επίπτωση με 4-5 νέες περιπτώσεις ανά 100 000 κατοίκους.<sup>3</sup> Η επίπτωση της τάξης του 4.3 στην Κεντρική και στην Ανατολική Ευρώπη είναι λιγότερη από τη μισή της Δυτικής. Οι δείκτες θνητότητας της τάξης του 1.5 είναι παρόμοιοι

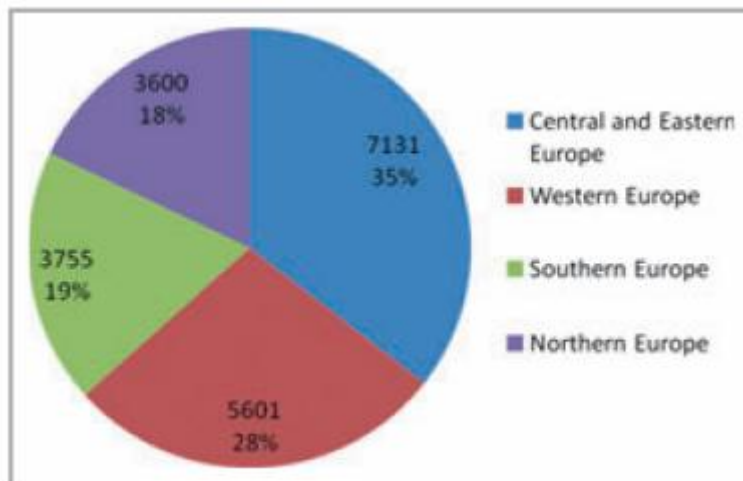
τόσο στην Κεντρική-Ανατολική Ευρώπη όσο και στη Δυτική, αν και παρατηρούνται διαφορές με την υψηλότερη στη Νορβηγία (3.2) και τη χαμηλότερη στην Ελλάδα (0.9).<sup>4</sup> Δυστυχώς, η απουσία εθνικών υπηρεσιών καταγραφής των μελανωμάτων στην Ελλάδα θέτει υπό αμφισβήτηση τα νούμερα αυτά και είναι πολύ πιθανόν η επίπτωση της νόσου να είναι υψηλότερη. Πάνω από 20 000 θάνατοι από το μελάνωμα υπολογίσθηκαν στην Ευρώπη το 2008, με την Κεντρική-Ανατολική Ευρώπη να φέρει το μεγαλύτερο ποσοστό (35.5%) μεταξύ των υπόλοιπων τμημάτων της Ευρώπης. Η Ευρώπη κατατάσσεται έτσι στην τρίτη θέση της διεθνούς κατάταξης όσον αφορά τη θνητότητα του μελανώματος μετά την Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία (3.5/100 000) και τη Νότια Αμερική (1.7/100 000).<sup>5</sup>



Εικόνα 1. Προσεγγίσεις δεικτών επίπτωσης και θνητότητας του μελανώματος στην Ευρώπη για το 2008 (GLOBOCAN 2008), περιπτώσεις ανά 100 000 κατοίκους. Οι μπλε στήλες αντιπροσωπεύουν τους δείκτες επίπτωσης και οι κόκκινες τους δείκτες θνητότητας προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία. Για τις χώρες που δεν υπήρχαν δεδομένα οι προσεγγίσεις έγιναν βάση των δεικτών γειτονικών χωρών.

Η νόσος, όπως είναι γνωστό, προσβάλλει συχνότερα τη λευκή φυλή, ενώ η εμφάνισή της στην κίτρινη και στη μαύρη είναι σπάνια. Στις δύο τελευταίες είναι πιο συχνή η εμφάνιση μελανώματος στους βλεννογόνους.

Το μελάνωμα προσβάλλει όλες τις ηλικίες, με εξαίρεση την παιδική στην οποία ευτυχώς σπανίζει. Η μέση ηλικία εμφάνισης υπολογίζεται στα 55 έτη. Αντιπροσωπεύει το 4% των περιπτώσεων καρκίνου στους άνδρες και το 3% στις γυναίκες. Είναι το συχνότερο κακόηθες νόσημα στις γυναίκες ηλικίας 25-29 ετών και το δεύτερο συχνότερο μετά τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 30-35 ετών, ενώ αποτελεί την πέμπτη πιο συχνή αιτία θανάτου των ανδρών από καρκίνο στις ΗΠΑ με πάνω από 9 000 θανάτους ετησίως (SEER 2012).<sup>6</sup> Μια πρόσφατη μελέτη από την Ιταλία καταλήγει πως ο επιπολασμός της νόσου και στα δύο φύλα πρέπει να αναλυθεί σε σχέση με την ηλικία και πιο συγκεκριμένα: ο δείκτης επίπτωσης είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες από τους άνδρες μέχρι την ηλικία των 40 ετών, μετά όμως οι ρόλοι αναστρέφονται και οι άνδρες στην ηλικία των 75 ετών έχουν σχεδόν τριπλάσια πιθανότητα να νοσήσουν από μελάνωμα.<sup>7</sup> Η θνητότητα είναι υψηλότερη για τους άνδρες έναντι των γυναικών, συσχετιζόμενη ίσως με τη διάγνωση των ανδρών σε πιο προχωρημένα στάδια.<sup>4</sup> Η εντόπιση στους άνδρες αφορά κυρίως την πλάτη, ενώ στις γυναίκες τα κάτω άκρα.<sup>8</sup>



Εικόνα 2. Προσέγγιση των θανάτων από μελάνωμα στην Ευρώπη (GLOBOCAN 2008). Τα ποσοστά αφορούν το εκάστοτε γεωγραφικό διαμέρισμα της Ευρώπης στο σύνολο των παρατηρούμενων θανάτων από μελάνωμα στην Ευρώπη.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μείωση στους θανάτους από τους καρκίνους του μαστού, της μήτρας, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και του προστάτη (SEER 2012). Αντιθέτως, η

θνητότητα από το μελάνωμα αξιοσημείωτα δε φαίνεται να μειώνεται ή μάλλον αυξάνεται στον ανδρικό πληθυσμό σε κάποιες γεωγραφικές περιοχές.<sup>6</sup> Αυτό που έχει παρατηρηθεί είναι η καταγραφή μελανωμάτων με μικρότερο δείκτη Breslow (ο δείκτης Breslow αντιστοιχεί στο πάχος του όγκου και μετράται σε χιλιοστά από το ανώτερο τμήμα της κοκκιώδους στιβάδας της επιδερμίδας μέχρι το τελευταίο κακόηθες μελανοκύτταρο) και διήθηση.<sup>9</sup>

Αξιοπρόσεκτο είναι πως τα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη στην Κρήτη, την πιο αντιπροσωπευτική έως τώρα επιδημιολογική μελέτη για τον ελληνικό πληθυσμό, αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά σε μελανώματα με οζώδη ιστολογικό τύπο και αυξημένο δείκτη Breslow σε σχέση με τον υπόλοιπο λευκό πληθυσμό.<sup>3,</sup>

<sup>10</sup> Το εύρημα αυτό πιθανότατα μπορεί να αποδοθεί κατά ένα μέρος στην καθυστερημένη διάγνωση, οφειλόμενη ίσως στην έλλειψη ενημέρωσης του κοινού μιας χώρας με σχετικά πρόσφατη συμμετοχή σε προγράμματα ενημέρωσης και πρόληψης. Στους άνδρες ο οζώδης ήταν ο συχνότερος ιστογενετικός τύπος (33.3%), αντιθέτως οι γυναίκες στη συντριπτική τους πλειοψηφία είχαν διαγνωστεί με επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα (55.8%). Στη μελέτη αυτή η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου ήταν τα 60 έτη για τους άνδρες και τα 55.3 έτη για τις γυναίκες. Επιπλέον, σχεδόν τα μισά από τα διηθητικά μελανώματα διαγνώσθηκαν σε ασθενείς μεγαλύτερους των 60 ετών. Σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες έρχονται και τα αποτελέσματα της μελέτης αυτού του ελληνικού πληθυσμού που δείχνουν ότι η συχνότερη εντόπιση της νόσου ήταν τα κάτω άκρα για τις γυναίκες και ο κορμός για τους άνδρες.

Σε άλλη μελέτη από τους Νικολάου και συν. η συχνότητα των οζωδών μελανωμάτων ήταν 17.5% στους άνδρες και 26% στις γυναίκες. Τα επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελανώματα ήταν ο συχνότερος ιστολογικός ιστογενετικός τύπος και στα δύο φύλα, με συχνότητες εμφάνισης 59.8% στον ανδρικό και 54% στο γυναικείο πληθυσμό. Στο σύνολο των 200 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, 116 ασθενείς είχαν διαγνωστεί με μελανώματα > 1 mm, εκ των οποίων 54 ασθενείς



ήταν άνδρες και 62 γυναίκες. Η συχνότερη εντόπιση ήταν ο κορμός στους άνδρες (44.3%) και τα κάτω άκρα στις γυναίκες (30.4%).<sup>11</sup>

Επιπλέον στοιχεία για το μελάνωμα στην Ελλάδα μας δίνει και μία επιδημιολογική μελέτη από την κεντρική Ελλάδα και συγκεκριμένα από το Γενικό Νοσοκομείο της Λάρισας. Στη μελέτη αυτή οι ερευνητές ανέλυσαν τα μελανώματα που διαγνώστηκαν στο νοσοκομείο κατά τη δεκαετία 1988-1998.<sup>12</sup> Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της συχνότητας της νόσου στη δεκαετία αυτή από 1.36/100 000 το 1988 σε 5.2/100 000 το 1998. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (26.8%) διένυαν την έβδομη δεκαετία της ζωής τους, με αποτέλεσμα η μέση ηλικία του πληθυσμού αυτού να είναι μεγαλύτερη από αυτή που καταγράφηκε στην Κρήτη (61.9 έτη). Ο πληθυσμός αυτός είχε κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (67.7%) ανέφερε πως η εργασία του ήταν σε εξωτερικό χώρο, ενώ περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (56.34%) ήταν αγρότες. Το 90% των ερωτηθέντων δε χρησιμοποιούσαν αντιηλιακή προστασία, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των ερωτηθέντων 91.5%, ανέφερε αυξημένη έκθεση στον ήλιο κατά την παιδική ηλικία. Το γεγονός αυτό ίσως μπορεί να εξηγήσει το λόγο που η κεφαλή και ο τράχηλος ήταν η κύρια εντόπιση των μελανωμάτων (36.6%) σε σχέση με τα μελανώματα του κορμού που αποτέλεσαν την μειοψηφία (11.3%). Όσον αφορά τα οζώδη μελανώματα, αποτέλεσαν σημαντικό ποσοστό (20%) των ιστογενετικών τύπων (20%). Τέλος, οι ασθενείς προσέρχονταν με μελάνωμα προχωρημένου σταδίου με το 21% να παρουσιάζει μεταστάσεις κατά τη διάγνωση.

### **1.1.1. Εποχιακή κατανομή της διάγνωσης του μελανώματος**

Μελέτες που προέρχονται από κέντρα μελανώματος από διαφορετικά σημεία της Ευρώπης, των ΗΠΑ και της Αυστραλίας, αναφέρουν αύξηση των διαγνώσεων του δερματικού μελανώματος κατά τους καλοκαιρινούς μήνες.<sup>13-15</sup> Το φαινόμενο της “εποχικότητας” έχει παρατηρηθεί και σε άλλες κακοήθειες, όπως στον καρκίνο του

θυρεοειδούς, του μαστού,<sup>16, 17</sup> του προστάτη,<sup>18</sup> στα λεμφώματα<sup>19</sup> και στο μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος.<sup>20</sup> Το δερματικό μελάνωμα είναι νόσημα που η σχέση του με τις περιβαλλοντικές συνθήκες είναι κριτικής σημασίας.

Πολλές πιθανές εξηγήσεις έχουν δοθεί για το φαινόμενο αυτό. Η αλλαγή των ενδυματολογικών συνηθειών κατά τη διάρκεια των ζεστών καλοκαιρινών μηνών είναι μια αποδεκτή εξήγηση. Η επισκόπηση των δερματικών βλαβών διευκολύνεται με τη χρήση λιγότερων ρούχων. Οι Blum A και συν. πραγματοποιώντας μια μελέτη με 30 272 μελανώματα από 62 δερματολογικά κέντρα από την κεντρική Ευρώπη (Γερμανία, Αυστρία, Ελβετία) ανέμεναν πως η αύξηση της διάγνωσης των μελανωμάτων θα αφορούσε κυρίως ανατομικές περιοχές όπως τα άνω και τα κάτω άκρα ή τον κορμό, περιοχές δηλαδή που “αποκαλύπτονται” με την καλοκαιρινή ενδυμασία. Όντως, στη μελέτη τους, η αύξηση των θερινών διαγνώσεων ήταν πιο έκδηλη στις γυναίκες ασθενείς και σε ανατομικές εντοπίσεις όπως τα άνω και τα κάτω άκρα.<sup>14</sup> Η ανατομική εντόπιση του νοσήματος ήταν ο παράγοντας με την πιο ισχυρή εποχικότητα στη διάγνωση. Η ίδια θεωρία υποστηρίζει επιπλέον ότι στις γυναίκες η εποχική κατανομή της νόσου ήταν πιο έντονη. Σε μελέτες, οι γυναίκες αποδείχτηκαν πιο παρατηρητικές σε ό,τι αφορά αλλαγές στις βλάβες του δέρματος.<sup>21</sup>

Αύξηση των θερινών διαγνώσεων μελανώματος στις γυναίκες όταν η νόσος εντοπίζεται στα άνω ή στα κάτω άκρα έχει αποδειχθεί και σε παλαιότερη μελέτη των Scotto και Nam, ενώ δεν υπήρχε εποχική κατανομή για τα μελανώματα κεφαλής ή τραχήλου.<sup>22</sup> Σε μια παρόμοια μελέτη, αντιθέτως, οι Schmid και συν. παρατήρησαν αύξηση των θερινών διαγνώσεων και στα δύο φύλα εξίσου σε όλες τις ανατομικές θέσεις.<sup>23</sup> Ο λόγος καλοκαιρινών/χειμερινών διαγνώσεων ήταν 1.34 συνολικά και για τα δύο φύλα, ενώ τροποποιούνταν σε 1.47 για τις γυναίκες ασθενείς και 1.22 για τους άνδρες ασθενείς, όταν εξετάζονταν τα δύο φύλα ξεχωριστά.

Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με την αύξηση των διαγνώσεων τη θερινή περίοδο είναι η αύξηση της ενημέρωσης του

κοινού κατά τους μήνες της άνοιξης, ειδικά το μήνα Μάιο που συνήθως πραγματοποιείται η ενημερωτική εκστρατεία του Ευρωμελανώματος. Η ευαισθητοποίηση του κοινού από τις εκστρατείες αυτές για τις μελαγχρωματικές κυρίως βλάβες του δέρματος οδηγεί πολλά άτομα στην αναζήτηση ιατρικής συμβουλής για κάποια βλάβη ή για κάποιο σπίλο που άλλαξε χαρακτηριστικά. Καθοριστικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος της τηλεόρασης στην ενημέρωση των ασθενών. Αναφορές από ΗΠΑ παρουσιάζουν αύξηση της τάξης του 167% σε διαγνώσεις μελανώματος μετά από παρουσίαση ενός τηλεοπτικού προγράμματος με θέμα ένα νέο ασθενή με τη νόσο.<sup>24</sup>

Η εποχική κατανομή της νόσου έχει συσχετιστεί και με το πάχος Breslow. Έχει αποδειχθεί από μελέτες πως οι διαγνώσεις που έγιναν τους θερινούς μήνες σχετίζονται με λεπτότερα μελανώματα και συνεπώς με ευνοϊκότερα στάδια της νόσου.<sup>14, 25</sup> Μια πρόσφατη μελέτη από τη Βόρεια Ιρλανδία, η οποία μελέτησε πληθυσμούς από το 1984 μέχρι το 2006 όσον αφορά το πάχος Breslow και την ανατομική εντόπιση, κατέληξε πως και στα δύο φύλα υπάρχουν εποχικές διαφοροποιήσεις για τα μελανώματα των άκρων κάτω από 2 mm. Αυτές οι διαφοροποιήσεις αφορούσαν κυρίως γυναίκες όλων των ηλικιών, σε μικρότερο βαθμό άντρες κάτω των 50 ετών και καθόλου άντρες άνω των 50 ετών.<sup>26</sup> Δεν παρατηρήθηκε όμως εποχική διαφοροποίηση για λεπτά μελανώματα κάτω από 2 mm με εντόπιση στον κορμό, λαιμό ή κεφάλι, ούτε όμως και για μελανώματα πάχους πάνω από 2 mm ανεξάρτητα ηλικίας, φύλου ή ανατομικής εντόπισης.

Ένας άλλος παράγοντας που έχει απασχολήσει την ιατρική κοινότητα και δεν πρέπει να αγνοηθεί είναι η επίδραση της UV ακτινοβολίας κατά τους πρώτους μήνες του καλοκαιριού στα τελικά στάδια της εξελικτικής πορείας μιας βλάβης. Είναι γνωστό επίσης πως η έντονη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία οδηγεί σε αύξηση της μελάγχρωσης των μελαγχρωματικών σπύλων, καθιστώντας τις βλάβες αυτές πιο εύκολα αντιληπτές από τους ασθενείς κατά τους καλοκαιρινούς μήνες.<sup>23, 27</sup> Σε ιστολογικό επίπεδο, η έντονη έκθεση στη UV ακτινοβολία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του πολλαπλασιασμού

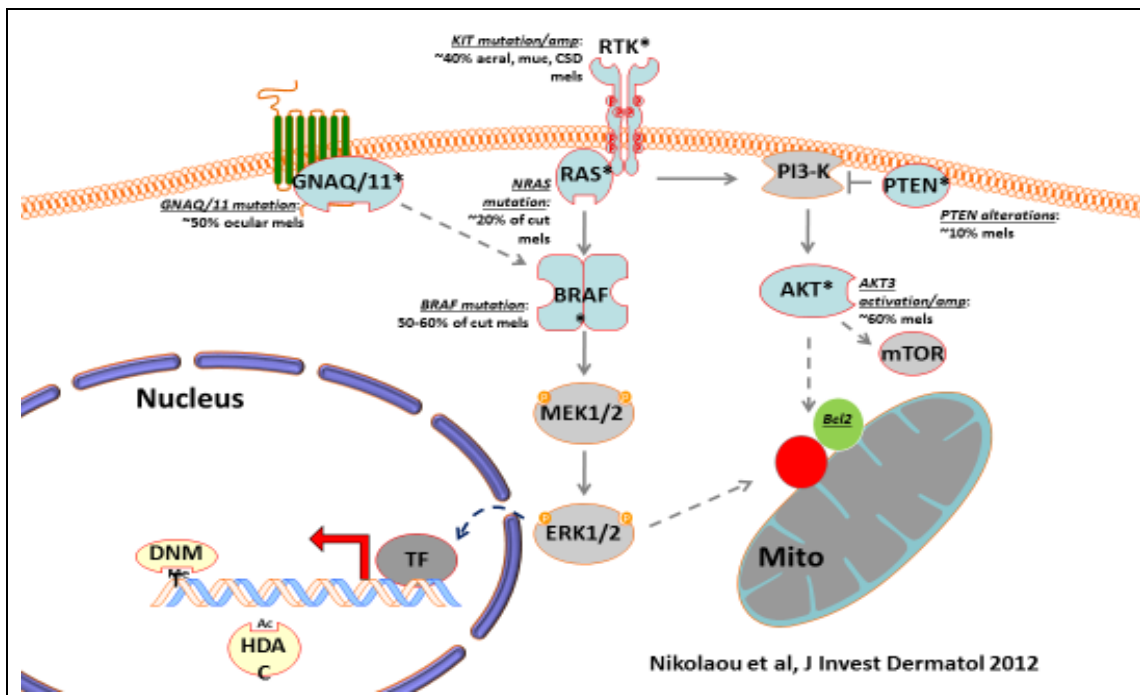
καθώς και την ενεργοποίηση των επιδερμικών μελανοκυττάρων, οδηγώντας σε μεταβολή της κλινικής εικόνας.<sup>28</sup>

## 1.2. Μοριακή παθογένεια - παράγοντες κινδύνου

Σύνθετοι μηχανισμοί απαρτίζουν την παθογένεια του μελανώματος. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα συγκλίνουν πως ξεχωριστά γενετικά πρότυπα ευθύνονται για τους διάφορους τύπους μελανώματος. Στο 15-20% των μελανωμάτων απομονώνονται μεταλλάξεις του RAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), ενώ μεταλλάξεις του BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) ανευρίσκονται στο 50-60% των συνηθέστερων μελανωμάτων. Εκτός από το μελάνωμα, συχνές είναι οι σωματικές μεταλλάξεις του BRAF στον καρκίνο του παχέος εντέρου, των ωοθηκών και στο θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Συσχετίζεται σαφώς συχνότερα με μελανώματα ασθενών που εκτίθενται κατά διαστήματα στην ηλιακή ακτινοβολία. Είναι συχνότερο σε επιπολής επεκτεινόμενους και οζώδεις όγκους, σε ασθενείς σε νεαρή ηλικία καθώς και σε μελανώματα με λεμφαδενικές μεταστάσεις.<sup>29</sup> Μεταλλάξεις ογκογονιδίων έχουν επίσης παρατηρηθεί, με συχνότερη την απενεργοποίηση των γονιδίων p16 και p14ARF, σε μελανώματα που αναπτύχθηκαν ενώ είχε προηγηθεί χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Στα μελανώματα των άκρων και των βλεννογόνων παρατηρούνται μεταλλάξεις του KIT (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog ή CD 117).

Τα κύρια μονοπάτια σηματοδότησης σχετιζόμενα με το μελάνωμα είναι το MAPK (mitogen-activated protein kinase) και το PI3K (phosphoinositide 3-kinase). Το μονοπάτι του MAPK είναι υπεύθυνο για την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση του κυττάρου υπό τη δράση αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών και ορμονών (Εικόνα 3). Αξιοσημείωτο είναι πως το μονοπάτι του MAPK σε ένα 90% των μελανωμάτων βρίσκεται ενεργοποιημένο. Στην αρχή του μονοπατιού βρίσκεται το γονίδιο NRAS ακολουθούμενο από το BRAF. Το μονοπάτι συνεχίζεται με τις κινάσες MEK 1 και 2 (MAPK/ERK kinases). Το άλλο

μονοπάτι του PI3K αποτελεί ένα διαφορετικό κλάδο της οδού RAS. Πιο συγκεκριμένα, το PI3K μέσω της φωσφορυλίωσης του phosphatidylinositol-4-5-biphosphonate οδηγεί στην ενεργοποίηση του AKT (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog), το οποίο ακολούθως ενεργοποιεί διάφορα ένζυμα που προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη. Η πρωτεΐνη PTEN (phosphatase and tensin homolog) προάγει τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση αναστέλλοντας ακριβώς τη συγκεκριμένη αυτή μεταβολική οδό.



Εικόνα 3. Μεταβολικό μονοπάτι του RAS

### 1.2.1. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος

Τα ανοιχτόχρωμα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, οι σπίλοι κοινοί και άτυποι, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τα ηλιακά εγκαύματα κυρίως κατά την παιδική αλλά και στην ενήλικη ζωή έχουν ως σήμερα ενοχοποιηθεί ως οι σημαντικότεροι παράγοντες για την ανάπτυξη μελανώματος.

## Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου μελανώματος

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία</li></ul>                  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά</li></ul>                        |
| 1. Φωτότυποι κατά Fitzpatrick I και II  |
| 2. Ύπαρξη δυσπλαστικών σπύλων   |
| 3. Ύπαρξη μεγάλων συγγενών σπύλων   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Ιστορικό προγενέστερου μελανώματος</li></ul>                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Κληρονομική μετάλλαξη στα γονίδια CDK4 και CDKN2A</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Μελαγχρωματική ξηροδερμία</li></ul>                         |

### 1.2.1.1. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά

Είναι γνωστό ήδη από τις τρεις τελευταίες δεκαετίες πως τα άτομα με ανοιχτό φαινότυπο διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν από μελάνωμα. Στον ανοιχτό φαινότυπο περιλαμβάνονται άτομα με ξανθά ή κόκκινα μαλλιά, γαλανά ή πράσινα μάτια και με τάση για σχηματισμό εφηλίδων (φωτότυποι κατά Fitzpatrick I και II). Δεν είναι τυχαίο το γεγονός πως η καυκάσια φυλή, άτομα δηλαδή με ανοιχτόχρωμο δέρμα, εμφανίζουν συχνότερα μελάνωμα από άτομα μαύρης ή κίτρινης φυλής ή από τις ιθαγενείς φυλές των Η.Π.Α.<sup>30</sup>

Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση μελανώματος στα άτομα αφρικανικής καταγωγής που μένουν στις Η.Π.Α είναι συχνότερη σε ανατομικές θέσεις που δεν εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία. Τέτοιες περιοχές είναι οι παλάμες και τα πέλματα. Η επίπτωση της νόσου σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι το 1/10 των λευκών κατοίκων. Η φυλετική διαφορά που παρατηρείται έχει αποδοθεί στην προστατευτική δράση της μελανίνης στα μελαμψά άτομα. Επιπλέον, η παρουσία μικρότερου αριθμού μελαγχρωματικών σπύλων σε αυτά τα

άτομα είναι ένας άλλος προστατευτικός παράγοντας, καθώς οι σπίλοι αυτοί μπορεί να αποτελούν πρόδρομες ή προδιαθεσικές μορφές της νόσου.<sup>31</sup>

Σε μια άλλη πολυεθνική μελέτη από τους Park και συν. εξετάστηκαν 39 325 λευκοί και 101 229 μη λευκοί πληθυσμοί. Οι πληθυσμοί παρακολουθήθηκαν για περίπου 12.7 χρόνια. Στο χρονικό αυτό διάστημα διαγνώστηκαν 581 διεισδυτικά και 412 in situ μελανώματα. Μεταξύ των μη λευκών και των λευκών πληθυσμών βρέθηκε διαφορά ως προς την εντόπιση των μελανωμάτων ανάμεσα στον ανδρικό πληθυσμό ( $p < 0.001$ ), ενώ οι γυναίκες των μη λευκών πληθυσμών ήταν πιθανότερο να διαγνωστούν με μελάνωμα προχωρημένου σταδίου ( $p < 0.001$ ). Μετά από ρύθμιση του χρησιμοποιούμενου μοντέλου για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, το άρρεν φύλο, το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και η προδιάθεση σε εγκαύματα λόγω φαινοτύπου συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα στους μη λευκούς πληθυσμούς ( $p < 0.05$ ). Ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση μελανώματος βρέθηκε να συσχετίζεται με αύξηση της ηλικίας, με ανοιχτό χρώμα μαλλιών και ματιών στους μη λευκούς πληθυσμούς (με εξαίρεση αυτούς με αφρικανική καταγωγή) έναντι των λευκών ( $p$  (heterogeneity) = 0.062, 0.016, και 0.005 αντιστοίχως).<sup>32</sup>

Ένα θέμα που έχει απασχολήσει τη βιβλιογραφία, χωρίς όμως να έχει καταλήξει σε ομοφωνία, είναι κατά πόσο το χρώμα των μαλλιών και των ματιών αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν πως άτομα με κόκκινα ή ξανθά μαλλιά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο,<sup>33, 34</sup> σε άλλες όμως μελέτες, μετά από ομογενοποίηση των υπόλοιπων παραγόντων, ο κίνδυνος παύει να είναι στατιστικά σημαντικός.<sup>35-38</sup> Η αλληλεπίδραση των φαινοτυπικών αυτών χαρακτηριστικών δυσχεραίνει τον προσδιορισμό του σχετικού κινδύνου που αντιστοιχεί στο καθένα από αυτά ξεχωριστά. Αυτό που είναι σαφές είναι πως άτομα με καστανά ή μαύρα μαλλιά έχουν συχνότερα σκούρο δέρμα και μαύρα μάτια σε σχέση με τα άτομα

με ξανθά ή κόκκινα μαλλιά που έχουν συχνότερα μπλε μάτια και εφηλίδες.

Σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Gardini και συν. συνολικά 60 μελετών για τους πιο πιθανούς παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα κατέληξε πως το θετικό οικογενειακό ιστορικό (RR = 1.74, 1.41-2.14), ο τύπος του δέρματος (I έναντι IV: RR = 2.09, 1.67-2.58), ο μεγάλος αριθμός φακίδων (RR = 2.10, 1.80-2.45), το χρώμα του δέρματος (ανοιχτό έναντι σκούρου: RR = 2.06, 1.68-2.52), το χρώμα των ματιών (μπλε έναντι καστανού: RR = 1.47, 1.28-1.69) και το χρώμα των μαλλιών (κόκκινο έναντι καστανού: RR = 3.64, 2.56-5.37), προκαρκινικές, καρκινικές (RR = 4.28, 2.80-6.55) και ακτινικές βλάβες (RR = 2.02, 1.24-3.29) συνδέονται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση μελανώματος.<sup>39</sup> Τα άτομα με ανοιχτό χρώμα δέρματος και ανοιχτόχρωμα λοιπά χαρακτηριστικά είναι πιο ευαίσθητα στις επιδράσεις της ηλιακής ακτινοβολίας και τα ηλιακά εγκαύματα. Η συσχέτιση αυτή μάλλον αντανακλά τη σχέση του χρώματος των μαλλιών ή των ματιών με το φωτότυπο του δέρματος και την ευαισθησία του κάθε ατόμου στην ηλιακή ακτινοβολία παρά την άμεση αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης της νόσου από αυτούς τους παράγοντες μεμονωμένα.<sup>40, 41</sup>

#### **1.2.1.2. Ηλιακή Έκθεση**

Η σχέση της ηλιακής ακτινοβολίας με το δερματικό μελάνωμα είναι σε μεγάλο βαθμό τεκμηριωμένη, η συμβολή της όμως στην ανάπτυξη της νόσου δεν είναι απόλυτα αποσαφηνισμένη. Φαίνεται πως οι επιπτώσεις της ηλιακής ακτινοβολίας μεταβάλλονται στις διάφορες φάσεις της ζωής του ανθρώπου. Μετανάστευση από περιοχές με χαμηλή σε υψηλή ηλιοφάνεια συνδέεται με αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος για αυτούς τους πληθυσμούς, ειδικά αν η μετανάστευση έλαβε χώρα μεταξύ 15 και 30 ετών. Πιθανολογείται λοιπόν πως υπάρχει μια ευαίσθητη περίοδος κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, όπου η



συμβολή της ηλιακής ακτινοβολίας στην καρκινογενετική διαδικασία των δερματικών μελανοκυττάρων είναι ιδιαίτερη.<sup>42</sup>

Έχουν μελετηθεί λευκοί πληθυσμοί σε Αυστραλία και Η.Π.Α. και το αποτέλεσμα ήταν πως η επίπτωση της νόσου αυξάνεται όσο πλησιάζουμε στον ισημερινό, δηλαδή σε μέρη όπου η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία είναι αυξημένη.<sup>43, 44</sup> Υπέρ αυτής της παρατήρησης είναι και η συγκριτική μελέτη Αυστραλών αγγλοσαξονικής καταγωγής με Βρετανούς κατοίκους. Οι Αυστραλοί παρουσιάζουν 5–8 φορές υψηλότερη συχνότητα μελανώματος, επιβεβαιώνοντας τη βλαπτική δράση της ηλιακής ακτινοβολίας.<sup>45</sup> Ένα άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα, όπου αποδεικνύεται και σε μοριακό επίπεδο πως βλάβες στο DNA από την υπεριώδη ακτινοβολία παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου, είναι η μελαγχρωματική ξηροδερμία. Στους ασθενείς αυτούς ο κίνδυνος ανάπτυξης δερματικού μελανώματος είναι σημαντικά αυξημένος και για αυτό ενοχοποιούνται ανεπαρκείς μηχανισμοί επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA που επάγονται από την υπεριώδη ακτινοβολία.<sup>46</sup>

#### **1.2.1.2.1. Ο ρόλος της χρόνιας και διαλείπουσας έκθεσης στη UVR**

Κατά τη διάρκεια της ζωής του ένα άτομο μπορεί ανάλογα με τη χώρα διαμονής του και τον τρόπο ζωής του να εκτεθεί στην ηλιακή ακτινοβολία είτε με συνεχή είτε με διαλείποντα τρόπο. Τα άτομα, παραδείγματος χάρη, που ζουν σε νότιες χώρες κι εργάζονται στην ύπαιθρο έχουν διαφορετικό τρόπο έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία συγκριτικά με αστικούς πληθυσμούς που συνήθως εκτίθενται για λίγες εβδομάδες το έτος, και κατά βάση τους καλοκαιρινούς μήνες στις διακοπές τους. Ο φωτότυπος διαφοροποιεί την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας σε κάθε άτομο, με αποτέλεσμα τα άτομα με φωτότυπο I να έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάπτυξη ηλιακού εγκαύματος έναντι των ατόμων με φωτότυπο IV ή V.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η διάρκεια έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία οδηγεί στην ογκογένεση παραμένουν προς αποσαφήνιση.

Σε αυτό που καταλήγουν οι περισσότερες μελέτες είναι πως η διαλείπουσα ή παροδική έκθεση σε υψηλές δόσεις UVR, όπως η έκθεση κατά τη διάρκεια ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων ή κατά τους θερινούς μήνες, είναι ισχυρότερος παθογενετικός παράγοντας για την εμφάνιση ορισμένων τύπων του μελανώματος σε σχέση με τη χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγουν οι Reichrath και συν. μετά από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αρκετών μελετών υποστηρίζοντας πως η χρόνια χαμηλότερης έντασης ηλιακή έκθεση ίσως ασκεί ακόμα και προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση μελανώματος ενώ παράλληλα ευοδώνεται η δράση της βιταμίνης D και των αναλόγων της.<sup>47</sup>

Το μελάνωμα εντοπίζεται στους άνδρες συχνότερα στον κορμό (πιο ειδικά στη ράχη και στους ώμους), ενώ στις γυναίκες κυρίως στις κνήμες. Οι ανατομικές αυτές θέσεις μπορούν να εξηγηθούν αν λάβει κανείς υπόψη τη διαλείπουσα έκθεση ανάλογα με τις εκάστοτε ενδυματολογικές συνήθειες. Μια πιθανή εξήγηση είναι πως η διαλείπουσα ακτινοβολία δρα σε σχετικά “απροστάτευτο δέρμα” με αποτέλεσμα τα μελανοκύτταρα να δέχονται πιο έντονα τις επιδράσεις της. Στη μελέτη τους οι Gilchrest και συν. απέδωσαν τη δημιουργία όγκων και μελανώματος στην αυξημένη επιβίωση των μελανοκυττάρων μέσω της αύξησης των μεταλλάξεων που οδηγούν σε αποφυγή των αποπτωτικών μηχανισμών.<sup>48</sup> Σε ανάλογα αποτελέσματα έχουν καταλήξει κι άλλες επιδημιολογικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ενώ στην περίπτωση της χρόνιας έκθεσης ο σχετικός κίνδυνος ήταν μικρότερος της μονάδας,<sup>49, 50</sup> επαναφέροντας τα ερωτήματα για το αν η χρόνια έκθεση έχει πιθανώς την προστατευτική δράση που της είχε αποδοθεί.

Ο χώρος εργασίας σε κλειστούς χώρους έχει συσχετιστεί με περιστασιακή έκθεση στον ήλιο, ενώ η εργασία στην ύπαιθρο με χρόνια έκθεση. Ανάλογα συμπεράσματα προκύπτουν από μια μελέτη του Kaskel και συν. στην οποία αθλήματα ή δραστηριότητες κατά την παιδική ηλικία που σχετίζονται με συνεχή έκθεση, όπως για παράδειγμα ποδόσφαιρο ή κηπουρική, φαίνονται να έχουν

προστατευτική δράση.<sup>51</sup> Η πιθανή εξήγηση για αυτή την προστατευτική δράση της χρόνιας έκθεσης είναι πως η ηλιακή έκθεση αυξάνει τη σύνθεση της μελανίνης και σε συνδυασμό με την επαγωγή μηχανισμών διόρθωσης του DNA οδηγεί σε μείωση των μεταλλάξεων που δυνητικά θα οδηγούσαν σε μελάνωμα. Οι Berwick και συν. σε μια πρόσφατη μελέτη, με συμμετοχή πολλών κέντρων και συνεπώς μεγαλύτερο αριθμό ασθενών συγκριτικά με μια παρόμοια μελέτη τους στο παρελθόν, δεν κατάφεραν να αναπαράγουν τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης που περιέγραφαν μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με ιστορικό διαλείπουσας έκθεσης, ηλιακών εγκαυμάτων ή εμφάνισης ηλιακής ελάστωσης.<sup>52</sup> Πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη προσπάθησε να εξηγήσει την αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος σε ορισμένα επαγγέλματα. Πιο συγκεκριμένα, μετρήθηκε η έκθεση των Αμερικανών πιλότων στη UVA και στη UVB ακτινοβολία. Τα ποσοστά της UVB λόγω των προστατευτικών μηχανισμών του αεροσκάφους βρέθηκαν χαμηλά, ενώ η UVA θεωρήθηκε υπεύθυνη για την παρατηρούμενη επίπτωση του μελανώματος σε αυτή την επαγγελματική ομάδα, που φαίνεται να διατηρείται υψηλή παρά τους όποιους προστατευτικούς μηχανισμούς.<sup>53</sup>

Υπάρχουν όμως και μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν το ρόλο της διαλείπουσας ακτινοβολίας στην ανάπτυξη μελανώματος και θεωρούν τη συνολική-αθροιστική έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία σημαντικότερο παράγοντα.<sup>54, 55</sup> Στο ερώτημα γιατί οι πλέον έκθετες στον ήλιο περιοχές του τραχήλου και της κεφαλής αντιπροσωπεύουν μόνο το 10-30% στο σύνολο των μελανωμάτων, ενώ στις ίδιες περιοχές το βασικοκυτταρικό και το ακανθοκυτταρικό ξεπερνούν το 90%, κάποιιο υποστηρίζουν πως η συχνότητα του μελανώματος εξακολουθεί να είναι αυξημένη δεδομένου του ποσοστού επί της συνολικής επιφάνειας που αντιπροσωπεύει η περιοχή κεφαλής-τραχήλου (μόλις 9%).<sup>56</sup> Οι άντρες μάλιστα εμφανίζουν συχνότερα αλωπεκία και κοντά μαλλιά με αποτέλεσμα το μελάνωμα να εντοπίζεται συχνότερα στο τριχωτό της κεφαλής και τον τράχηλο, συγκριτικά με τις γυναίκες που εμφανίζουν μελάνωμα συχνότερα στο πρόσωπο, μιας και η πυκνή και μακριά τους κόμη περιορίζει την έκθεση στις προαναφερόμενες ανατομικές

περιοχές. Η βιολογική συμπεριφορά των μελανοκυττάρων φαίνεται να διαφοροποιείται με τις εκάστοτε συνθήκες έκθεσης κάνοντας μια περαιτέρω διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας του μελανώματος πολύ ενδιαφέρον πεδίο έρευνας.

Αξιοπρόσεκτο είναι πως διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι του μελανώματος εντοπίζονται σε διαφορετικά σημεία του σώματος, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική ηλιακή έκθεση.<sup>57</sup> Χαρακτηριστικό παράδειγμα το επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα που αναπτύσσεται σε περιοχές του σώματος όπως ο κορμός που δέχεται διαλείπουσα ηλιακή έκθεση. Φαίνεται επίσης να σχετίζεται περισσότερο με τον αριθμό των σπίλων σε σχέση με τους άλλους ιστολογικούς τύπους. Το μελάνωμα επί εδάφους κακοήθους φακής εμφανίζεται σε ηλικιωμένα άτομα που έχουν εκτεθεί για μεγάλα χρονικά διαστήματα στην ηλιακή ακτινοβολία και εντοπίζεται σε διάφορες φωτο-εκτεθειμένες ανατομικές περιοχές, ενώ το μελάνωμα των άκρων εμφανίζεται σε ανατομικές περιοχές όπως τα πέλματα-παλάμες που προστατεύονται από παχύ στρώμα κερατίνης, και ίσως εμφανίζει τη μικρότερη συσχέτιση με την ακτινοβολία έναντι των υπολοίπων.<sup>58</sup>

### **1.2.1.3. Ηλιακά εγκαύματα**

Ο ρόλος των ηλιακών εγκαυμάτων στην ανάπτυξη δερματικού μελανώματος, κυρίως αυτών που προκαλούνται κατά την παιδική ηλικία, έχει αναφερθεί και πιστοποιηθεί από πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Προσφάτως, συγκεντρωτική μελέτη στις ΗΠΑ με συμμετοχή πολλών ερευνητικών κέντρων, μετά από εκτεταμένη ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, επιβεβαίωσε τη συμμετοχή του ιστορικού των εγκαυμάτων στην παθογένεια του μελανώματος.<sup>59, 60</sup> Παλαιότερες μελέτες από τους MacKie και συν. είχαν περιγράψει μια αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 2.8 φορές σε άτομα με ηλιακό έγκαυμα 5 έτη πριν τη διάγνωση της κακοήθειας,<sup>61</sup> ενώ ο Green και συν. λίγο αργότερα κατέγραψε μια παραπλήσια αύξηση του σχετικού κινδύνου της τάξης

του 2.4 για αριθμό εγκαυμάτων πάνω από 6. Στην ίδια μελέτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.5 για 2 έως 5 εγκαύματα, υπογραμμίζοντας μια αναλογική σχέση του σχετικού κινδύνου με τον αριθμό των εγκαυμάτων.<sup>62, 63</sup> Οι Williams και συν. σε μελέτη 378 ατόμων με ιστορικό μελανώματος στην Αυστραλία το 2014 ανευρίσκουν ανάμεσα στους υπόλοιπους εξεταζόμενους παράγοντες πως το 70.9% παρουσιάζει προηγούμενο ιστορικό εγκαυμάτων,<sup>64</sup> αποτελέσματα συμβατά με σύγχρονη μελέτη των Lopez-Ravello BM και συν. που καταδεικνύουν πως το 88.2 % των ασθενών είχε ιστορικό εγκαύματος το καλοκαίρι πριν από τη διάγνωση.<sup>59</sup>

Το ερώτημα για το αν τα εγκαύματα της ενήλικου ζωής παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο όπως αυτά της παιδικής ηλικίας δεν έχει επαρκώς αποσαφηνιστεί. Έγιναν προσπάθειες για να δοθούν απαντήσεις στο παραπάνω ερώτημα μέσω μιας ανασκόπησης 15 επιδημιολογικών μελετών. Το συμπέρασμα, αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, έδειξε πως τα άτομα με έγκαυμα κατά την ενήλικη ζωή είχαν μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν μελάνωμα σε σχέση με άτομα που είχαν πάθει έγκαυμα κατά την παιδική ηλικία (RR=1.53, 95% CI 1.26-1.86 vs. RR=1.99, 95% CI 1.45-2.74).<sup>65</sup> Τα αποτελέσματα αυτά πιθανώς υποδεικνύουν μια πιο “ευάλωτη” περίοδο στην παιδική ηλικία, όπου η καρκινογενετική διαδικασία στα δερματικά μελανοκύτταρα επάγεται ισχυρότερα μέσω της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας.

#### **1.2.1.4. Αντιηλιακή προστασία**

Η χρήση των αντιηλιακών εδώ και 40 χρόνια είναι ο πιο δημοφιλής τρόπος προστασίας κατά της υπεριώδους ακτινοβολίας στις Δυτικές χώρες. Οργανικά και μη οργανικά αντιηλιακά με διαφορετικό εύρος απορρόφησης έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα αντιηλιακά φιλτράρουν ή διασπείρουν την υπεριώδη ακτινοβολία. Προκειμένου να ποσοτικοποιηθούν οι UVB ακτινοβολίες δημιουργήθηκε ένας δείκτης (SPF, sun protection factor) με βάση την ελάχιστη απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας που οδηγεί σε ερύθημα. Ο δείκτης για την UVA

ακτινοβολία δεν είναι τόσο σαφώς ορισμένος και σχετίζεται με δημιουργία επίμονης μελάγχρωσης σε καθορισμένα μήκη κύματος.

Ο σκοπός των αντιηλιακών είναι κυρίως η αποφυγή εγκαυμάτων. Ευρέως φάσματος αντιηλιακά κατά των UVA και UVB ακτινοβολιών με σωστή εφαρμογή της απαιτούμενης ποσότητας σε επαρκή επίπεδα είναι καίριας σημασίας για την αποφυγή των δερματικών καρκίνων, της επαγόμενης από την UV ανοσοκαταστολής και της γήρανσης του δέρματος. Κάποια οργανικά φίλτρα της UV έχουν κατηγορηθεί πως προκαλούν φωτοαλλεργίες. Διεθνής διχογνωμία έχει προκληθεί από το γεγονός πως τα αντιηλιακά ίσως είναι υπαίτια για ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Όντως, τα αντιηλιακά φαίνεται να επηρεάζουν τη σύνθεση της βιταμίνης D σε θεωρητικά επίπεδα των 2 mg/cm<sup>2</sup>, ενώ σε χαμηλότερα επίπεδα κάτω από 1.5 mg/cm<sup>2</sup> που συνήθως εφαρμόζονται στην πραγματικότητα μάλλον δεν τροποποιούν τα επίπεδα της βιταμίνης D.<sup>66</sup>

Η έκθεση στη UV ακτινοβολία φαίνεται να είναι ο βασικός τροποποιήσιμος παράγοντας για την πρόληψη του μελανώματος. Επίσης, μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν δείξει πως η χρήση αντιηλιακών με υψηλό δείκτη προστασίας, ειδικά κατά την παιδική ηλικία, μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης επιθηλιωμάτων και ακτινικών υπερκερατώσεων.<sup>67</sup> Άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες υποστηρίζουν πως με συστηματική χρήση αντιηλιακών μπορεί να μειωθεί και ο αριθμός των μελανοκυτταρικών σπίλων στα παιδιά σε συνδυασμό με άλλα μέτρα.<sup>68</sup> Δεδομένου πως πολλά μελανώματα αναπτύσσονται πάνω σε κοινούς ή δυσπλαστικούς σπίλους, είναι σημαντικό πως με τη χρήση αντιηλιακών μπορεί να αποφευχθεί η ανάπτυξη μελανωμάτων σε αυτές τις μελανοκυτταρικές βλάβες.

Παρ' όλα αυτά, η δράση των αντιηλιακών για ένα μεγάλο διάστημα είχε συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη μελανώματος.<sup>69</sup> Είναι πιθανό η παρατηρούμενη αυτή συσχέτιση να οφείλεται στο γεγονός πως άτομα με ιστορικό εγκαυμάτων ή αυξημένης ηλιακής έκθεσης να χρησιμοποιούν συχνότερα αντιηλιακά, δημιουργώντας την ψευδή εντύπωση πως η χρήση τους αυξάνει την

πιθανότητα ανάπτυξης μελανώματος. Ομοίως, άτομα με ευαίσθητο στην ακτινοβολία φαινότυπο κάνουν αυξημένη χρήση, χωρίς αυτό να σημαίνει πως το αντιηλιακό ευθύνεται για την πρόκληση του όγκου.<sup>70</sup>

#### **1.2.1.5. Σπίλοι**

##### **1.2.1.5.1. Κοινοί σπίλοι**

Υπάρχουν πολλές μελέτες που υποστηρίζουν πως άτομα με πολλαπλούς κοινούς σπίλους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μελάνωμα.<sup>71</sup> Ο Gandini και συν. σε μια πολύ σημαντική μετα-ανάλυση κατέληξε πως τα άτομα με μεγάλο αριθμό κοινών σπίλων (>100) παρουσιάζουν σχεδόν επταπλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη μελανώματος σε σχέση με τα άτομα που εμφανίζουν μικρό αριθμό σπίλων (0-15) (RR=6.89, 95% CI: 4.63-10.25). Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση ακόμα και στα άτομα με μέσο αριθμό σπίλων (16-40 κοινοί σπίλοι) βρέθηκε μια αύξηση περίπου 50% του κινδύνου (RR=1.5, 95% CI: 1.36-1.59).

Επιδημιολογικές μελέτες σε μεσογειακούς πληθυσμούς κατέληξαν πως υπάρχει, αν και σε διαφορετικό βαθμό κάθε φορά, αύξηση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος σε συσχέτιση με τον αριθμό των σπίλων των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, οι Fargnoli MC και συν. κατέγραψαν τετραπλασιασμό του σχετικού κινδύνου σε άτομα με 50 σπίλους και άνω συγκριτικά με άτομα που δεν είχαν καθόλου σπίλους ή σχετικά λίγους κατά την κλινική εξέταση.<sup>72</sup> Σε άλλη μελέτη από τη βόρεια Ιταλία καταγράφεται ακόμα μεγαλύτερος σχετικός κίνδυνος που φτάνει το 22.3 στα άτομα με περισσότερους από 30 σπίλους.<sup>73</sup>

Οι ασθενείς με αυξημένο συνολικό αριθμό σπίλων χρειάζονται αναμφισβήτητα ιδιαίτερη προσοχή και προσεκτική κλινική εξέταση όλου του σώματος. Για την αναγνώριση αυτής της πληθυσμιακής ομάδας οι Argenziano και συν. σε μια πρόσφατη μελέτη τους με συμμετοχή 2 175 ασθενών συμπεραίνουν πως η ύπαρξη πάνω από 20

σπίλων στα άνω άκρα είναι ανεξάρτητος παράγοντας για αυξημένο αριθμό σπίλων και παράγοντας κινδύνου για ένα πιθανό μελάνωμα. Αυτό το συγκεκριμένο σημείο θα μπορούσε να αποτελέσει ένα γρήγορο και απλό μέσο αναγνώρισης ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο.<sup>74</sup>

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το πραγματικό όφελος ενός ατόμου από τη χειρουργική αφαίρεση σπίλων σε περιπτώσεις που εμφανίζει μεγάλο αριθμό αυτών. Το ερώτημα αυτό προσπάθησε να απαντήσει ο Kittler και συν. υπογραμμίζοντας πως η αναφερόμενη μείωση των επιπτώσεων από τη διάγνωση ενός μελανώματος δεν είναι πάντα επιτεύξιμη ούτε θεμιτή μέσω μιας διαδικασίας πολλαπλών προληπτικών χειρουργικών επεμβάσεων για διάφορους λόγους. Η παρατήρηση πως στα περισσότερα αυτά άτομα η εμφάνιση των μελανωμάτων είναι de novo ουσιαστικά ανατρέπει τις παλαιότερες πεποιθήσεις πως σημαντικό ποσοστό μελανωμάτων αναπτύσσεται σε έδαφος σπίλου, κοινού ή δυσπλαστικού. Μάλλον αυτό που συμβαίνει είναι πως άτομα με πολλαπλούς σπίλους έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μια βλάβη που να είναι μελάνωμα παρά την εξέλιξη μιας ήδη υπάρχουσας βλάβης.<sup>75</sup>

Πολύ πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης στις ΗΠΑ μελέτησε 850 ασθενείς τη δεκαετία 1998 έως 2008 με σκοπό να εντοπίσει τις πιθανές συσχετίσεις των σπίλων με την εμφάνιση μελανώματος σε ασθενείς που ανέπτυξαν de novo μελανώματα έναντι αυτών που έφεραν κάποια πρόδρομη βλάβη.<sup>76</sup> Τα αποτελέσματα ήταν πως τα μελανώματα που συνδέονταν με κάποιο σπίλο αντιπροσώπευαν το 28% των περιπτώσεων και ήταν στατιστικά σημαντικά συνδεδεμένα με νεότερες ηλικίες, τραχειακή εντόπιση, επιφανειακώς επεκτεινόμενο τύπο μελανώματος και απουσία εξέλκωσης. Δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση με την ύπαρξη ή όχι λεμφαδενικών μεταστάσεων, ούτε υπήρξε διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στις δύο συγκρινόμενες ομάδες.

Αξίζει να αναφερθεί πως βιβλιογραφικά είχε αναφερθεί και στο παρελθόν συσχέτιση του ιστογενετικού τύπου των επιφανειακώς



επεκτεινόμενων μελανωμάτων με την ύπαρξη σπίλου στο σημείο ανάπτυξης του μελανώματος.<sup>77</sup> Στη μελέτη αυτή 1 580 μελανωμάτων οι Bevona και συν. παρατήρησαν πως οι νέοι ασθενείς εμφάνισαν μελάνωμα σε μεγαλύτερο ποσοστό σε προϋπάρχοντα σπίλο σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους ασθενείς. Προτάθηκε η άποψη πως στα πιο ηλικιωμένα άτομα η εμφάνιση του μελανώματος αποτελεί συνέπεια αυξημένης αθροιστικής δόσης ηλιακής ακτινοβολίας, ενώ στα νεότερα άτομα φαίνεται να αναπτύσσεται πάνω σε πρόδρομες βλάβες, όπως οι σπίλοι. Μια πιθανή εξήγηση είναι πως τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν συνήθως μικρό αριθμό κοινών σπύλων, λόγω υποστρόφης των τελευταίων μετά τη μέση ηλικία, υποδηλώνοντας μια διαφορετική παθογένεια του μελανώματος στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες.

Οι Krenger και συν. σε μια μελέτη ανασκόπησης των σημαντικότερων άρθρων σχετικά με την εξέλιξη ενός συγγενή μελανοκυτταρικού σπίλου παρακολούθησαν την κλινική πορεία 6 751 ασθενών.<sup>78</sup> Η συχνότητα των μελανωμάτων κυμάνθηκε στο 0.7%, καθώς 46 ασθενείς ανέπτυξαν 49 μελανώματα. Ο μέσος όρος ηλικίας διάγνωσης του μελανώματος ήταν τα 15.5 έτη. Το συμπέρασμά τους ήταν πως σε σύγκριση με τα δεδομένα από το SEERS (Surveillance, Epidemiology and End Results database) όταν έγινε η απαιτούμενη προσαρμογή για την ηλικία προέκυψε μια αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 465 φορές στα άτομα με συγγενή μελανοκυτταρικό σπίλο για ανάπτυξη μελανώματος κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκαν πρωτοπαθή μελανώματα εντός των σπύλων σε ποσοστό 67% (33 στις 49 περιπτώσεις). Ο κίνδυνος για ανάπτυξη μελανώματος και η θνησιμότητα ήταν μακράν αυξημένοι στους συγγενείς σπίλους με διάμετρο μεγαλύτερη ή ίση από 40 εκατοστά, επιβεβαιώνοντας τις υποθέσεις για πιθανή συσχέτιση του μεγέθους της βλάβης με μια πιθανή κακοήγη εξέλιξη.

Ο ρόλος των κοινών σπύλων ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος περιπλέκεται, καθώς φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση της ύπαρξης ή μη σπύλων τόσο με φαινοτυπικά

χαρακτηριστικά όσο και με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ηλιακή έκθεση. Μελέτες σε πληθυσμούς που μετανάστευσαν από περιοχές με υψηλότερη ηλιοφάνεια σε χαμηλότερη κατέδειξαν αυξημένο αριθμό σπίλων των μεταναστών έναντι των γηγενών, επιβεβαιώνοντας τον πιθανό ρόλο της UVR στην ανάπτυξη σπίλων. Εκτός από την αθροιστική δόση της UVR, επώδυνα ηλιακά εγκαύματα κατά την παιδική ηλικία φαίνεται να συσχετίζονται με την ανάπτυξη κοινών ή άτυπων σπίλων. Η σχέση λοιπόν μεταξύ των κοινών σπίλων και των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών φαίνεται πως ποικίλει στους διάφορους πληθυσμούς και δεν είναι τόσο ξεκάθαρη.<sup>33</sup>

#### **1.2.1.5.2. Δυσπλαστικοί σπίλοι**

Οι δυσπλαστικοί σπίλοι αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη δερματικού μελανώματος. Ήδη από το 1978 οι Clark W και συν. περιέγραψαν τη συσχέτιση των δυσπλαστικών σπίλων σε μέλη οικογενειών με μελάνωμα, δίνοντας το όνομα «σύνδρομο σπίλων Β-Κ» με βάση τα αρχικά των οικογενειών που είχαν μελετήσει.<sup>79</sup>

Ο δυσπλαστικός σπίλος παραμένει μια αμφιλεγόμενη οντότητα κλινικά και ιστολογικά. Η παρουσία των δυσπλαστικών σπίλων ειδικά όσον αφορά το σύνδρομο των δυσπλαστικών σπίλων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που πρέπει να ικανοποιούνται για μια τέτοια διάγνωση είναι: φωλεές μελανοκυττάρων με ποικιλία σε μέγεθος και σχήμα, πολλαπλασιασμός μεμονωμένων μελανοκυττάρων επί και πάνω από τη βασική στιβάδα, κυτταροπλασματική και πυρηνική ατυπία των μελανοκυττάρων, καθώς και υποεπιδερμική ίνωση. Η βιολογική συμπεριφορά (κοινός σπίλος ή μια πρόδρομη μορφή μελανώματος) δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τις ως τώρα μεθόδους. Η μελλοντική ανάπτυξη νέων μοριακών βιολογικών τεχνικών ίσως επιτρέψει μια καλύτερη διάκριση των δυσπλαστικών σπίλων με μια αντικειμενική και εύκολα επαναλαμβανόμενη μέθοδο.<sup>80</sup>

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των δυσπλαστικών σπύλων περιλαμβάνουν μέγεθος πάνω από 5 mm, ασαφώς οριζόμενα όρια βλάβης, χρωματική ετερογένεια και ασύμμετρο περίγραμμα. Όπως επισημαίνουν οι Goldstein και συν. παρά τη σπάνια μετατροπή ενός κοινού σπίλου σε μελάνωμα, οι δυσπλαστικοί σπίλοι χρήζουν προσοχής λόγω της αυξημένης συσχέτισής τους με την εμφάνιση μελανώματος. Δυστυχώς όμως ούτε και σήμερα υπάρχει μια κοινή ομοφωνία τόσο στα κλινικά όσο και στα ιστολογικά χαρακτηριστικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για να οριστούν.<sup>81</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση των δυσπλαστικών σπύλων με την ηλικία. Σε αντίθεση με τους κοινούς σπίλους που συνήθως εμφανίζονται κατά την εφηβεία, οι δυσπλαστικοί σπίλοι μπορούν να εμφανιστούν ακόμα και μετά την έκτη δεκαετία. Η συχνότερη εντόπιση των δυσπλαστικών σπύλων είναι ο κορμός και τα καλυμμένα μέρη του σώματος, όπως οι μαστοί στις γυναίκες και οι γλουτοί ή η υπερηβική χώρα στους άνδρες. Το τριχωτό είναι επίσης μια πολύ συχνή εντόπιση των βλαβών αυτών. Ένα ποσοστό 2-5% του γενικού πληθυσμού αναμένεται να φέρει δυσπλαστικούς σπίλους.

Στο σύνδρομο των δυσπλαστικών σπύλων επιβεβαιώνεται επίσης η ιδιαίτερη σχέση των άτυπων αυτών σπύλων με το μελάνωμα. Στατιστικά δεδομένα που έχουν προκύψει από παλαιότερες μελέτες παρουσιάζουν μια αύξηση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος 500 φορές, που μπορεί να μεταφραστεί σε μια πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος 100%. Αξιοπρόσεκτο είναι όμως, παρά τον τεράστιο αυτό κίνδυνο, πως λιγότερο από το 5% των ασθενών με μελάνωμα έχει το σύνδρομο.<sup>82</sup> Ακόμα και σε αυτούς όμως που δεν έχουν το σύνδρομο έχει καταγραφεί μια αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά αντιστοιχία με τον αριθμό των σπύλων που φέρουν. Έτσι, στην έρευνά τους οι Galdini και συν. παρατήρησαν μια κλιμακούμενη αύξηση του σχετικού κινδύνου από 1.45 όταν κάποιος φέρει ένα δυσπλαστικό σπίλο σε 6.36 όταν φέρει 5 σε αριθμό.<sup>83</sup> Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη οι Shors AR και συν. μελέτησαν 80 ασθενείς με μελάνωμα και 80 υγιή άτομα καταλήγοντας πως οι ιστολογικά επιβεβαιωμένοι δυσπλαστικοί

σπίλοι είναι σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη μελανώματος, δεδομένου πως παρατήρησαν μια αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 2.6 σε όσα παρασκευάσματα είχαν διαγνωστεί με μια μεγαλύτερη από ήπια ιστολογική δυσπλασία.<sup>84</sup>

Ασθενείς με πολλούς κοινούς σπίλους έχουν ταυτόχρονα και σημαντικά περισσότερους δυσπλαστικούς σπίλους από ομάδες ελέγχου σε αντίστοιχες μελέτες. Η αυξημένη διαλείπουσα ακτινοβολία κατά τη διάρκεια καλοκαιρινών διακοπών είναι γνωστό πως συμβάλλει στην ανάπτυξη δυσπλαστικών σπίλων. Το γενετικό υπόβαθρο και άλλοι άγνωστοι μηχανισμοί δεν μπορούν να αποκλειστούν σαν ενδιάμεσοι κρίκοι στην παθογένεια του μελανώματος και στη σύνδεσή του με την ηλιακή ακτινοβολία.<sup>85, 86</sup>

#### **1.2.1.6. Γενοδερματοπάθειες - Γενετικοί παράγοντες**

Είναι γνωστό πως οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος. Μια γενοδερματοπάθεια που σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας, λόγω ελαττωματικού μηχανισμού επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA, είναι η μελαγχρωματική ξηροδερμία. Πρόκειται για μια σπάνια κληρονομική νόσο (αυτοσωματική υπολειπόμενη) κατά την οποία ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου και του μελανώματος, αυξάνεται κατά 600 με 1000 φορές.<sup>46, 87</sup> Ασθενείς με την κληρονομική νόσο του ρετινοβλαστώματος έχουν 50-100 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μελάνωμα, ενώ αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν και αυτοί με σύνδρομο Werner και πιθανώς με το σύνδρομο Li-Fraumeni.<sup>88</sup>

Η συσχέτιση του όγκου με το ιστορικό προγενέστερου μελανώματος είναι ξεκάθαρη και υπολογίζεται ότι το 5-15% των ασθενών με μελάνωμα θα εμφανίσουν περισσότερους από έναν πρωτοπαθείς όγκους. Η ύπαρξη ενός συγγενή α' βαθμού προσβεβλημένου από τη νόσο οδηγεί σε διπλασιασμό του κινδύνου προσβολής από τη νόσο, ενώ το 1% των ασθενών αναφέρει ότι

περισσότεροι από 3 συγγενείς έχουν προσβληθεί από τη νόσο, στοιχεία που υπογραμμίζουν τη μεγάλη σημασία του θετικού οικογενειακού ιστορικού στην παθογένεση της νόσου. Αναφέρεται επίσης πως περίπου 5-10% των μελανωμάτων είναι οικογενή και η κληρονομικότητα θεωρείται πολυγονιδιακή.<sup>89</sup>

Το γονίδιο CDKN2A έχει ενοχοποιηθεί ως ένα από τα σημαντικότερα προδιαθεσικά γονίδια που ευθύνονται για την ανάπτυξη μελανώματος σε σημαντικό αριθμό ασθενών με οικογενές μελάνωμα. Πρόκειται για ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο με εντόπιση στο χρωμόσωμα 9p21, που κωδικοποιεί δύο γονιδιακά προϊόντα, το p16<sup>INK4A</sup> και το p14<sup>ARF</sup>.<sup>90</sup> Το p16<sup>INK4A</sup> συνδέεται με τις κινάσες CDK4 και CDK6 (cyclin-dependent kinases 4 και 6) και τις αναστέλλει.<sup>91</sup> Σε μεταλλάξεις του γονιδίου CDKN2A οι κινάσες αυτές απενεργοποιούν την πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (RB) μέσω συνεχούς φωσφορυλίωσης προάγοντας την είσοδο του κυττάρου στη φάση S και στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η πρωτεΐνη p16<sup>INK4A</sup> αυξάνεται μετά την έκθεση του ανθρώπινου δέρματος στην UV ακτινοβολία.

Η άλλη πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο CDKN2A, η p14<sup>ARF</sup>, αναστέλλει το κυτταρικό ογκογονίδιο MDM2 (murine double minute 2 protein) το οποίο με τη σειρά του επιταχύνει την καταστροφή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 και οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας του. Συνεπώς, μέσω του γονιδίου CDKN2A επηρεάζεται τόσο το ρυθμιστικό μονοπάτι της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος όσο και του p53. Αναφορικά, στο 20-40% των οικογενών και στο 2-3% των σποραδικών μελανωμάτων το γονίδιο αυτό βρίσκεται μεταλλαγμένο.<sup>92</sup> Άτομα με οικογενειακό ιστορικό μελανώματος, ύπαρξη πολλαπλών πρωτοπαθών εντοπίσεων και συγκεκριμένη εθνικότητα σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα να φέρουν μετάλλαξη του γονιδίου. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει πως οι οικογένειες των βόρειων Ευρωπαίων έχουν συχνότερα μεταλλάξεις του γονιδίου CDKN2A σε σχέση με τους Ισραηλινούς.<sup>93</sup>

Η διεισδυτικότητα του γονιδίου CDKN2A, δηλαδή η πιθανότητα να αναπτύξει μελάνωμα ένας φορέας μετάλλαξης του γονιδίου, ποικίλλει στους διάφορους πληθυσμούς και σχετίζεται με τη γεωγραφική διαμόρφωση των ατόμων που μελετήθηκαν. Η διαφορετική έκθεση στη UV ακτινοβολία πιθανώς να μπορεί να ερμηνεύσει τις διαφορετικές επιπτώσεις σε αυτές τις περιπτώσεις.<sup>94</sup>

Άλλα γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας που εμπλέκονται στην παθογένεια του μελανώματος και σχετίζονται κυρίως με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά είναι το MC1R (melanocortin-1-receptor) στο χρωμόσωμα 16q24.3, το CDK4 στο χρωμόσωμα 12q14, το TYR (tyrosinase gene) στο χρωμόσωμα 11q14.3 όπως και το TYRP1 (tyrosinase-related protein 1) στο 9p23.

Είναι γνωστό πως το μόριο που ευθύνεται για το χρώμα του δέρματος είναι η μελανίνη. Η βιοσύνθεση της μελανίνης πραγματοποιείται στα μελανοκύτταρα της βασικής στιβάδας και είναι ένας βασικός προστατευτικός παράγοντας των επιδερμικών κυττάρων κατά των επιβλαβών δράσεων της υπεριώδους ακτινοβολίας. Αυτό το επιτυγχάνει η μελανίνη περιβάλλοντας σαν ασπίδα τους πυρήνες των κερατινοκυττάρων. Η δομή και η σχέση της με τον υποδοχέα MC1R φαίνεται να παίζει κριτικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών όσο και στην ευαισθησία των ατόμων στην ηλιακή ακτινοβολία.<sup>95</sup>



### 1.3.1. Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα (Superficial spreading melanoma, SSM)

Είναι ο πιο συχνός τύπος μελανώματος που συνοδεύεται από συνεχή αύξηση της επίπτωσής του. Αντιπροσωπεύει το 60-70% των μελανωμάτων και εμφανίζεται συχνότερα στην 4<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής ενός ατόμου. Είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο σε νέους ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο ιστολογικός αυτός τύπος έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση μελανωμάτων που πιο συχνά αναπτύχθηκαν σε προϋπάρχοντες σπίλους παρά με μελανώματα που αναπτύχθηκαν de novo. Η εντόπιση διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα, με τους άνδρες να εμφανίζουν συχνότερα τις βλάβες στη ράχη, ενώ τις γυναίκες στα κάτω άκρα. Τα κριτήρια ABCDE περιγράφουν καλύτερα αυτό τον ιστολογικό τύπο, ο οποίος συνήθως παρουσιάζεται με τη μορφή μίας επίπεδης ή ελαφρά διηθημένης βλάβης με ανομοιογενή μελάγχρωση, ανώμαλα όρια και ασυμμετρία.

Η ιστολογική εξέταση ανευρίσκει κακοήθη μελανοκύτταρα σε πολλαπλές στιβάδες της επιδερμίδας και του θηλώδους χορίου κατά την οριζόντια φάση, ενώ παρατηρείται διήθηση και του δικτυωτού χορίου κατά την κάθετη φάση ανάπτυξης. Σε εξετάσεις ανοσοϊστοχημείας οι χρώσεις S-100 και HMB-45 είναι θετικές.<sup>96</sup>

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την κλινική εξέταση για να διαφοροδιαγνωστεί από άλλες κλινικές βλάβες, όπως δυσπλαστικούς σπίλους, μελαγχρωματικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα και σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις.



Εικόνα 5. Επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελανώματα



### 1.3.2. Οζώδες μελάνωμα (Nodular melanoma, NM)

Αν και αφορά μόνο το 15% των διαγνωσμένων μελανωμάτων, το οζώδες μελάνωμα είναι η επιθετικότερη μορφή μελανώματος. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με το επιφανειακώς επεκτεινόμενο και τοποθετείται στην 6<sup>η</sup> δεκαετία ζωής. Αυτός ο ιστολογικός τύπος φαίνεται να έχει προτίμηση στον ανδρικό πληθυσμό, με μια αναλογία προσβολής διπλάσια έναντι του γυναικείου φύλου. Η κύρια μορφή εμφάνισής του είναι de novo. Χαρακτηριστικά του είναι η ταχεία ανάπτυξη που μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες μέχρι μήνες, ενώ η κύρια εντόπισή του είναι στο κορμό. Η κλινική του εικόνα είναι συνήθως με τη μορφή βλατίδας ή διηθημένου οζιδίου χρώματος μελανού, γκριζομέλανου, καστανέρυθρου ή καστανού. Μπορεί λανθασμένα να διαγνωσθεί ως κυανός σπίλος ή μελαγχρωματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, τα οποία πρέπει πάντα να περιλαμβάνονται στην κλινική σκέψη.

Η εκδήλωσή του με μια οντότητα γνωστή ως *αμελανωτικό μελάνωμα* σε ένα ποσοστό 5% χρήζει ιδιαίτερης προσοχής λόγω της κλινικής εμφάνισης ενός ερυθρού ή άχρωμου οζιδίου που μπορεί να διαφύγει της διάγνωσης. Πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί κυρίως από το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το πυογόνο κοκκίωμα και τα αιμαγγειώματα. Σε προχωρημένα στάδια μπορεί να συνοδεύεται από εξέλκωση και αιμορραγία, τα οποία αποτελούν σημεία χειρότερης πρόγνωσης. Το *πολυποειδές κακόηθες μελάνωμα* αποτελεί μια παραλλαγή του κατά την οποία η βλάβη εμφανίζεται με μίσχο.

Στην ιστολογική εξέταση ανευρίσκονται κακοήθη μελανοκύτταρα εμφανιζόμενα ως επιθηλιοειδή, ακανθοκυττάρια ή άτυπα κύτταρα που διηθούν κάθετα το χόριο και τον υποδόριο ιστό, ενώ αναπτύσσονται ελάχιστα κατά μήκος της επιδερμίδας. Όπως και στο επιφανειακώς επεκτεινόμενο, οι χρώσεις S-100 και η HMB-45 είναι θετικές.

Οι μεταστάσεις είναι σπάνιες για οζώδη μελανώματα <0.75 mm και ο κίνδυνος για μελανώματα πάχους 0.75–1 mm ανέρχεται περίπου

στο 5%. Ο κίνδυνος αυξάνεται σταθερά με την αύξηση του πάχους Breslow, έτσι τα μελανώματα >4 mm έχουν έναν κίνδυνο μετάστασης περίπου 4%.<sup>97</sup>



Εικόνα 6. Οζώδες μελάνωμα

### **1.3.3. Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής (Lentigo maligna melanoma, LMM)**

Η βλάβη αναπτύσσεται αργά κατά τη διάρκεια ετών και σχετίζεται με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Για αυτό το λόγο και οι κύριες θέσεις εντόπισής της είναι χρονίως φωτοεκτεθειμένες περιοχές, όπως το πρόσωπο, οι παρειές, η μύτη, ο λαιμός, το τριχωτό της κεφαλής, τα ώτα και οι ραχιαίες επιφάνειες των χεριών. Αντιστοιχεί στο 5-10% του συνόλου των μελανωμάτων με εμφάνιση κυρίως στους ηλικιωμένους και σε εργάτες εξωτερικού χώρου, οι οποίοι συχνά φέρουν και κάποιο άλλο τύπο δερματικού καρκίνου (βασικοκυτταρικό, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα). Τα 60-80 έτη ζωής αποτελούν την πιο συχνή ηλικία διάγνωσης.

Η πρόδρομη βλάβη, η κακοήθης φακή του Hutchinson (Lentigo maligna, LM) αντιστοιχεί σε μία επίπεδη ή ελαφρώς επηρμένη μελαγχρωματική βλάβη με δαντελωτά όρια που μπορεί να φέρει

στίγματα με διάφορες αποχρώσεις (κυανές, γκρι, μαύρες, καφέ, λευκές) στην επιφάνειά της. Αναφέρεται συχνά πως αποτελεί ένα μελάνωμα 'in situ'. Μπορεί να παρατηρηθεί και το φαινόμενο της υποστροφής της βλάβης που γίνεται κλινικά αντιληπτό με μερικό αποχρωματισμό. Αντιθέτως, μια πάχυνση εντοπισμένη ή η εμφάνιση ενός ψηλαφητού οζιδίου επί της προϋπάρχουσας βλάβης είναι πιθανό να σημαίνει μια εξαλλαγή της κακοήθους φακής σε διηθητικό μελάνωμα, το οποίο συμβαίνει σε ένα ποσοστό 5%.

Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό άτυπων μελανοκυττάρων σε διάταξη κατά μήκος μίας στιβάδας, πάνω από τη βασική μεμβράνη. Η διήθηση του χορίου σηματοδοτεί την κακοήθη εξέλιξη σε πιο προχωρημένα στάδια. Ο κίνδυνος για διηθητικό μελάνωμα αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης. Συγκεκριμένα αναφέρεται μια πιθανότητα 50% εξαλλαγής για βλάβες μεγέθους πάνω από 4 mm. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις διαγνωστικές βιοψίες. Λόγω της δυσκολίας του καθορισμού των ορίων της βλάβης που συχνά είναι ασαφή και πέραν της κλινικά ορατής βλάβης χρειάζεται ευαισθητοποίηση για τη λήψη του καταλληλότερου τμήματος για εξέταση.<sup>98</sup>



Εικόνα 7. Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής

#### 1.3.4. Μελάνωμα των άκρων (Acral lentiginous melanoma, ALM)

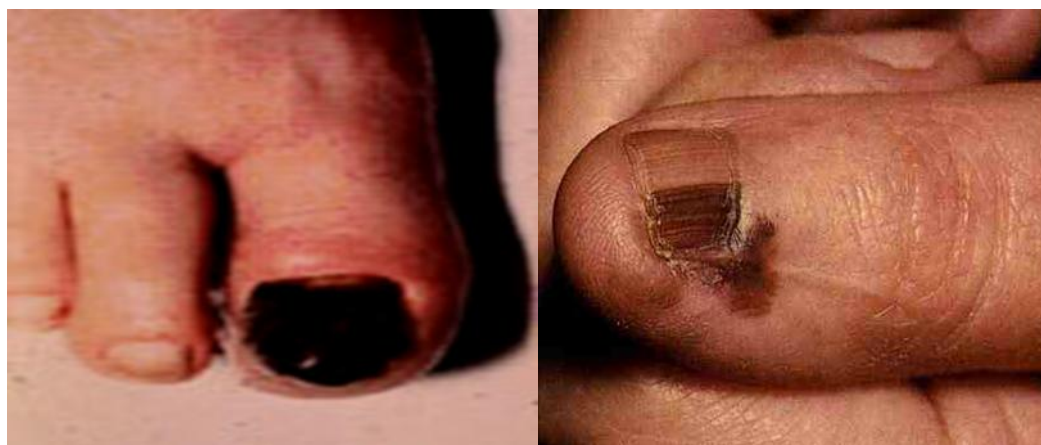
Στο σύνολο των μελανωμάτων το μελάνωμα των άκρων καταλαμβάνει το 2-8%. Αποτελεί το συχνότερο τύπο μελανώματος σε άτομα της κίτρινης και μαύρης φυλής (κυμαίνεται από 40-50% των περιπτώσεων), ενώ στους λευκούς θεωρείται σπάνιο. Η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι 3/1, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 65 έτη. Η συσχέτισή του με την ηλιακή ακτινοβολία αμφισβητείται. Η εντόπισή του σε μη εμφανή σημεία έχει ως αποτέλεσμα να είναι πιο προχωρημένο κατά τη διάγνωση σε σχέση με τους άλλους τύπους μελανώματος. Το υπονύχιο μελάνωμα και το μελάνωμα των παλαμών/πελμάτων αποτελούν τους δυο κλινικούς του υπότυπους.

Το **υπονύχιο μελάνωμα** αφορά συνήθως τον αντίχειρα ή το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού. Η συνήθης κλινική του εικόνα είναι μια επιμήκης μελαγχρωματική ζώνη που εγείρεται από τη μήτρα του νυχιού. Ο όνυχας είναι βαθιά μελαγχρωματικός, συχνά με ανώμαλες αποχρώσεις, χρωματικές διαβαθμίσεις, σκιάσεις του μελανού χρώματος αλλά χωρίς να παρατηρείται το βαθύ ερυθρό ή πορφυρό χρώμα που σχετίζεται με αιμορραγία. Υπάρχει συνήθως μία επίπεδη, ανώμαλη, μελαγχρωματική, εκτεταμένη περιοχή του δέρματος των ονυχιαίων πτυχών που χαρακτηρίζεται ως σημείο του Hutchinson. Καταστάσεις όπως το σύνδρομο Reutz-Jegher, η λήψη μονοκυκλίνης, AZT και η ακτινοθεραπεία μπορούν να συνοδεύονται από αυτό το σημείο, επομένως η εμφάνισή του δεν είναι παθογνωμονική και χρειάζεται προσεκτική αξιολόγηση.

Η διαφορική διάγνωση πρέπει να αποκλείσει εκείνες τις καταστάσεις που συνοδεύονται από μελαγχρωματικές ζώνες όπως τα υπονύχια αιματώματα, οι υπονύχιες μυρμηγκιές και μελαγχρώσεις λόγω φαρμάκων. Πολλές φορές μπορεί λανθασμένα να θεωρηθεί ότι προέρχεται από τραυματισμό και για αυτό σημαντική είναι η διενέργεια βιοψίας, η οποία πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνει κύτταρα από τη ρίζα του όνυχος καθώς από εκεί ξεκινούν η μελάγχρωση του υπονυχίου

και της ονυχοφόρου πλάκας. Υπάρχουν περιπτώσεις που μπορεί να είναι μια αμελανωτική βλάβη και τότε απαιτείται αυξημένη προσοχή από τον κλινικό ιατρό.

Ιστολογικά, υπάρχει φακοειδούς τύπου επέκταση μελανοκυττάρων που παρουσιάζουν πολυμορφισμό, ατυπία, ενώ συχνά είναι δενδριτικής μορφολογίας, με εντόπιση στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας και άνωθεν αυτής. Τα κύτταρα του μελανώματος που προβάλλουν στο χόριο εμφανίζουν επίσης πολυμορφισμό.<sup>99</sup>



Εικόνα 8. Υπονύχια μελανώματα

Το **μελάνωμα των παλαμών/πελμάτων** εμφανίζεται ως μία ανώμαλη μελάγχρωση στις παλάμες ή στα πέλματα και μερικές φορές προέρχεται από έναν προϋπάρχοντα σπίλο. Υπάρχει ομοιότητα αρχικά με την κακοήθη φακή και το επιφανειακώς επεκτεινόμενο κακόηθες μελάνωμα, αλλά η διήθηση, ο σχηματισμός οζιδίων και οι μεταστάσεις εμφανίζονται νωρίς. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται για να μη διαγνωστεί λανθασμένα ως κοινή μυρμηγκιά, κάλος ή αιμαγγείωμα. Η πιο συχνή εντόπισή του είναι στο πέλμα και σε συνδυασμό με το αυξημένο πάχος της κερατίνης στιβάδας που επισκιάζει τη μελάγχρωση της βλάβης απαιτείται επαγρύπνηση για να μη διαφύγει.



Εικόνα 9. Μελανώματα των πελμάτων

### 1.3.5. Μελάνωμα των βλεννογόνων

Τα μελανώματα των βλεννογόνων είναι συνήθως εντοπισμένα στους βλεννογόνους του οφθαλμού, της στοματικής κοιλότητας, του ρινοφάρυγγα, του λάρυγγα και σπανιότερα μπορούν να ανευρεθούν κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, του πρωκτού και των γυναικείων γεννητικών οργάνων. Αποτελούν περίπου το 1.1% του συνόλου των μελανωμάτων, αλλά είναι συνήθως πολύ προχωρημένα κατά την πρωτοδιάγνωση κυρίως λόγω της εντόπισής τους αλλά και της συχνά αμελανωτικής εμφάνισής τους.

Αιτιοπαθογενετικά έχουν συσχετιστεί με μεταλλάξεις και υπερέκφραση του γονιδίου KIT. Το κάπνισμα, οι εισπνεόμενες καρκινογενετικές ουσίες, οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις και οι ιογενείς λοιμώξεις όπως και ο ιός HIV επίσης έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση της νόσου.<sup>100</sup>



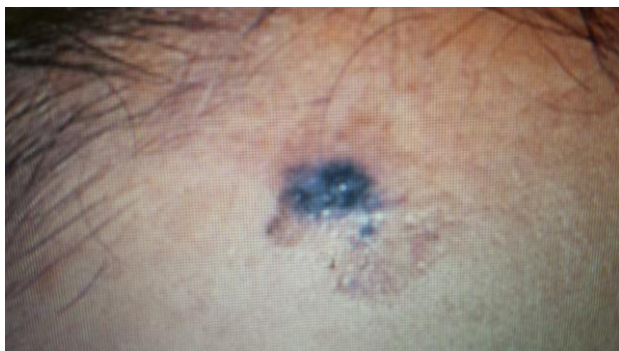
Εικόνα 10. Μελάνωμα των βλεννογόνων



### 1.3.6. Λιγότερο συνηθισμένοι τύποι μελανώματος

Το **δεσμοπλαστικό μελάνωμα** είναι ένας ασυνήθης τύπος μελανώματος με υψηλή επιθετικότητα και υψηλά επίπεδα υποτροπών. Ο ασθενής, ο οποίος είναι συχνά ηλικιωμένος, μπορεί να θυμάται μία αλλαγή σε μια καφέ χρώματος πλάκα. Η βλάβη του δεσμοπλαστικού μελανώματος είναι συχνά μία όχι ιδιαίτερα μελαγχρωματική, υπόσκληρη στη σύσταση πλάκα ή οζίδιο με συνήθη εντόπιση στο κεφάλι ή στο λαιμό. Υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των βλαβών είναι άχρωμες. Συχνά είναι δύσκολη η διάκρισή του από το δερματοϊνίωμα.

Ο όρος «δεσμοπλαστικό» είναι ιστολογικός. Συγκεκριμένα, το δεσμοπλαστικό μελάνωμα είναι ένας χοριακός όγκος που αποτελείται από επιμηκυσμένα ατρακτοειδή κύτταρα με λεπτές, κοντές προεξοχές, τα οποία δεν περιέχουν μελανίνη. Τα κύτταρα διατάσσονται κατά ασαφώς περιγραφόμενες δεσμίδες και ευρίσκονται μέσα σε ένα έντονα ανεπτυγμένο, πυκνό στηρικτικό στρώμα συνδετικού ιστού. Συχνά επεκτείνονται μέχρι το υποδόριο λίπος, ενώ συχνά παρατηρείται και περινευρική διήθηση.<sup>101</sup>



Εικόνα 11. Δεσμοπλαστικό μελάνωμα

Όλες οι ιστολογικές μορφές μελανώματος που αναφέρθηκαν ως τώρα μπορεί να εμφανιστούν κλινικά με την πιο «ύπουλη» μορφή του μελανώματος που είναι το **αμελανωτικό μελάνωμα**. Η διαφορική διάγνωση είναι ιδιαίτερα δύσκολη ακόμα και για έμπειρους κλινικούς και πρέπει να αποκλείσει οντότητες όπως παραδείγματος χάρη το πυογόνο κοκκίωμα, τη νόσο του Bowen και το βασικοκυτταρικό

καρκίνωμα. Συνήθως λαμβάνει ένα ερυθρό-ρόδινο χρώμα ή ακόμα και το χρώμα του δέρματος, ενώ μια σκουρόχρωμη περιοχή στην περιφέρεια της βλάβης, ένδειξη μελαγχρωματικού δικτύου είναι ικανή να θέσει υποψίες για περαιτέρω έλεγχο. Συχνά μπορεί να αιμορραγεί ή να συνοδεύεται από εξέλκωση. Στα άτομα με αλφισμό αποτελεί το συνηθέστερο τύπο μελανώματος.<sup>102, 103</sup>



Εικόνα 12. Αμελανωτικά μελανώματα

#### 1.4. Πρόγνωση και σταδιοποίηση μελανώματος

Το στάδιο του μελανώματος είναι αυτό που κυρίως καθορίζει την πρόγνωση της νόσου και την ακόλουθη θεραπευτική προσέγγιση. Περιγράφει ουσιαστικά το πόσο εκτεταμένο είναι το μελάνωμα και προκύπτει συνεκτιμώντας συγκεκριμένους παράγοντες. Εξετάζονται το πάχος του μελανώματος βάσει του δείκτη Breslow, η παρουσία διασποράς σε γειτονικούς λεμφαδένες ή σε άλλα όργανα καθώς και κάποιοι ακόμη παράγοντες. Το στάδιο της νόσου προκύπτει μετά από συλλογική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τη φυσική εξέταση, τις βιοψίες, τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους (CT scan, MRI scan, κλπ.) και τις υπόλοιπες εξετάσεις.

Πιο συγκεκριμένα, οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τα πρωτοπαθή μελανώματα θεωρούνται:



- Το πάχος του όγκου (*δείκτης Breslow*). Μετράται σε χιλιοστά και αποτελεί την απόσταση μεταξύ του ανώτερου τμήματος της κοκκιώδους στιβάδας της επιδερμίδας μέχρι το τελευταίο κακόηθες μελανοκύτταρο. Όσο αυξάνεται ο δείκτης αυτός, τόσο αυξάνεται -σχεδόν αναλογικά- και η θνητότητα της νόσου.<sup>104</sup>
- Η διήθηση των μικρών αγγείων και λεμφαγγείων του δέρματος συνοδευόμενη από λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών και αυξημένη θνητότητα.
- Η παρουσία εξέλκωσης συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης νόσου και μικρότερη επιβίωση. Ανευρίσκεται συνήθως σε μελανώματα μεγαλύτερου πάχους.
- Ο *μιτωτικός δείκτης* εκφράζει τον αριθμό των μιτώσεων ανά τετραγωνικό χιλιοστό νεοπλασματικού ιστού και αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη. Αύξηση του αριθμού των μιτώσεων σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση.

Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση είναι το γυναικείο φύλο (οι γυναίκες έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους άνδρες), η ηλικία (οι νέοι ασθενείς έχουν καλύτερη κλινική πορεία από τους ηλικιωμένους), η εμφάνιση υποστροφής του όγκου, η οποία συνδυάζεται με χειρότερη πρόγνωση, καθώς και η εντόπιση στα άκρα (έναντι του τραχήλου, της κεφαλής, των παλαμών και πελμάτων) ακολουθεί ευμενέστερη πρόγνωση.<sup>104, 105</sup>

Το επίπεδο διήθησης κατά Clark, παρά το γεγονός ότι τείνει γενικά να εγκαταλειφθεί, συνυπολογίζεται σε περιπτώσεις μελανωμάτων με Breslow < 1 mm. Συγκεκριμένα σχετίζεται με το ανατομικό επίπεδο διήθησης του όγκου. Στο επίπεδο I ο όγκος περιορίζεται στην επιδερμίδα, στο επίπεδο II επεκτείνεται μέχρι το θηλώδες χόριο, στο επίπεδο III διηθεί ολόκληρο το θηλώδες χόριο, στο επίπεδο IV επεκτείνεται στο δικτυωτό χόριο και στο επίπεδο V διηθεί και το υποδόριο λίπος.<sup>106</sup>

Σύμφωνα με την American Joint Committee on Cancer – Ταξινόμηση 2009 (AJCC) το σύστημα TNM είναι το πιο ευρέως αποδεκτό για την κατάταξη του σταδίου του μελανώματος.<sup>107, 108</sup>

- ❖ Το T αντιπροσωπεύει τον όγκο (tumor). Συγκεκριμένα εκφράζει πόσο μακριά έχει προχωρήσει ο όγκος στο δέρμα και συνυπολογίζει και κάποιους ακόμα παράγοντες. Στην κατηγορία T έχουν δοθεί νούμερα (από το 0 ως το 4) βάσει του πάχους του όγκου και της διείσδυσής του καθώς και ένα μικρό γράμμα a ή b που προκύπτει από την ύπαρξη ή όχι εξέλκωσης και τον μιτωτικό δείκτη.
- ❖ Το N αντιπροσωπεύει την έκταση των λεμφαδενικών μεταστάσεων (nodes). Στην κατηγορία N έχουν δοθεί νούμερα (από 0 ως 3) ανάλογα με το βαθμό που τα κακοήθη κύτταρα έχουν προσβάλει τους λεμφαδένες και τα σύστοιχα λεμφικά αγγεία. Ένα μικρό γράμμα a, b ή c προστίθεται για τη διευκρίνιση των τοπικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.
- ❖ Το M περιγράφει την έκταση των απομακρυσμένων μεταστάσεων στην οποία πρωταρχικό ρόλο έχουν η εντόπιση και τα επίπεδα LDH στον ορό.

Το μελάνωμα μπορεί να δώσει μεταστάσεις αιματογενώς ή μέσω της λεμφικής οδού. Το 20% των ασθενών με μελάνωμα μεταξύ 1.5-4 mm σε βάθος ανευρίσκονται με μετάσταση στους λεμφαδένες. Τα 2/3 των μεταστάσεων ανευρίσκονται αρχικά στους περιοχικούς λεμφαδένες, με τις τοπικές μεταστάσεις να παρουσιάζονται με τις εξής μορφές:

- Μικρομεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες: ανιχνεύονται με βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Η κλινική εξέταση ή ο απεικονιστικός έλεγχος δε βοηθά στην ανεύρεσή τους όπως θα έκανε με τις μακρομεταστάσεις.
- Δορυφόρες μεταστάσεις: πρόκειται για μεταστάσεις έως και 2 cm από τον πρωτοπαθή όγκο.

- In-transit μεταστάσεις: με εντόπιση στο δέρμα ή το υποδόριο ανάμεσα στην πρωτοπαθή βλάβη και τον πρώτο λεμφαδένα του σταθμού.
- Μακρομεταστάσεις: πρόκειται για κλινικά ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων και η διήθηση της λεμφαδενικής κάψας είναι το κύριο χαρακτηριστικό του σταδίου III. Στο επόμενο στάδιο των απομακρυσμένων μεταστάσεων η πρόγνωση είναι δυσμενής και το προσδόκιμο επιβίωσης δεν ξεπερνά το 1 έτος. Αυξημένα επίπεδα LDH συνοδεύονται με χειρότερη πρόγνωση και ιδιαίτερη σημασία έχει ποια όργανα έχουν προσβληθεί, με την προσβολή των πνευμόνων να έχει τη χειρότερη πρόγνωση.

Μελέτες έχουν συσχετίσει συγκεκριμένους βιοχημικούς δείκτες στον ορό ασθενών με μελάνωμα με την περαιτέρω κλινική πορεία και ανταπόκριση στη θεραπεία.<sup>109</sup> Η πρωτεΐνη S-100B στη μελέτη των Loquai και συν. χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση της νόσου δίνοντας μέσω μέτρησης των επιπέδων της στον ορό μια αντιπροσωπευτική κλινική εικόνα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με το αντίσωμα anti-CTLA-4 (ipilimumab).<sup>110</sup>

Η 5ετής επιβίωση ανάλογα με το στάδιο μπορεί να συνοψιστεί σε:

- Στάδιο I (T1 ή T2a, N0, M0): >80%
- Στάδιο II (T2b-4, N0, M0): 60-80%
- Στάδιο III (N1-3, M0): (10-60%)
- Στάδιο IV (M1): <10%

Είναι εμφανές από τα ποσοστά αυτά πόσο σημαντική είναι η έγκαιρη διάγνωση σε ένα πρώιμο στάδιο για τη μετέπειτα πρόγνωση του ασθενούς.

**Πίνακας 2. T-Ταξινόμηση του πρωτοπαθούς μελανώματος (AJCC 2009)**

| <b>T-Ταξινόμηση</b> | <b>Πάχος όγκου</b> | <b>Προγνωστικοί παράγοντες</b>                        |
|---------------------|--------------------|---|
| Tis                 |                    | In situ μελάνωμα, μη διηθητικό                        |
| Tx                  | Χωρίς πληροφόρηση  | Δεν μπορεί να προσδιοριστεί στάδιο*                   |
| T1                  | ≤ 1.0 mm           | a)Χωρίς εξέλκωση, Clark II-III                        |
|                     |                    | b)Με εξέλκωση ή μιτωτικός δείκτης ≥ 1/mm <sup>2</sup> |
| T2                  | 1.01-2.0 mm        | a)Χωρίς εξέλκωση                                      |
|                     |                    | b)Με εξέλκωση   |
| T3                  | 2.01-4.0 mm        | a)Χωρίς εξέλκωση                                      |
|                     |                    | b)Με εξέλκωση   |
| T4                  | > 4.0 mm           | a)Χωρίς εξέλκωση                                      |
|                     |                    | b)Με εξέλκωση   |

\*Είτε πρόκειται για μελάνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, είτε δεν υπάρχουν πληροφορίες που αφορούν το πάχος και την εξέλκωση του όγκου.

**Πίνακας 3. N-Ταξινόμηση των επιχώριων λεμφαδένων (AJCC 2009)**

| <b>N-Ταξινόμηση</b> | <b>Αριθμός προσβεβλημένων λεμφαδένων</b> | <b>Έκταση λεμφαδενικών μεταστάσεων</b> |
|---------------------|--|--|
| N1                  | Μονήρης λεμφαδένας                       | a)Μικρομεταστάσεις                     |
|                     |  | b)Μακρομεταστάσεις                     |
| N2                  | 2-3 λεμφαδένες                           | a)Μικρομεταστάσεις                     |
|                     |  | b)Μακρομεταστάσεις                     |
|                     |  | c)Δορυφόρες βλάβες ή in-               |

|    |  |                     |
|----|--|---------------------|
|    |  | transit μεταστάσεις |
| N3 | ≥ 4 λεμφαδένες ή δορυφόρες βλάβες ή in-transit μεταστάσεις με μεταστατικούς λεμφαδένες |                     |

**Πίνακας 4. M-Ταξινόμηση απομακρυσμένων μεταστάσεων (AJCC 2009)**

| <b>M-Ταξινόμηση</b> | <b>Τύπος απομακρυσμένης μετάστασης</b>             | <b>Τιμή LDH</b>        |
|---------------------|--|------------------------|
| M1a                 | Δέρμα, υποδόριος ιστός ή απομακρυσμένος λεμφαδένας | Κ.Φ                    |
| M1b                 | Πνεύμονες  | Κ.Φ                    |
| M1c                 | Άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις                   | Φυσιολογική ή αυξημένη |

**Πίνακας 5. Σταδιοποίηση του μελανώματος**

| <b>Στάδιο</b> | <b>Πρωτοπαθής όγκος (T)</b>                                 | <b>Μετάσταση επιχώριων λεμφαδένων (N)</b> | <b>Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)</b> |
|---------------|---|---|---------------------------------------|
| 0             | Μελάνωμα in situ  | Καμία                                     | Καμία                                 |
| IA            | ≤ 1.0 mm χωρίς εξέγκωση                                     | Καμία                                     | Καμία                                 |
| IB            | ≤ 1.0 mm με εξέγκωση ή μιτωτικό δείκτη $\geq 1/\text{mm}^2$ | Καμία                                     | Καμία                                 |
|               | 1.01-2.0 mm χωρίς εξέγκωση                                  |   |                                       |

|      |   |   |                            |
|------|---|---|----------------------------|
| IIA  | 1.01-2.0 mm με εξέλκωση                   | Καμία   | Καμία                      |
|      | 2.01-4.0 mm χωρίς εξέλκωση                |   |                            |
| IIB  | 2.01-4.0 mm με εξέλκωση                   | Καμία   | Καμία                      |
|      | ≥ 4.0 mm χωρίς εξέλκωση                   |   |                            |
| IIC  | ≥ 4.0 mm με εξέλκωση                      | Καμία   | Καμία                      |
| IIIA | Οποιοδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση    | Μικρομετάσταση  | Καμία                      |
| IIIB | Οποιοδήποτε πάχος όγκου με εξέλκωση       | Μικρομετάσταση  | Καμία                      |
|      | Οποιοδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση    | Μέχρι 3 μικρομεταστάσεις  | Καμία                      |
|      | Οποιοδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση    | Χωρίς θετικούς λεμφαδένες αλλά με δορυφόρες και/ή in-transit μεταστάσεις  | Καμία                      |
| IIIC | Οποιοδήποτε πάχος όγκου με εξέλκωση       | Μέχρι 3 μακρομεταστάσεις  | Καμία                      |
|      | Οποιοδήποτε πάχος όγκου με/χωρίς εξέλκωση | ≥4 μακρομεταστάσεις ή διήθηση λεμφαδένα με διάσπαση της κάψας ή δορυφόρες και/ή in-transit μεταστάσεις με λεμφαδενική συμμετοχή | Καμία                      |
| IV   |   |   | Απομακρυσμένες μεταστάσεις |

## **1.5. Διαγνωστική προσέγγιση**

### **1.5.1. Κλινική διάγνωση**

Σπουδαίο εργαλείο στα χέρια του κλινικού γιατρού είναι το δερματοσκόπιο για τον εντοπισμό μιας ύποπτης βλάβης. Η κλινική εξέταση συνήθως αναδεικνύει μια μελαγχρωματική βλάβη που εμφανίζει αλλαγές ως προς το σχήμα, το μέγεθος και το χρώμα. Η δερματοσκόπηση των μελαγχρωματικών βλαβών αυξάνει την πιθανότητα να εντοπιστούν και μελανώματα που δεν πληρούν τους κανόνες του ABCDE (Asymmetry, Border, Color, Diameter, Evolution),<sup>111</sup> αλλά εμφανίζουν συγκεκριμένα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά.<sup>112</sup> Μια πιο προσεκτική επιλογή των ύποπτων βλαβών οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση μελανωμάτων σε πρώιμο στάδιο, ενώ παράλληλα αποφεύγονται οι άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις καλοήθων βλαβών.<sup>113</sup> Σε πρόσφατη μελέτη στον Ιταλικό πληθυσμό οι Argenziano και συν. υπολόγισαν πως με βάση τη μέθοδο της δερματοσκόπησης απαιτήθηκαν 7.9 εκτομές για να διαγνωστεί ένα μελάνωμα και από τις 7.1 ύποπτες μελαγχρωματικές βλάβες το ένα ήταν τελικά μελάνωμα.<sup>114</sup> Η δυνατότητα αποθήκευσης μιας ψηφιακής εικόνας και η μελλοντική επανεκτίμησή της σε εύλογο χρονικό διάστημα από τον κλινικό ιατρό προσφέρει σημαντική βοήθεια για την αξιολόγηση βλαβών που εμφανίζουν μικρές αλλαγές με το πέρασμα του χρόνου και υπάρχει κίνδυνος να μην παρατηρηθούν, με ακόλουθο κίνδυνο να χαθεί η διάγνωση ενός μελανώματος.

### **1.5.2. Ιστολογική Διάγνωση**

Σημαντικός είναι ο ρόλος της κλινικής εξέτασης αλλά την τελική διάγνωση θα θέσει ο παθολογοανατόμος με την εκτίμηση της βιοψίας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται ώστε το τμήμα της βιοψίας που θα μελετηθεί να είναι αντιπροσωπευτικό της βλάβης. Στα μελανώματα τύπου κακοήθους φακής συχνά υπάρχει πρόβλημα στη λήψη βιοψίας, γιατί αφορούν εκτεταμένες βλάβες σε αισθητικά ευαίσθητες περιοχές.

Πολλές φορές μπορεί να απαιτηθεί βιοψία πολλαπλών τμημάτων σε μικρότερες τομές προκειμένου να τεθεί με σιγουριά η διάγνωση.<sup>115</sup>

Η ιστολογική διάγνωση τίθεται βάσει της αρχιτεκτονικής και των ιστολογικών χαρακτηριστικών. Η κυτταρική ατυπία και η παρουσία μιτώσεων στο χόριο είναι απαραίτητα στοιχεία. Τα αποτελέσματα της βιοψίας πρέπει να περιλαμβάνουν πληροφορίες για το πάχος του όγκου σε mm, τον τύπο του μελανώματος, τον αριθμό των μιτώσεων ανά mm<sup>2</sup>, καθώς και μια εκτίμηση των ορίων όσον αφορά το βάθος εκτομής και περιφερικά. Η παρουσία εξέλκωσης οφείλει επίσης να σημειωθεί. Μελέτες δείχνουν πως σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχει ασυμφωνία με το επίπεδο διήθησης κατά Clark, αλλά λόγω της επιπρόσθετης προγνωστικής πληροφορίας συνηθίζεται να αναγράφεται. Σημαντική είναι και η αναφορά σε δορυφόρες εστίες και μικρομεταστάσεις. Συμπληρωματικά στοιχεία αποτελούν πληροφορίες για τη φάση ανάπτυξης του όγκου (οριζόντια ή κάθετη), την παρουσία λεμφοκυτταρικής, αγγειακής ή περινευρικής διήθησης και την εμφάνιση υποστροφής.

Υπάρχουν περιπτώσεις αχρωμικών ή αμελανωτικών μελανωμάτων όπου η διάγνωση είναι δυσχερής.<sup>116</sup> Καθοριστικό ρόλο σε αυτή την περίπτωση έχει να παίξει η ανοσοϊστοχημεία, αποκαλύπτοντας τη μελανοκυτταρική προέλευση του όγκου και πιθανές μικρομεταστάσεις. Η πρωτεΐνη S-100, αν και εκφράζεται επίσης από τα κύτταρα του Langerhans, τους μελανοκυτταρικούς σπίλους και τους νευροδερματικούς όγκους, παραμένει ο πιο ευαίσθητος δείκτης στην ανίχνευση του μελανώματος.<sup>117</sup> Δείκτες όπως οι HMB-45, MART-1/Melan-A, tyrosinase και MITF εμφανίζουν σχετικά υψηλή ειδικότητα αλλά όχι τόσο καλή ευαισθησία όπως η S-100. Δυσκολία υπάρχει επίσης στην εύρεση δεικτών που να ανιχνεύουν ικανοποιητικά το δεσμοπλαστικό μελάνωμα. Το Ki67 εξακολουθεί να αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στο διαχωρισμό καλοήθων και κακοήθων μελαγχρωματικών βλαβών.



### 1.5.3. Μοριακή διάγνωση

Ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με μεταστάσεις που δεν είναι χειρουργικά εξαιρέσιμες έχουν ένδειξη να υποβληθούν σε στοχευμένη βιολογική θεραπεία. Για να καταστεί κάτι τέτοιο εφικτό απαιτείται η μοριακή τους ανάλυση. Οι αναστολείς BRAF (vemurafenib) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη V600E.<sup>118</sup> Επίσης, αναστολείς του MEK και του c-KIT (imatinib) μπορούν να εφαρμοστούν θεραπευτικά σε πάσχοντες που φέρουν τις αντίστοιχες μεταλλάξεις. Εν τω μεταξύ, πρόσφατες μελέτες καταλήγουν πως συνδυασμός αναστολέων του BRAF με αναστολείς του MEK 1/2 έχουν περισσότερα υποσχόμενα αποτελέσματα σε σχέση με τη χρήση αυτών μεμονωμένα, καθιστώντας ιδιαίτερα σημαντική τη γνώση του μοριακού υποβάθρου κάθε ασθενή ώστε να είναι δυνατό το μέγιστο όφελος από την εκάστοτε θεραπεία.<sup>119, 120</sup>

Μοριακές τεχνικές, όπως Comparative Genomic Hybridization και ανάλυση FISH, μπορούν να συμβάλλουν στη διάκριση δύσκολων μορφών σπύλων από τα κακοήθη αντίστοιχά τους, παραδείγματος χάρη. σπίλους Spitz και κυανούς σπίλους. Επίσης, η ανάλυση μεταλλάξεων μπορεί να χρησιμεύσει στη διάκριση σπύλων, όπως ο σπίλος της Spitz που εκφράζει συχνά μεταλλάξεις τύπου HRAS.

#### 1.5.3.1 Βιοχημικοί και μοριακοί δείκτες

Δυστυχώς, υπάρχουν περιπτώσεις που η ιστολογική διάγνωση είναι δύσκολο να τεθεί. Για την αποσαφήνιση τέτοιων δύσκολων περιπτώσεων, όπου υπάρχει διαγνωστικό πρόβλημα ανάμεσα σε καλοήθεις σπίλους και σε μελανώματα, καθίσταται αναγκαία η ύπαρξη δεικτών ανίχνευσης μελανώματος, που με το λιγότερο επεμβατικό τρόπο, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα θα βοηθήσουν στον καθορισμό της πρόγνωσης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι περισσότεροι χρησιμοποιούμενοι ως τώρα δείκτες είναι ειδικοί για τη διάγνωση μελανοκυτταρικών όγκων και δεν έχουν απαραίτητα τη δυνατότητα πρόβλεψης ενός μεταστατικού

δυναμικού.<sup>121</sup> Στην κλινική πράξη, στη σταδιοποίηση της νόσου και στη μετέπειτα παρακολούθηση του ασθενούς χρησιμοποιούνται δύο κυρίως δείκτες, η γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) και η πρωτεΐνη S-100.

Η LDH έχει χρησιμοποιηθεί από το AJCC (American Joint Committee on Cancer) για τη σταδιοποίηση του μελανώματος. Συγκεκριμένα, ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις και αυξημένα επίπεδα LDH κατατάσσονται στην κατηγορία M1c. Σε πρόσφατες μελέτες στην Αγγλία και στην Ολλανδία παρατηρήθηκε πως ασθενείς με υψηλά επίπεδα LDH στον ορό (διπλάσια από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με ipilimumab, καθιστώντας την LDH ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την επιλογή ασθενών που θα επωφεληθούν όντως από τη θεραπεία.<sup>122</sup> Η LDH όμως αυξάνεται και σε ορισμένες καλοήθειες παθήσεις, με αποτέλεσμα τα ευρήματά της να είναι μη ειδικά. Στη μελέτη των Garnier και συν. η LDH δε φαίνεται να μεταβάλλεται σε σχέση με άλλους δείκτες κατά τη μετάβαση στο στάδιο IV δημιουργώντας επιπρόσθετες αμφισβητήσεις για την ευρύτερη χρήση της.<sup>123</sup>

Η S-100B εμφανίζει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον από την ομάδα των πρωτεϊνών S-100 αποτελώντας σημαντικό προγνωστικό δείκτη με τα επίπεδά της να παρατηρούνται χαμηλά στα στάδια I και II, υψηλά στο στάδιο III και ακόμα υψηλότερα στο στάδιο IV. Σε άλλες μελέτες αναδεικνύεται η αξία της S-100B, με υπεροχή της έναντι της LDH σχετιζόμενη άμεσα με την ανταπόκριση στη θεραπεία, το διάστημα ελεύθερο νόσου και τη συνολική επιβίωση των ασθενών.<sup>124, 125</sup> Μειονέκτημά της αποτελεί η αύξησή της και σε άλλα νοσήματα, όπως αυτά που σχετίζονται με το γαστρεντερικό, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό καθώς και σε φλεγμονώδη νοσήματα. Χρειάζεται επομένως προσοχή στην αξιολόγηση των τιμών της για να αποφευχθεί διαγνωστική σύγχυση με τυχόν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.<sup>126</sup> Η αναζήτηση των κατάλληλων δεικτών από μια σειρά επιλογών (COX-2, TYRP1 mRNA, MMPs, VEGF, OPN, Gal-3, YKL-40, MIA, CAMs, MAAs, CRP) με ακόμα υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία παραμένει συνεχής στόχος της επιστημονικής κοινότητας.<sup>127</sup>

#### **1.5.4. Επιπρόσθετες εξετάσεις σταδιοποίησης**

Υπάρχουν αντικρουόμενες συστάσεις για το ποιες εξετάσεις απαιτούνται ανάλογα με το στάδιο που διαγιγνώσκεται ο ασθενής.<sup>128</sup> Ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους στα στάδια I και II θεωρείται πως δε χρειάζεται να υποβληθούν σε αξονική τομογραφία εξαιτίας του μεγάλου ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Η εκάστοτε εξειδικευμένη θεραπευτική ομάδα θα αποφασίσει λαμβάνοντας υπόψη και άλλους παράγοντες κινδύνου τι περαιτέρω έλεγχος θα χρειαστεί.<sup>129</sup>

Στους ασθενείς σταδίου III και IV υπάρχει σύσταση για αξονική τομογραφία θώρακα, άνω-κάτω κοιλίας και εγκεφάλου πριν το λεμφαδενικό καθαρισμό προκειμένου να αναγνωριστούν τυχόν μεταστάσεις. Στους ασθενείς σταδίου IV έχει νόημα και η μέτρηση των τιμών της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH), ενώ σε ορισμένα κέντρα μετράται και η πρωτεΐνη S-100. Αν υπάρχει υποψία οστικής προσβολής, το σπινθηρογράφημα οστών μπορεί να θέσει τη διάγνωση οστικών μεταστάσεων.

### **1.6. Θεραπεία**

#### **1.6.1. Χειρουργική αντιμετώπιση**

Η θεραπεία εκλογής στο στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου είναι η αρχική χειρουργική αφαίρεση, η οποία θα πρέπει να ακολουθείται από ευρεία εκτομή σε διάστημα 4-6 βδομάδων.<sup>130</sup> Το πάχος του όγκου είναι αυτό που θα καθορίσει και τα όρια της εκτομής. Σε ιδιαίτερες περιοχές, όπως η περιοχή του προσώπου, των βλεφάρων και των πελμάτων, η διενέργεια αρχικά μιας τμηματικής βιοψίας για την αποφυγή μη αναγκαίας εκτεταμένης χειρουργικής τομής, δεν επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση και θεωρείται θεμιτή.<sup>131, 132</sup> Ιδιαίτερη σημασία έχει πάντα το τμήμα που θα εξεταστεί να είναι αντιπροσωπευτικό της βλάβης.

**Πίνακας 6. Όρια ευρείας εκτομής με βάση το πάχος του όγκου**

| <b>Δείκτης Breslow</b> | <b>Όρια ευρείας εκτομής</b> |
|------------------------|-----------------------------|
| In situ                | 0.5cm                       |
| ≤ 2 mm                 | 1 cm                        |
| > 2 mm                 | 2-3 cm                      |

### **1.6.2. Βιοψία του φρουρού λεμφαδένα**

Αποτελεί την εξέταση του πρώτου από τους λεμφαδένες στους οποίους παροχετεύεται η λέμφος της περιοχής του μελανώματος. Η εντόπιση γίνεται προεγχειρητικά με το λεμφοσπινθηρογράφημα, ενώ διεγχειρητικά με τη χρωστική και τον ανιχνευτή κρούσεων του ραδιενεργού Tc 99 m. Η σημασία του έγκειται στο γεγονός πως ασθενείς με αρνητικό φρουρό δε χρειάζεται να υποβληθούν σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Αντιθέτως, σε ασθενείς με θετικό φρουρό λεμφαδένα, παρ' ότι δεν αυξάνεται η συνολική επιβίωση, μετά τον λεμφαδενικό καθαρισμό παρατηρείται μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου. Η εξέταση αυτή δε συστήνεται σε ασθενείς με μελάνωμα <1 mm δεδομένου του χαμηλού ποσοστού θετικών φρουρών σε αυτή την κατηγορία.<sup>133</sup>

### **1.6.3. Συμπληρωματική ή προφυλακτική θεραπεία**

Πρόκειται για θεραπεία συνήθως με ιντερφερόνη α2b σε ασθενείς με ή χωρίς θετικό φρουρό λεμφαδένα, που δεν έχουν εκδηλώσει μεταστάσεις αλλά υπάρχει κίνδυνος διασποράς ή υποκλινικής τοπικής μεταστατικής νόσου, με σκοπό την αποφυγή υποτροπών.<sup>134, 135</sup>

#### **1.6.4. Μεταστατική νόσος**

Τα μελανώματα χαρακτηρίζονται από μοναδική βιολογία και απρόβλεπτη μεταστατική συμπεριφορά. Η χειρουργική αφαίρεση ενός μεταστατικού μελανώματος μπορεί να πραγματοποιηθεί για θεραπευτικούς ή παρηγορητικούς λόγους. Σε επιλεγμένους ασθενείς υπάρχει όφελος από τη χειρουργική αφαίρεση μεμονωμένων μεταστάσεων. Ασθενείς με δερματικές μόνο μεταστάσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπική έγχυση μελφαλάνης (με ή χωρίς τη χρήση TNF), ιντερφερόνη-α, IL-2, laser, imiquimod και κρυοθεραπεία. Αν βρεθούν λεμφαδένες κατά την κλινική εξέταση ή στον υπερηχογραφικό έλεγχο, τότε θεωρείται περιττή η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα και γίνεται απευθείας λεμφαδενικός καθαρισμός. Στοχευμένες βιολογικές θεραπείες και νέες ανοσοθεραπείες μπορούν να προσφέρουν στους ασθενείς μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο συμπτωμάτων και αύξηση της συνολικής επιβίωσης. Το πεδίο μελέτης στη θεραπεία των ασθενών με στάδιο IV βρίσκεται στο πώς μπορούν να συσχετιστούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο χειρουργικές και μη χειρουργικές μέθοδοι.<sup>136</sup>

#### **1.6.5. Συστηματική θεραπεία**

Στις περιπτώσεις που η χειρουργική αντιμετώπιση δεν είναι ικανή ως μόνη θεραπευτική λύση να αντιμετωπίσει υποτροπές και μη χειρουργικά εξαιρέσιμους όγκους με ή χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, θέση λαμβάνει και η χρήση συστηματικών θεραπειών όπως η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και οι στοχευμένες θεραπείες.<sup>137</sup>

##### **1.6.5.1. Χημειοθεραπεία**

Ο ρόλος της στο μελάνωμα σαν συμπληρωματική θεραπεία, αν και σήμερα σχετικά περιορισμένος, φαίνεται πως επανέρχεται στο προσκήνιο.<sup>138</sup> Μέχρι το 2011 η δακαρβαμαζίνη (DTIC) αποτελούσε τη «gold standard» θεραπεία στη διάθεση των επιστημόνων. Μετά το 2011

η έγκριση νέων φαρμάκων από το FDA εμπλούτισε τη θεραπευτική φαρέτρα απέναντι στο μελάνωμα.<sup>139</sup> Κατά του μελανώματος έχουν χρησιμοποιηθεί η temozolomide (με πλεονέκτημα τη διεϊσδυσή της στο κεντρικό νευρικό σύστημα), καθώς και μια σειρά από κυτοκίνες και κυτταροστατικούς παράγοντες (IL-2, IFN- $\alpha$ ±DTIC, σισπλατίνη, βινπλαστίνη, πακλιταξέλη). Δυστυχώς, η αποτελεσματικότητά τους στη συνολική επιβίωση δεν είναι καθολικά αποδεδειγμένη.<sup>140</sup>

### **1.6.5.2. Ανοσοθεραπεία**

Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές και οι επακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειές τους έχουν δεχτεί σημαντικές αλλαγές μετά την εισαγωγή των νέων φαρμάκων που εστιάζουν στο ξεχωριστό βιολογικό πρότυπο κάθε ασθενή, παρουσιάζοντας μια νέα οπτική στις έως τώρα χρησιμοποιούμενες κλασικές χημειοθεραπείες. Το ipilimumab, ένα anti-CTLA-4 αντίσωμα, χορηγούμενο ενδοφλέβια 4 φορές την εβδομάδα ανά 3 εβδομάδες φαίνεται να αυξάνει τη συνολική επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Την ευρεία εφαρμογή του αντιστρατεύονται συνοδές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσουν κάποιοι ασθενείς όπως δερματικά εξανθήματα, κολίτιδα, μυοσίτιδα, θυρεοειδίτιδα, υποφυσίτιδα.<sup>141</sup> Η έλευση των νέων anti-PD-1 και anti-PD-L1 ως μονοθεραπείες ή συνδυαστικά διευρύνει ακόμα περισσότερο τις θεραπευτικές δυνατότητες.<sup>142</sup>

### **1.6.5.3. Στοχευμένη θεραπεία**

Οι αναστολείς BRAF, vemurafenib και dabrafenib, αύξησαν το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Πιο πρόσφατα, ο συνδυασμός του dabrafenib με τον αναστολέα του MEK trametinib είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της περιόδου ελεύθερης συμπτωμάτων συγκριτικά με τη χρήση του dabrafenib ως μονοθεραπεία σε μια μελέτη φάσης II. Παρ' όλα αυτά, οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν μηχανισμούς αντίστασης ακόμη και στη συνδυαστική

θεραπεία και κάποιοι δεν εμφανίζουν ούτε μικρή υποχώρηση του όγκου. Η παρουσία των νέων ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων, που μπορεί να χορηγηθούν ανεξαρτήτως του BRAF status ενός ασθενή, δημιουργεί ένα πιο περίπλοκο σχέδιο στην αντιμετώπιση των μελανωμάτων ακόμα και σε ασθενείς που φέρουν την BRAF V600 μετάλλαξη. Ίσως και για αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με BRAF αναστολείς δεν είναι η καλύτερη επιλογή. Σχετικά συχνές αλλά αντιμετωπίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την εμφάνιση επιθηλιωμάτων, κερατοακανθωμάτων, φωτοευαισθησία, αρθραλγία, κόπωση. Δυσάρεστο γεγονός αποτελεί η σχετικά συχνή αντίσταση στο φάρμακο μετά από μερικούς μήνες. Σε κάθε περίπτωση η μοριακή ανάλυση του όγκου και η διερεύνηση των μονοπατιών σηματοδότησης είναι καθοριστικοί παράγοντες για το σχεδιασμό της επερχόμενης θεραπευτικής προσέγγισης.<sup>143</sup>

## **1.7. Πρόληψη**

### **1.7.1. Πρωτογενής πρόληψη**

Δεδομένου πως δεν υπάρχει μία αποτελεσματική θεραπεία για το προχωρημένο μελάνωμα, η ανυποχώρητη θνητότητα προκαλούμενη από τη νόσο εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας.

Ο ρόλος της ηλιακής έκθεσης σαν βασικός παράγοντας κινδύνου έχει συζητηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Παρ' όλα αυτά, ίσως δεν έχει δοθεί η δέουσα προσοχή για την ενημέρωση ατόμων που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο διαμένοντας σε περιοχές με υψηλότερο δείκτη UV. Η ενημέρωση του κοινού για προστασία και αποφυγή της ηλιακής έκθεσης, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι πιο βλαβερή, η χρήση αντιηλιακού, συγκεκριμένου ρουχισμού, η επαγρύπνηση από την παιδική ηλικία μέσω ενημερωτικών εκστρατειών σε παραλίες, πισίνες, χιονοδρομικά κέντρα και η διάθεση εκπαιδευτικού υλικού σε περιοδικά, εφημερίδες, τηλεφωνικά και ραδιοφωνικά προγράμματα απευθυνόμενα σε άτομα αυξημένου κινδύνου αλλά και στο γενικό

πληθυσμό, μπορεί να συνδράμουν στη δημιουργία της αναζητούμενης συμπεριφοράς απέναντι στην ηλιακή έκθεση μέσω της συνειδητοποίησης των κινδύνων που δυνητικά επιφυλάσσει. Όμως, υψηλά επίπεδα γνώσης σχετικά με τους κινδύνους που οδηγούν στο μελάνωμα είναι ικανά αλλά δε μεταφράζονται και απαραίτητα σε αλλαγή εγκαθιδρυμένων συμπεριφορών.<sup>89</sup>

### **1.7.2. Δευτερογενής πρόληψη**

Συμπληρωματικά, στην προσπάθεια για πρωτογενή πρόληψη, η δευτερογενής πρόληψη μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στη μείωση της θνητότητας από το μελάνωμα. Το screening ουσιαστικά αποτελεί μια στρατηγική ανίχνευσης μιας νόσου, στην προκειμένη περίπτωση του μελανώματος, σε άτομα ενός πληθυσμού χωρίς να φέρουν σημεία ή συμπτώματα της νόσου, μέσω της οπτικής παρατήρησης και εξέτασης. Σκοπός του screening είναι η αναγνώριση του μελανώματος σε πρώιμο στάδιο, δίνοντας τη δυνατότητα για έγκαιρη παρέμβαση και χειρισμούς που θα επιτρέψουν μείωση της προκαλούμενης θνητότητας και των συνοδών συμπτωμάτων που θα ταλαιπωρούσαν τον ασθενή κατά την εξέλιξη της νόσου.<sup>144</sup> Μπορεί να λάβει χώρα σε διάφορα περιβάλλοντα, στο ιδιωτικό ιατρείο, στα εξωτερικά νοσοκομειακά ιατρεία, σε χώρους εργασίας, σε εκθέσεις για την υγεία και γενικά σε προεπιλεγμένα μέρη όπου είναι δυνατό να λάβουν χώρα τέτοια προγράμματα.

Το μελάνωμα, ως εξωτερικός όγκος, είναι ορατό κατά την κλινική εξέταση και μπορεί πιο εύκολα να “ανακαλυφθεί” συγκριτικά με άλλους τύπους καρκίνου. Η διαδικασία του screening διαρκεί συνήθως μόνο λίγα λεπτά, είναι ασφαλής, μη επεμβατική και αποδεκτή σε γενικές γραμμές από το κοινό. Έχει επίσης το πλεονέκτημα της εξέτασης περιοχών που είναι δύσκολο να παρατηρηθούν, όπως βλάβες στην πλάτη και στο πίσω μέρος των ποδιών. Παρέχει ακόμα τη δυνατότητα για εξατομικευμένη ενημέρωση και εκπαίδευση.



Από την άλλη πλευρά, συγκεκριμένες είναι οι σκέψεις όσων αμφισβητούν την καθολική αξία του screening. Μια σημαντική μειονότητα των μελανωμάτων είναι αμελανωτικά ή κλινικώς δυσδιάκριτοι όγκοι που οδηγούν σε μείωση των επιπέδων ευαισθησίας της κλινικής εξέτασης. Στην περίπτωση των οζωδών μελανωμάτων η εξέλιξή τους μπορεί να είναι τόσο ταχεία που να μην επιτρέπει τη διάγνωσή τους ακόμα και σε έλεγχο ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Το screening έχει επίσης κατηγορηθεί πως μέσω ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων έχει οδηγήσει σε περιττές βιοψίες καλοήθων βλαβών και συνοδό άγχος των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μια τέτοια ψυχοφθόρα διαδικασία. Σε άλλες πάλι περιπτώσεις που οδήγησαν στη διάγνωση οριακών βλαβών γεννιέται το ερώτημα αν αυτές οι βλάβες θα είχαν το δυναμικό να δώσουν μεταστάσεις, ενώ ήδη έχουν αποφέρει μια συναισθηματική και οικονομική επιβάρυνση που αλλιώς δε θα είχε προκληθεί.

Οι αντικρουόμενες αυτές απόψεις, εκφρασμένες μέσα από πολυάριθμες έρευνες, έχουν ως αποτέλεσμα να μην υπάρχει μια κοινή συναίνεση στο screening του μελανώματος, υπογραμμίζοντας πως μια μεγάλη απόσταση πρέπει να καλυφθεί μεταξύ των θεωρητικών αλλά αναπόδεικτων οφελών που περιγράφονται σε μελέτες screening μέχρι την τελική υιοθέτησή τους από τα ρυθμιστικά όργανα και τους κρατικούς οργανισμούς υγείας.<sup>111</sup> Οι περισσότεροι ερευνητές, όμως, παρά τις διαφωνίες τους καταλήγουν πως η αυτοεξέταση σε συνδυασμό με την προσεκτική φυσική εξέταση, ειδικά στις ηλικίες άνω των 50 ετών που πιο συχνά φαίνεται να διαγιγνώσκονται με παχιά και συνεπώς κακής πρόγνωσης μελανώματα, αποτελούν κρίσιμα βήματα στην πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου.<sup>145</sup>

# **II.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# 1. Σκοπός μελέτης

Η μελέτη των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών του μελανώματος στον ελληνικό πληθυσμό παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Τα κλινικοεπιδημιολογικά χαρακτηριστικά του νοσήματος στη χώρα μας πιθανώς διαμορφώνονται με βάση τη γεωγραφική της θέση, που καθορίζει και τις κλιματολογικές συνθήκες (μακροχρόνιες περίοδοι ηλιοφάνειας στη διάρκεια του έτους), τα φυλογενετικά χαρακτηριστικά του ελληνικού πληθυσμού (φωτότυπος δέρματος και κληρονομικότητα) και τα πρότυπα έκθεσης στον ήλιο (πολυάριθμες υπαίθριες δραστηριότητες για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα).

Το μελάνωμα του δέρματος βρίσκεται σήμερα στο επίκεντρο του ιατρικού ενδιαφέροντος, αφ' ενός λόγω των επιδημικών διαστάσεων που έχει λάβει σήμερα η επίπτωση του νοσήματος, αφ' ετέρου λόγω της αιτιογενετικής του συσχέτισης με συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που το καθιστά ένα χρήσιμο παράδειγμα για τη μελέτη της καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι θεμελιώδης: αναγνώριση και αφαίρεση του όγκου πριν την εκδήλωση της διηθητικής φάσης, μπορεί να επιφέρει την ίαση της νόσου.

Η τυπική κλινική εικόνα του μελανώματος αφορά μία μελαγχρωματική βλάβη του δέρματος που μεταβάλλεται ως προς το μέγεθος, το σχήμα και το χρώμα. Πολλές φορές η μεταβολή αυτή είναι τόσο αργή και σταδιακή, ώστε να μην γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή. Κάθε βλάβη η οποία παρουσιάζει σημαντική διαφοροποίηση ως προς τις παραπάνω παραμέτρους στη διάρκεια ορισμένων μηνών θα πρέπει να εξετάζεται κλινικά και ενδεχομένως ιστολογικά. Από άποψη συμπτωματολογίας, το μελάνωμα του δέρματος έχει συσχετιστεί με αιμορραγία, κνησμό, ευαισθησία και εξέλκωση. Η παρουσία αιμορραγίας και εξέλκωσης αποτελούν τυπικά σημεία κακοήθειας και υποδηλώνουν συνήθως προχωρημένη τοπικά νόσο. Η αναφορά συμπτωμάτων από τους ασθενείς για κάποια μελαγχρωματική βλάβη δεν θα πρέπει να παραγνωρίζεται, καθώς πολλοί ασθενείς με μελάνωμα

in situ ή με μελάνωμα σε πρώιμο στάδιο αναφέρουν συχνά κάποια ασαφή συμπτώματα. Υπάρχουν εξάλλου περιπτώσεις ασθενών με μελάνωμα, χωρίς ιδιαίτερα ενοχοποιητικά κλινικά χαρακτηριστικά, στα οποία η διάγνωση έγινε λόγω της επιμονής των ασθενών να αφαιρεθούν οι συγκεκριμένες βλάβες. Τα κλινικά σημεία του μελανώματος φαίνεται να έχουν κάποια ηλικιακή διαφοροποίηση, καθώς άτομα νεαρής ηλικίας αναφέρουν συχνότερα μεταβολές του χρώματος και σχήματος με ή χωρίς παρουσία κνησμού, ενώ ασθενείς πιο προχωρημένης ηλικίας αναφέρουν συχνότερα ιστορικό εξέλκωσης, γεγονός που συσχετίζεται και με τη συχνότερη διάγνωση της νόσου σε προχωρημένα στάδια στην ηλικιακή αυτή ομάδα.

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν την επίδραση των ποικίλων κλινικών, δημογραφικών και συμπεριφορικών παραμέτρων στη διάγνωση του πρώιμου έναντι του προχωρημένου μελανώματος.<sup>146</sup> Σκοπός της μελέτης είναι να προσδιοριστούν οι συνήθειες αυτοεξέτασης και κλινικής εξέτασης, να συσχετιστούν μεταξύ τους και από τη συσχέτισή τους να διατυπωθούν οδηγίες και πρακτικές για την έγκαιρη διάγνωση του μελανώματος. Είναι γνωστό πως όσο πιο επιφανειακό είναι το επίπεδο διήθησης κατά τη διάγνωση, τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση της νόσου. Πρωταρχικός στόχος ήταν η αναγνώριση διαφορών ανάμεσα σε λεπτά και παχέα μελανώματα προσφάτως διαγνωσμένων ασθενών στην Ελλάδα, μιας χώρας που χαρακτηρίζεται από χαμηλό δείκτη επίπτωσης της νόσου και έχει μια σχετικά πρόσφατη συμμετοχή στις εκστρατείες ενημέρωσης κατά του μελανώματος.<sup>147</sup>

Σε πολλούς ασθενείς παρά τις προσπάθειες που καταβάλλονται για πρόληψη της νόσου, η κατάληξη της νόσου είναι μοιραία. Οι βασικότεροι λόγοι για την πορεία αυτή είναι πως οι ασθενείς δεν έχουν την πρόθυμη ενημέρωση και ευαισθητοποίηση για την άμεση αναγνώριση μιας ύποπτης βλάβης και την έγκαιρη αντιμετώπισή της. Επιπροσθέτως, ορισμένοι τύποι μελανώματος, όπως το οζώδες, διαγιγνώσκονται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, λόγω της ταχείας ανάπτυξής τους. Επιπλέον, αν και οι ασθενείς έχουν προσέλθει σε

ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων για εξέταση λίγο χρόνο πριν από τη διάγνωση του μελανώματος, μόνο το 20% έχει ελεγχθεί και δερματολογικά σε κάποια από αυτές τις επισκέψεις. Ενώ η σημασία της αυτοεξέτασης είναι ξεχωριστή, φαίνεται πως η χρησιμοποίηση μιας αφίσας με εικόνες μελανώματος ή μιας εικόνας για συγκριτικό έλεγχο των σπύλων δεν αποτελεί καθημερινή πρακτική αλλά την εξαίρεση. Σε διεθνές επίπεδο ο όρος αυτοεξέταση δεν έχει σαφώς προσδιοριστεί. Τα δεδομένα για τους παράγοντες κινδύνου σε μεσογειακούς πληθυσμούς είναι επίσης περιορισμένα.<sup>6, 148</sup>

## **2. Ασθενείς και μέθοδοι**

### **2.1. Ομάδα ασθενών**

Στη μελέτη συμμετείχαν 202 ασθενείς από 3 διαφορετικά κλινικά κέντρα που θεωρούνται κέντρα αναφοράς για το μελάνωμα και τον καρκίνο του δέρματος στην Ελλάδα: το νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός (Αθήνα), το Γενικό Κρατικό Αθηνών (Αθήνα), και το νοσοκομείο Παπαγεωργίου (Θεσσαλονίκη). Μετά την ενυπόγραφη συγκατάθεση του επιστημονικού συμβουλίου κάθε νοσοκομείου, επιλέχτηκαν οι ενήλικοι ασθενείς, καυκάσιας καταγωγής με διαγνωσμένο διηθητικό μελάνωμα μεταξύ των ημερομηνιών της 1<sup>ης</sup> Σεπτεμβρίου 2010 και 31 Οκτωβρίου 2012. Οι ασθενείς κλήθηκαν να συμπληρώσουν αναλυτικά ερωτηματολόγια σε χρονικό διάστημα εντός 12 μηνών από την πρωτοδιάγνωση. Περιπτώσεις *in situ* μελανώματος, αγνώστου πάχους, μεταστατικής νόσου χωρίς εντόπιση της πρωταρχικής εστίας, μελανώματος των βλεννογόνων, γεννητικού, περιπρωκτικού και οφθαλμικού πρωτοπαθούς μελανώματος αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Κάθε ασθενής υπέγραψε ένα σύμφωνο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσής του πριν συμπεριληφθεί στη μελέτη. Η μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός.

## **2.2. Συλλογή στοιχείων από ερωτηματολόγιο**

Ένα τροποποιημένο λεπτομερές ερωτηματολόγιο, βασισμένο στην αρχική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ από τη Swetter και συν.,<sup>146</sup> χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή πληροφοριών μέσω συνέντευξης των ασθενών στην πλειοψηφία κατά την πρώτη επανεξέτασή τους μετά τη διάγνωση του μελανώματος (1-3 μήνες συνήθως μετά την πρωτοδιάγνωση). Όλες οι ερωτήσεις αφορούσαν το έτος πριν από τη διάγνωση και σε διάφορα σημεία υπήρχαν υπενθυμίσεις αυτής της παραδοχής. Μια ειδική βάση καταγραφής των δεδομένων σε μορφή αρχείου SPSS δημιουργήθηκε για την αποθήκευση και την κωδικοποίηση όλων των στοιχείων του ερωτηματολογίου με τρόπο που να επιτρέπει τη στατιστική ανάλυση αυτών και την περαιτέρω ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Κάθε ερώτηση αναλύθηκε σε μεταβλητές και οι απαντήσεις κωδικοποιήθηκαν σε κλίμακες, ώστε τα στοιχεία του ιστορικού κάθε ασθενή να είναι πλήρως ηλεκτρονικά καταχωρημένα.

### **2.2.1. Δημογραφικά στοιχεία**

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκε η ηλικία, το φύλο, η φυλετική καταγωγή, το επίπεδο μόρφωσης, η ασφαλιστική ικανότητα και η οικογενειακή κατάσταση. Σε περίπτωση που δεν ήταν παντρεμένοι ήταν σημαντικό να γνωστοποιηθεί αν συζούσαν με κάποιο άτομο.

### **2.2.2. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος**

Οι ασθενείς ερωτήθηκαν αν ήταν η πρώτη τους διάγνωση με μελάνωμα, αν είχαν ιστορικό προηγούμενου καρκίνου δέρματος και κάποιο α' βαθμού συγγενή που να είχε αντίστοιχες διαγνώσεις. Επιπλέον, απάντησαν ερωτήσεις που αφορούσαν τα φαινοτυπικά τους χαρακτηριστικά και τις αντιδράσεις του δέρματός τους σε επανειλημμένη ηλιακή έκθεση και σε μεσημεριανή καλοκαιρινή έκθεση χωρίς τη χρήση αντιηλιακού, με σκοπό να διερευνηθεί η δυνατότητά τους για μαύρισμα και η αντίδρασή τους στην υπεριώδη ακτινοβολία.

### 2.2.3. Συνήθειες υγείας και πρακτικές πρόληψης

Ανάλογα με το φύλο τους οι ασθενείς έπρεπε να συμπληρώσουν μια λίστα σχετικά με τις εξετάσεις στις οποίες είχαν υποβληθεί στα πλαίσια τακτικού προγραμματισμένου ελέγχου. Συγκεκριμένα οι εξετάσεις περιλάμβαναν εξέταση κατά Παπανικολάου, κολonosκόπηση και μαστογραφία για τις γυναίκες και εξετάσεις ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και κολonosκόπησης για τους άνδρες. Άλλες ερωτήσεις αφορούσαν τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα και την ύπαρξη ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης. Οι συνήθειες των ατόμων για την πρόληψη από τις επιδράσεις της ηλιακής ακτινοβολίας στην καθημερινότητά τους διερευνήθηκαν με ερωτήσεις του τύπου αν οι ασθενείς πριν τη διάγνωση του μελανώματος χρησιμοποιούσαν σε τακτική βάση αντιηλιακή προστασία, ρούχα με μακριά μανίκια κατά τους καλοκαιρινούς μήνες και καπέλο σε εξωτερικούς χώρους. Προκειμένου να εκτιμηθεί αν οι ασθενείς εξέταζαν το σώμα τους τακτικά, έγινε ένας ανατομικός διαχωρισμός σε 13 μέρη των διάφορων μερών του σώματος (πρόσωπο, τριχωτό κεφαλής, τράχηλος, ώμοι, πρόσθιο και οπίσθιο μέρος των άνω άκρων, άνω και κάτω μέρος της πλάτης, στήθος, κοιλιακή χώρα, πρόσθιο και οπίσθιο μέρος των κάτω άκρων, πέλματα). Οι ασθενείς καλούνταν να απαντήσουν ποιες περιοχές και πόσο συχνά (κάθε μήνα, κάθε 6 μήνες, κάθε χρόνο, ποτέ) εξέταζαν. Για να ποσοτικοποιηθεί η αυτοπεποίθησή τους στην πραγματοποίηση αυτοεξέτασης υπήρχε στις απαντήσεις μια κλίμακα των 5 σημείων κατά Likert (εξαιρετικά, αρκετά, κάπως, λίγο, καθόλου). Οι ασθενείς ανάλογα με το πόσο ικανοποιημένοι ένιωθαν από την προσωπική τους αυτοεξέταση επέλεξαν την αντίστοιχη απάντηση. Συμπληρωματικά, είχε ενδιαφέρον αν το έκαναν με τη βοήθεια κάποιας ενδεικτικής φωτογραφίας μελανώματος ή όχι. Στις περιπτώσεις που οι ίδιοι δεν έκαναν κάποια αυτοεξέταση οι ερωτήσεις αυτές προσαρμόζονταν και οι ασθενείς καλούνταν να απαντήσουν αν κάποιος συγγενής, φίλος ή σημαντικός άλλος αναλάμβανε τακτικά να τους ελέγχει σε περιοχές δύσκολα ορατές όπως η πλάτη.

#### **2.2.4. Ο ρόλος του/της συζύγου/συντρόφου/φίλου στις συνήθειες υγείας**

Σημαντικό ήταν να διερευνηθεί αν υπήρχε στο περιβάλλον κάποιο πρόσωπο που να ασχολούταν με τα θέματα υγείας του παθόντα είτε με την παρουσία του σε ιατρικές επισκέψεις είτε με την προτροπή του για έλεγχο και επίλυση ιατρικών θεμάτων. Οι ερωτήσεις στο ερωτηματολόγιο αφορούσαν και τη δερματολογική εξέταση από κάποιο φίλο/συγγενή/σύντροφο/σύζυγο του ασθενή σε περιοχές όπου ο ασθενής δεν μπορούσε να έχει οπτική επαφή για να τις ελέγξει μόνος, καθώς και αν το άτομο αυτό του περιβάλλοντος είχε ενδιαφέρον για την ολική κατάσταση υγείας του ερωτηθέντα και αν βοηθούσε στη λήψη ιατρικών αποφάσεων, στον προγραμματισμό ιατρικών συναντήσεων και στην επικοινωνία με φορείς υγείας.

#### **2.2.5. Γνώσεις-αντιλήψεις για το μελάνωμα**

Έγινε καταγραφή των απόψεων που είχαν οι ασθενείς για το μελάνωμα στο χρονικό διάστημα πριν από τη διάγνωσή τους. Οι ασθενείς ερωτήθηκαν αν και σε τι βαθμό συμφωνούσαν ή διαφωνούσαν με το γεγονός πως πρόσεχαν την υγεία τους και ενημερώνονταν για τον καρκίνο του δέρματος. Επίσης, αν θεωρούσαν σημαντικό να ελέγχουν το δέρμα τους για σημεία ύποπτα μελανώματος και αν είχαν κάποιον επαγγελματία υγείας να τους εξετάζει για τέτοιες ύποπτες βλάβες. Οι ασθενείς ερωτήθηκαν ακόμα αν είχαν εξοικείωση με τον κανόνα ABCDE, ώστε να ξέρουν το είδος των βλαβών που έπρεπε να ψάξουν και κατά πόσο οι πηγές ενημέρωσής τους ήταν αξιόπιστες (Ιντερνετ, τηλεοπτικά και ραδιοφωνικά προγράμματα, εφημερίδες, φυλλάδια, έντυπα από γραφεία ιατρών).



### **2.2.6. Αντίληψη των κινδύνων και των συμπεριφορών**

Οι ακόλουθες ερωτήσεις σχετίζονταν με τις πεποιθήσεις του ασθενή όσον αφορά τον κίνδυνο που διέτρεχε να νοσήσει από μελάνωμα πριν τη διάγνωσή του. Αφορούσαν τη γνώμη που είχε σχηματίσει για τη σοβαρότητα μιας τέτοιας διάγνωσης και την ικανότητά του να μπορεί μόνος του να εξετάζεται, να αξιολογεί αλλαγές με τη βοήθεια εικόνων και να μπορεί να ανιχνεύσει μια ύποπτη βλάβη. Στα πλαίσια της μελέτης ερευνήθηκε και η εμπιστοσύνη των ασθενών στους θεράποντες έως τότε ιατρούς στην ανακάλυψη ενός μελανώματος που είχε διαφύγει της δικής τους αυτοεξέτασης.

### **2.2.7. Παράγοντες που επηρέασαν την προσέλευση στον ιατρό**

Σε περίπτωση που είχαν οι ίδιοι αντιληφθεί μια βλάβη καλέστηκαν να απαντήσουν για τους πιθανούς λόγους που απέφυγαν μια έγκαιρη ιατρική επίσκεψη (έλλειψη χρόνου ή μέσου μεταφοράς, ιδιαίτερο ενδιαφέρον για άλλα προβλήματα υγείας, αδιαφορία για τη συγκεκριμένη βλάβη, αυξημένο κόστος εξέτασης και αδυναμία προγραμματισμού μιας ιατρικής επίσκεψης).

Στην επόμενη ομάδα ερωτήσεων σημειώθηκε αν υπήρχε κάποιο συγκεκριμένο μέρος που επισκεπτόταν ο ασθενής για άλλα προβλήματα υγείας προτού διαγνωστεί με μελάνωμα, όπως ένα συγκεκριμένο κέντρο υγείας, κλινική, ιατρείο, τμήμα επειγόντων ή νοσοκομείο. Σε αυτούς τους χώρους ήταν ενδιαφέρον να πληροφορηθούμε αν υπήρχε κάποιος επαγγελματίας υγείας που τακτικά να πραγματοποιούσε κάποια κλινική εξέταση στα πλαίσια τακτικού ελέγχου. Άλλες ερωτήσεις περιλάμβαναν τη συχνότητα επισκεψιμότητας τέτοιων χώρων υγείας και την καίρια ερώτηση αν υπήρχε τακτικός δερματολογικός έλεγχος σε αυτές τις επισκέψεις. Ο ασθενής σε κάθε περίπτωση έπρεπε να διευκρινίσει τους λόγους για τους οποίους ο θεράπων προέβη ή όχι σε έναν τέτοιο έλεγχο (μέρος της εξέτασης ρουτίνας, κατ' εξαίρεση έλεγχος λόγω απαίτησης του ασθενή ή κάποιου συνοδού, αξιολόγηση μιας βλάβης που τυχαία παρατηρήθηκε κατά την υπόλοιπη κλινική εξέταση).

Στη συνέχεια, καλούταν αναλυτικά να περιγράψει το είδος της δερματολογικής εξέτασης που διενεργήθηκε σε μια τέτοια περίπτωση. Συγκεκριμένα αν ο ιατρός εστίασε σε μια ορισμένη βλάβη ή αν προέβη σε ολόσωμη δερματολογική εξέταση, αν έγινε συζήτηση για κάποιο συγκεκριμένο σπίλο, αν ο γιατρός επισήμανε στον ασθενή πως διατρέχει ιδιαίτερο κίνδυνο να νοσήσει από κάποιο καρκίνο δέρματος και πρέπει να παρακολουθήσει μελλοντικά την εξέλιξη μιας βλάβης ή ενός δυσπλαστικού σπίλου και αν δόθηκαν στον ασθενή περαιτέρω οδηγίες και έντυπο υλικό για να καταστεί κάτι τέτοιο εφικτό μέσω της σφαιρικότερης ενημέρωσής του.

### **2.2.8. Τρόπος διάγνωσης του μελανώματος**

Σε κάθε ασθενή καταγράφηκε διεξοδικά η πορεία από την εντόπιση της βλάβης μέχρι την τελική διάγνωση της κακοήθειας. Οι ασθενείς έπρεπε να δώσουν απάντηση στο ποιος ήταν ο πρώτος που παρατήρησε τη βλάβη από μια λίστα επιλογών (οι ίδιοι, σύντροφος/σημαντικός άλλος, οικογενειακό μέλος, φίλος, οικογενειακός γιατρός, δερματολόγος, νοσηλεύτης). Σε περίπτωση που οι δοσμένες επιλογές δεν περιλάμβαναν την απάντηση, ο ασθενής είχε τη δυνατότητα να σημειώσει αναλυτικά το πώς εντοπίστηκε η βλάβη. Ενδιαφέρον είχε επίσης το χρονικό διάστημα από τη στιγμή που παρατηρήθηκε η βλάβη μέχρι να τεθεί η τελική διάγνωση, καθώς και το αντίστοιχο διάστημα που οι ασθενείς εμφάνιζαν ανησυχία παρατηρώντας αλλαγές στη βλάβη. Οι αλλαγές αυτές αφορούσαν μεταβολές στο χρώμα, στο μέγεθος, στη διάμετρο, στα όρια, διαφορετική εμφάνιση έναντι των υπολοίπων σπύλων, εμφάνιση πόνου/κνησμού/αιμορραγίας, μεταβολή του πάχους, μεταβολή της εμφάνισης σε σχέση με το παρελθόν και διαφορετική συμμετρία ως προς τον κεντρικό άξονα της βλάβης. Οι ασθενείς έπρεπε να επιλέξουν σε κάθε περίπτωση και ποια αλλαγή ήταν αυτή που τους ανησύχησε περισσότερο. Για κάθε μελάνωμα υπήρχε η ερώτηση αν ήταν μια εύκολα ορατή βλάβη και αν το χρώμα της ήταν τέτοιο που να μπορούσε εύκολα να διακριθεί (μαύρο, καφέ, σκούρο καφέ, ροζ, στο χρώμα του

δέρματος). Ανεξαρτήτως ποιος εντόπισε πρώτος τη βλάβη, οι ασθενείς έπρεπε να προσδιορίσουν το χρονικό διάστημα μέχρι την κλινική εξέταση από ειδικό ιατρό και να εκτιμηθεί ο χρόνος που πιθανώς να «σπαταλήθηκε» μέχρι τη θεραπευτική παρέμβαση. Υπήρχαν ακόμα ερωτήσεις για το αν ο γενικός ιατρός, σε περίπτωση που ήταν αυτός που ανίχνευσε τη βλάβη, κίνησε τις διαδικασίες μέσω παραπομπής σε ένα δερματοχειρουργό ή πλαστικό χειρουργό για την ακόλουθη βιοψία και εκτιμήθηκε ο χρόνος που απαιτήθηκε μέχρι να λάβουν χώρα οι ιατρικές επισκέψεις. Σε επόμενη ερώτηση γινόταν η ολική χρονική εκτίμηση από την πρωτοδιάγνωση μέχρι τη στιγμή της βιοψίας όπου ο ασθενής έπρεπε να προσδιορίσει αν αυτή έγινε κατά την αρχική εξέταση, εντός του πρώτου μήνα, τριμήνου, εξαμήνου ή ξεπέρασε το μισό έτος οδηγώντας σε μια πιθανώς καθυστερημένη διάγνωση.

### **2.2.9. Κλινική εξέταση**

Ο κλινικός ιατρός μετά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου σημείωνε σε ένα ανθρώπινο χάρτη το σημείο που αντιστοιχούσε στο μελάνωμα καθώς και πληροφορίες που προέκυπταν από την εξέταση της βιοψίας. Πληροφορίες σχετιζόμενες με το πάχος του όγκου κατά Breslow, την παρουσία εξέλκωσης, τον ιστολογικό τύπο του μελανώματος καταγράφονταν από το θεράποντα. Στη συνέχεια, ακολουθούσε μέτρηση του αριθμού των σπύλων και ενδελεχής κλινική εξέταση με προσδιορισμό του αριθμού των άτυπων σπύλων αν υπήρχαν. Με βάση τον αριθμό των σπύλων οι ασθενείς κατατάσσονταν σε ομάδες (0-20, 20-50, 50-100, και άνω των 100). Το όριο διαχωρισμού των λεπτών από τα παχέα μελανώματα ορίστηκε στο 1 mm. Συγκεντρωτικά με βάση το σύστημα σταδιοποίησης AJCC 2009 γινόταν καταγραφή του εκάστοτε σταδίου του ασθενή συνυπολογίζοντας το πάχος κατά Breslow, την παρουσία εξέλκωσης, τον αριθμό μιτώσεων, την προσβολή του φρουρού λεμφαδένα και την παρουσία λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων.<sup>149</sup>

### 2.2.10. Άλλα δεδομένα

Στο τέλος κάθε ερωτηματολογίου ο ασθενής είχε τη δυνατότητα να συμπληρώσει ιδέες και προτάσεις του που κατά τη γνώμη του θα μπορούσαν να βοηθήσουν και να οδηγήσουν σε μια πιο έγκαιρη διάγνωση. Δεδομένου πως υπήρχαν περιστατικά τα οποία καθυστερήθηκαν και δεν οδηγήθηκαν στην εξαίρεση του μελανώματος άμεσα, ήταν χρήσιμο να επισημανθούν και οι προτάσεις των ιδίων των ασθενών για την καλύτερη ενημέρωση του κοινού.

## 2.3. Στατιστική ανάλυση

Ο σχεδιασμός της μελέτης, η στατιστική επεξεργασία και ερμηνεία των δεδομένων έγιναν σε συνεργασία με τους εξειδικευμένους επιστήμονες Alan Geller και Katie Biello της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Harvard. Χρησιμοποιήθηκε η στατιστική του  $\chi^2$  για τον υπολογισμό των πιθανών σχέσεων μεταξύ των ποικίλων χαρακτηριστικών των ασθενών και του πάχους διήθησης του μελανώματος κατά την πρωτοδιάγνωση σε μια πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση. Ο σχετικός κίνδυνος και τα 95% όρια αξιοπιστίας για την εμφάνιση ενός λεπτού μελανώματος ( $\leq 1$  mm πάχους) και την ύπαρξη ενός επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος (έναντι ενός οζώδους) υπολογίσθηκαν σε διαφορετικά επίπεδα μέτρησης για κάθε ασθενή συγκριτικά με ένα επίπεδο αναφοράς. Οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες που εξετάστηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, το επίπεδο μόρφωσης, ο αριθμός των σπίλων, η παρουσία άτυπων σπίλων και ο ιστολογικός υπότυπος. Η απόφαση για το ποιες συμμεταβλητές θα οριστούν ως συγχυτικοί παράγοντες στο μοντέλο βασίστηκε στο αν η συμμεταβλητή προκαλούσε μια μεταβολή της τάξης του 10% στη B παράμετρο της ανεξάρτητης μεταβλητής, όταν η συμμεταβλητή συμπεριλαμβανόταν στο μοντέλο. Με βάση αυτή την παραδοχή διατηρήθηκαν στο μοντέλο η ηλικία, το φύλο και ο ιστολογικός υπότυπος. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SAS 9.3. Όλες οι

δοκιμασίες ήταν διπλής όψεως και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p < 0.05$ .

### **3. Αποτελέσματα**

#### **3.1. Δημογραφικά αποτελέσματα**

Συνολικά, από τους 212 ασθενείς που αρχικά είχαν ερωτηθεί συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη οι 202 που ολοκλήρωσαν επιτυχώς όλες τις απαντήσεις του ερωτηματολογίου. Από αυτούς 140 προέρχονταν από το Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός (Αθήνα), 40 από το Γενικό Νοσοκομείο Γ. Γεννηματάς (Αθήνα) και 22 από το Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου (Θεσσαλονίκη). Οι αρνήσεις των ασθενών ήταν ελάχιστες (10 σε αριθμό) και συνδέονταν κυρίως με την έλλειψη χρόνου ή ενδιαφέροντος των ασθενών, δυσκολία στην όραση ή άγχος σχετιζόμενο με τη διάγνωση. Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται οι πληροφορίες σχετιζόμενες με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά του όγκου των ασθενών. Οι ασθενείς κυμαίνονταν από 20 έως 87 χρονών (μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση,  $55.03 \pm 15.17$  έτη· διάμεσος 55 χρόνια). Το 96% των ασθενών ανέφερε πως ήταν η πρώτη του διάγνωση με μελάνωμα, ενώ το 87.1% πως δεν είχε γενικά προηγούμενο ιστορικό με κάποιο καρκίνο δέρματος.

#### **3.2. Χαρακτηριστικά ασθενών και μελανωμάτων σχετιζόμενα με το πάχος του όγκου**

Τα λεπτά μελανώματα βρέθηκαν να σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το γυναικείο φύλο ( $p=0.049$ ) και την έγγαμη οικογενειακή κατάσταση ( $p=0.015$ ). Οι ασθενείς που ήταν παντρεμένοι κατά τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 3.45 φορές πιο πιθανό να διαγνωστούν με λεπτούς όγκους (OR 3.45, 95% CI 1.48-8.04) (Πίνακας 8). Οι λεπτοί όγκοι δεν φάνηκε να συσχετίζονται με υψηλότερο επίπεδο μόρφωσης, προηγούμενο ιστορικό καρκίνου, ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου δέρματος των ασθενών. Μετά την προσαρμογή για

την ηλικία, το φύλο και τον ιστολογικό υπότυπο, οι λεπτοί όγκοι δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται με την παρουσία άτυπων σπύλων αν και υπήρχαν στο 44% των ασθενών (OR 1.48, 95% CI 0.75-2.92), ούτε με τον αυξημένο αριθμό σπύλων (OR 1.51, 95% CI 0.61-3.77), όταν συγκρίθηκαν ασθενείς με >50 και ≤50 σπύλους. Συμπληρωματικά, δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση ούτε σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως ειδοποιηθεί από τον ιατρό πως έχουν άτυπους/δυσπλαστικούς σπύλους (OR 1.67, 95% CI 0.60-4.65).

Η διάμεσος του πάχους διήθησης των μελανωμάτων κατά Breslow ήταν 1.3 mm (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, 2.09 ± 2.195), με 122 ασθενείς (60.4%) να έχουν μελανώματα πάχους πάνω από 1 mm. Οι συχνότητες βάσει της κατάταξης του 2009 της American Joint Committee on Cancer (AJCC) ήταν 107 (52.97%) T1, 74 (36.63%) T2, 21 (10.40%) T3, και 0 T4.<sup>149</sup> Οι λεπτοί όγκοι συσχετίστηκαν με τους ιστολογικούς υπότυπους του SSM, LMM και ALM ( $p < 0.001$ ), την έλλειψη εξέλκωσης ( $p \leq 0.0001$ ) και την εντόπιση στο κεφάλι/λαιμό και στα άνω άκρα ( $p \leq 0.004$ ), αν και το άθροισμα συνολικά των LMM και ALM ήταν μόνο 15.

### **3.3. Ανίχνευση μελανώματος και ο ρόλος της αυτοεξέτασης**

Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς (49.8%) διέγνωσαν μόνοι τους το μελάνωμα, ενώ συγκριτικά το 14.4% των ασθενών διαγνώστηκε από κλινικό ιατρό, το 16.4% από συζύγους/συντρόφους και το 19.4% από οικογενειακά μέλη/φίλους/κάποιο σημαντικό άλλο. Οι δερματολόγοι ανίχνευσαν 24 μελανώματα που αντιστοιχεί σε ποσοστό 11.9% εν συγκρίσει με 5 μελανώματα (2.5%) που ανιχνεύτηκαν από άλλες ιατρικές ειδικότητες. Η αυτο-ανίχνευση του μελανώματος δεν διαφοροποιήθηκε ανάμεσα σε μεγαλύτερες και μικρότερες ηλικίες (47.7% για <60 έτη έναντι 52.7% για ≥60 έτη με  $p=0.45$ ). Αξίζει να σημειωθεί πως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πάχος του όγκου ανάλογα με το ποιος πρώτος ανακάλυψε το μελάνωμα, ούτε μία σαφής συσχέτιση του πάχους του όγκου συγκριτικά με το πόσο

χρόνος μεσολάβησε από τη στιγμή που οι ασθενείς εντόπισαν μια ύποπτη για αυτούς βλάβη μέχρι να επισκεφθούν ένα κλινικό ιατρό για δερματολογική εξέταση. Το 62% των ασθενών άρχισε να ανησυχεί για τη βλάβη μόνο τη στιγμή της διάγνωσης του μελανώματος, ενώ νωρίτερα δεν τους είχε απασχολήσει καθόλου. Αυτοί οι ασθενείς είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωστούν με ένα λεπτό μελάνωμα έναντι αυτών που στο έτος πριν τεθεί η διάγνωση του μελανώματος είχαν προβληματιστεί για τη βλάβη που έφεραν (OR 6.01, 95% CI 1.55-23.29).

Το 22% των ασθενών ανέφερε πως χρησιμοποίησαν την εικόνα κάποιου μελανώματος κατά την αυτοεξέταση κατά το έτος πριν τη διάγνωση. Παρ' όλα αυτά, δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση που να τους συνδέει με την ανάπτυξη λεπτότερων όγκων (OR 1.53, 95% CI 0.68-3.45). Οι ασθενείς που πραγματοποιούσαν τακτικό έλεγχο τουλάχιστον 6 σημείων του σώματός τους είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωστούν με ένα λεπτότερο μελάνωμα (OR 2.16, 95% CI 0.98-4.78) (Πίνακας 8). Επίσης, οι ασθενείς που είχαν αυτοεξεταστεί έστω και μια φορά κατά το έτος πριν τη διάγνωση είχαν 2.43 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για διάγνωση με ένα λεπτό μελάνωμα (OR 2.43, 95% CI 1.10-5.34) συγκριτικά με όσους απάντησαν πως ποτέ δεν είχαν εξετάσει τους σπίλους τους.

Η επίδραση του φύλου στο πάχος του μελανώματος στα πλαίσια της αυτοεξέτασης επίσης διερευνήθηκε με διαστρωμάτωση των αποτελεσμάτων με βάση το φύλο. Η χρήση μιας εικόνας μελανώματος ως ένα επικουρικό μέσο βοήθειας στον ανδρικό πληθυσμό συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες για διάγνωση με ένα λεπτό όγκο όταν συγκρίθηκαν άνδρες που χρησιμοποίησαν μια εικόνα για να τους βοηθήσει στην αυτοεξέταση και άνδρες που δεν έκαναν χρήση επικουρικής βοήθειας (OR 9.54, 95% CI 2.06-44.30). Αντίστοιχα ευρήματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις γυναίκες ασθενείς.

### **3.4. Πρόσβαση σε ιατρικούς φορείς και ο ρόλος της κλινικής εξέτασης από ιατρό**

Πάνω από το 95% των ασθενών είχε ασφάλεια υγείας, και το 55.4% των ερωτηθέντων είχε έναν κλινικό ιατρό που τους παρακολουθούσε σε τακτική βάση. Το 76% των ασθενών ανέφεραν πως είχαν επισκεφθεί τον κλινικό τους ιατρό τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια του έτους που προηγήθηκε της διάγνωσης, ενώ μόλις το 15.5% σημείωσε πως είχε εξεταστεί και δερματολογικά στα πλαίσια της κλινικής εξέτασης. Οι λεπτοί όγκοι δε συσχετίστηκαν με την ύπαρξη μιας συγκεκριμένης μονάδας υγείας που επισκέπτονταν οι ασθενείς σε περίπτωση ασθένειας ή αναζήτησης ιατρικής βοήθειας (OR 0.84, 95% CI 0.42-1.67), με την παρουσία ενός κλινικού ιατρού στον οποίο απευθύνονταν για τακτικό έλεγχο (OR 1.37, 95% CI 0.71-2.67), με την πραγματοποίηση τουλάχιστον μίας επίσκεψης σε ιατρό το τελευταίο έτος (OR 1.09, 95% CI 0.49-2.42) ή με προηγηθείσα κλινική εξέταση για άλλους τύπους καρκίνου (OR 1.53, 95% CI 0.63-3.69). Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν πως ασθενείς που έλαβαν μία ολόσωμη κλινική εξέταση ήταν πιο πιθανό να διαγνωστούν με πιο λεπτά μελανώματα, αν και μόνο 12 από τους συμμετέχοντες στη μελέτη (5.9%) ανέφεραν αυτό το γεγονός (OR 1.99, 95% CI 0.66-6.07)(Πίνακας 9).

### **3.5. Διαφορές που προκύπτουν από τους ιστολογικούς υπότυπους**

Τα περισσότερα μελανώματα κατατάχθηκαν ως SSM (65.5%), ακολουθούμενα από τα NM (25.3%), ALM (4.5%), LMM (3.05%) και άλλοι τύποι (2.0%). Οι ασθενείς που ήταν παντρεμένοι κατά τη στιγμή της διάγνωσης ήταν πιθανότερο να διαγνωστούν με επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα παρά με οζώδες (OR 3.13; 95% CI 1.39-7.05) (Πίνακας 10). Συμπληρωματικά, η επίσκεψη ενός συγκεκριμένου χώρου για ιατρικά ζητήματα (OR 2.12; 95% CI 1.04-4.32) και η εξέταση από κλινικό ιατρό σε τακτική βάση (OR 2.33; 95% CI 1.13-4.80) κατά το έτος



πριν τη διάγνωση, ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συνδεδεμένα με τη διάγνωση ενός SSM (έναντι ενός NM).

Συγκριτικά με όσους διέγνωσαν μόνοι τους το μελάνωμα, στους ασθενείς στους οποίους ο/η σύζυγος, φίλος ή οικογενειακό μέλος παρατήρησε πρώτα τη βλάβη υπήρχε μεγαλύτερη πιθανότητα το μελάνωμά τους να είναι SSM. (OR 3.32, 95% CI 1.33-8.29). Τέλος, ο χρόνος μεταξύ της αρχικής εξέτασης και της πραγματοποίησης της διαγνωστικής βιοψίας συσχετίστηκε με τον SSM υπότυπο (για διάστημα κάτω των 3 μηνών συγκριτικά με τη στιγμή της αρχικής εξέτασης) (OR 0.35, 95% CI 0.15-0.85) (Πίνακας 11).

### 3.6. Πίνακες αποτελεσμάτων

**Πίνακας 7. Συχνότητες κοινωνικών, δημογραφικών μεταβλητών, χαρακτηριστικών του όγκου και του αριθμού των σπύλων βάσει του πάχους του μελανώματος κατά τη διάγνωση. N=202.**

|                           | Πάχος του όγκου       |                        | Row Totals | p- value |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|------------|----------|
|                           | ≤1 mm<br>Συχνότητα(%) | >1 mm<br>Συχνότητα (%) |            |          |
| <b>Ηλικία</b>             |                       |                        |            | 0.539    |
| <=40 χρόνια               | 19 (48)               | 21 (52)                | 40         |          |
| 41-50                     | 16 (36)               | 28 (64)                | 44         |          |
| 51-60                     | 21 (43)               | 28 (57)                | 49         |          |
| 61-70                     | 11 (42)               | 15 (58)                | 26         |          |
| 71+                       | 13 (30)               | 30 (70)                | 43         |          |
| <b>Φύλο</b>               |                       |                        |            | 0.049    |
| Άνδρας                    | 30 (32)               | 63 (68)                | 93         |          |
| Γυναίκα                   | 50 (46)               | 59 (54)                | 109        |          |
| <b>Εκπαίδευση</b>         |                       |                        |            | 0.844    |
| Γυμνάσιο                  | 23 (39)               | 36 (61)                | 59         |          |
| Λύκειο                    | 22 (37)               | 37 (63)                | 59         |          |
| Τριτοβάθμια<br>εκπαίδευση | 32 (42)               | 44 (58)                | 76         |          |
| <b>Αριθμός σπύλων</b>     |                       |                        |            | 0.568    |
| 0-20                      | 42 (37)               | 73 (63)                | 115        |          |

|                             |         |         |     |         |
|-----------------------------|---------|---------|-----|---------|
| 21-50                       | 23 (43) | 31 (57) | 54  |         |
| 51+                         | 15 (45) | 18 (55) | 33  |         |
| <b>Ιστολογικός υπότυπος</b> |         |         |     | <0.0001 |
| SSM                         | 66 (50) | 66 (50) | 32  |         |
| NOD                         | 2 (4)   | 49(96)  | 51  |         |
| LMM                         | 5 (83)  | 1 (17)  | 6   |         |
| ALM                         | 5 (56)  | 4 (44)  | 9   |         |
| Άλλα/Αταξινόμητα            | 2 (50)  | 2 (50)  | 4   |         |
| <b>Άτυποι σπίλοι</b>        |         |         |     | 0.425   |
| Ναι                         | 38 (43) | 51 (57) | 89  |         |
| Όχι                         | 42 (37) | 71 (63) | 113 |         |
| <b>Εξέλιξη</b>              |         |         |     | <0.0001 |
| Ναι                         | 11 (15) | 64 (85) | 75  |         |
| Όχι                         | 66 (58) | 47 (42) | 113 |         |
| Αρχόμενη                    | 1 (33)  | 2 (67)  | 3   |         |
| Άγνωστη                     | 1 (11)  | 8 (89)  | 9   |         |
| <b>Ανατομική εντόπιση</b>   |         |         |     | 0.004   |
| Κεφάλι/Λαιμός               | 14 (64) | 8 (36)  | 22  |         |
| Τράχηλος                    | 23 (32) | 50 (68) | 73  |         |
| Άνω άκρα                    | 19 (58) | 14 (42) | 33  |         |
| Κάτω άκρα                   | 24 (32) | 50 (68) | 74  |         |

**Πίνακας 8. Συχνότητες των χαρακτηριστικών και συμπεριφορών/πρακτικών των ασθενών σε σχέση με την αυτοεξέταση, τον σχετικό κίνδυνο και τα 95% όρια αξιοπιστίας (CI) πως οι ασθενείς είχαν λεπτό όγκο ( $\leq 1\text{mm}$ ) κατά τη διάγνωση, προσαρμοσμένες για την ηλικία, το φύλο και τον ιστολογικό υπότυπο.**

| Μεταβλητή                                     | Απάντηση | N   | Σχετικός κίνδυνος για όγκο $\leq 1\text{mm}$ | 95% Όρια Αξιοπιστίας |      |
|---|----------|-----|--|----------------------|------|
| Παντρεμένοι                                   | Ναι      | 141 | 3.45   | 1.48                 | 8.04 |
|   | Όχι      | 61  | Ref.**                                       |                      |      |
| Πόσο συχνά ο/η ασθενής εξετάζει τους σπίλους; | Πάντα    | 46  | 2.43   | 1.10                 | 5.34 |

|   |                              |     |        |      |       |
|---|------------------------------|-----|--------|------|-------|
|   | Ποτέ                         | 156 | Ref.** |      |       |
| <b>Μέρη του σώματος εξεταζόμενα σε τακτική βάση*</b>    | ≥6 μέρη σώματος              | 79  | 2.16   | 0.98 | 4.78  |
|   | 1-5 μέρη σώματος             | 56  | 0.96   | 0.41 | 2.23  |
|   | Κανένα                       | 67  | Ref.** |      |       |
| <b>Πότε ο ασθενής ανησύχησε για τη δερματική βλάβη;</b> | Μόνο τη στιγμή της διάγνωσης | 62  | 6.01   | 1.55 | 23.29 |
|   | < 4 μήνες                    | 70  | 3.68   | 0.99 | 13.73 |
|   | 4-12 μήνες                   | 46  | 2.17   | 0.55 | 8.58  |
|   | > 1 χρόνο πριν τη διάγνωση   | 24  | Ref.** |      |       |
| <b>Ήταν μια εύκολα ορατή βλάβη;</b>                     | Ναι                          | 126 | 0.72   | 0.36 | 1.41  |
|   | Όχι/ Δεν ξέρω                | 76  | Ref.** |      |       |
| <b>Χρώμα της βλάβης;</b>                                | Μη μελαγχρωματικές           | 20  | 1.30   | 0.41 | 4.09  |
|   | Μελαγχρωματικές              | 182 | Ref.** |      |       |

\* Οι μεταβλητές της αυτοεξέτασης αναφέρονται στο χρόνο πριν τη διάγνωση του μελανώματος

\*\* Ref.= Ομάδα αναφοράς

**Πίνακας 9. Συχνότητες των συμπεριφορών/πρακτικών σχετιζόμενων με την ιατρική περίθαλψη, σχετικοί κίνδυνοι και 95% όρια αξιοπιστίας (95% CI) ότι ο ασθενής είχε λεπτό όγκο ( $\leq 1\text{mm}$ ) κατά τη διάγνωση, προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και τον ιστολογικό υπότυπο.**

| Μεταβλητή  | Απάντηση           | N   | Σχετικός κίνδυνος για όγκο $\leq 1\text{mm}$ | 95% Όρια αξιοπιστίας |      |
|--|--------------------|-----|--|----------------------|------|
| <b>Υπήρχε κάποιος ιατρός που επισκεπτόταν για τακτική εξέταση*</b>                 | Όχι                | 90  | Ref.   |                      |      |
|  | Ναι                | 112 | 1.37   | 0.71                 | 2.67 |
| <b>Το είδος της δερματολογικής εξέτασης που διενεργήθηκε από τον κλινικό ιατρό</b> | Καμία              | 169 | Ref.   |                      |      |
|  | Συγκεκριμένη βλάβη | 19  | 1.02   | 0.27                 | 3.88 |
|  | Ολόσωμη            | 12  | 1.99   | 0.66                 | 6.07 |

|   |                              |     |      |      |      |
|---|------------------------------|-----|------|------|------|
| Ποιος ήταν ο πρώτος που παρατήρησε τη βλάβη που διαγνώστηκε μετά ως μελάνωμα; | Ο ίδιος                      | 100 | Ref. |      |      |
|   | Σύζυγος / Οικογένεια / Φίλος | 67  | 0.66 | 0.32 | 1.39 |
|   | Επαγγελματίες υγείας         | 29  | 0.60 | 0.22 | 1.67 |

\* Οι μεταβλητές αναφέρονται στο έτος πριν τεθεί η διάγνωση του μελανώματος

\*\* Ref.= Ομάδα αναφοράς (Reference group)

**Πίνακας 10. Συχνότητες των χαρακτηριστικών και συμπεριφορών/πρακτικών των ασθενών σε σχέση με την αυτοεξέταση, τον σχετικό κίνδυνο και τα 95% όρια αξιοπιστίας (CI) πως οι ασθενείς είχαν ιστολογικό υπότυπο SSM (έναντι NM) κατά τη διάγνωση, προσαρμοσμένες για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης.**

| Μεταβλητή  | Απάντηση          | Σχετικός κίνδυνος για SSM | 95% Όρια αξιοπιστίας |      |
|--|-------------------|---------------------------|----------------------|------|
| Παντρεμένος  | Ναι               | 3.13                      | 1.39                 | 7.05 |
|  | Όχι               | Ref.**                    |                      |      |
| Χρήση μιας εικόνας μελανώματος βοηθητικά στην αυτοεξέταση* | Ναι               | 0.61                      | 0.26                 | 1.44 |
|  | Όχι               | Ref.**                    |                      |      |
| Η βλάβη ήταν εύκολα ορατή                                  | Ναι               | 1.02                      | 0.48                 | 2.13 |
|  | Όχι/ Δεν ξέρω     | Ref.                      |                      |      |
| Χρώμα της βλάβης   | Μη μελαγχρωματική | 0.45                      | 0.15                 | 1.35 |
|  | Μελαγχρωματική    | Ref.                      |                      |      |

\* Οι μεταβλητές της αυτοεξέτασης αναφέρονται στο χρόνο πριν τη διάγνωση του μελανώματος

\*\* Ref.= Ομάδα αναφοράς (Reference group)

Πίνακας 11. Συχνότητες των συμπεριφορών/πρακτικών σχετιζόμενων με την ιατρική περίθαλψη, σχετικοί κίνδυνοι και 95% όρια αξιοπιστίας (95% CI) ότι ο ασθενής είχε όγκο SSM (έναντι NM) κατά τη διάγνωση, προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και την ιστολογία.

| Μεταβλητή   | Απάντηση                       | Σχετικός κίνδυνος για όγκο SSM | 95% Όρια αξιοπιστίας |       |
|---|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------|
|   |                                |                                |                      |       |
| Έταν σημαντικό για εμένα να εξετάζομαι για ύποπτα σημεία μελανώματος  | Συμφωνώ                        | 1.13                           | 0.49                 | 2.58  |
|   | Αδιάφορο                       | 1.14                           | 0.47                 | 2.78  |
|   | Διαφωνώ                        | Ref.**                         |                      |       |
| Πόσο χρονικό διάστημα μεσολάβησε από την αρχική εξέταση της βλάβης που διαγνώστηκε ως μελάνωμα μέχρι να γίνει η βιοψία; | Τη στιγμή της αρχικής εξέτασης | Ref.                           |                      |       |
|   | < 3 μήνες                      | 0.35                           | 0.15                 | 0.85  |
|   | > 3 μήνες                      | 2.19                           | 0.21                 | 23.36 |

\*Οι μεταβλητές αναφέρονται στο έτος πριν τεθεί η διάγνωση του μελανώματος

\*\* Ref. = Ομάδα αναφοράς (Reference group)

## 4. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η μελέτη μας είχε ως σκοπό να εξερευνήσει το ρόλο των ποικίλων πρακτικών πρόληψης και των συμπεριφορών στον ελληνικό πληθυσμό, έναν πληθυσμό με χαμηλή επίπτωση μελανώματος, σχετικά πρόσφατη συμμετοχή σε εκστρατείες πρόληψης και ένα ιδιαίτερο σύστημα υγείας προσανατολισμένο κυρίως στη δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια περίθαλψη με εξειδικευμένους ιατρούς που βασίζεται λιγότερο στην πρωτοβάθμια περίθαλψη με τους γενικούς ιατρούς.<sup>147, 148</sup> Το σύστημα υγείας στην Ελλάδα αποτελεί ένα κράμα που συνδυάζει τη συμμετοχή εξίσου δημοσίων και ιδιωτικών φορέων. Οι υπηρεσίες της πρωτοβάθμιας υγείας προσφέρονται μέσω των κέντρων υγείας και τα εξωτερικά τμήματα των τοπικών νοσοκομείων στην ύπαιθρο, ενώ στις αστικές περιοχές η αντιμετώπιση των περιστατικών γίνεται κυρίως από ειδικούς ιατρούς σε κλινικές και νοσοκομεία στα πλαίσια κοινωνικής ασφάλισης ή σε ιδιωτικά κέντρα. Στην πραγματικότητα, η πρόσβαση στη δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια περίθαλψη είναι δυνατή χωρίς να απαιτείται παραπομπή από κάποιο παθολόγο ή γενικό ιατρό.<sup>150</sup> Η μελέτη μας που διεκπεραιώθηκε σε αστικές περιοχές υποδεικνύει πως αν και στην Ελλάδα η πρόσβαση σε ειδικούς ιατρούς είναι ευκολότερη, η κλινική εξέταση από κάποιο ιατρό στο διάστημα πριν τη διάγνωση του μελανώματος δεν οδήγησε στη διάγνωση λεπτότερων όγκων. Πιθανοί λόγοι είναι πως η ιατρική επίσκεψη επικεντρωνόταν σε άλλα προβλήματα υγείας που δε σχετίζονταν με εξέταση του δέρματος ή και το γεγονός ότι μια τμηματική ή ολόσωμη δερματολογική εξέταση δεν ήταν μέρος της πρακτικής ρουτίνας του ιατρού. Με βάση αυτά τα δεδομένα, το βάρος μετατοπίζεται στον ασθενή και το περιβάλλον του για την εντόπιση μιας ύποπτης βλάβης.

Οι ιδιαιτερότητες που χαρακτηρίζουν τον ελληνικό πληθυσμό πιθανότατα συμβάλλουν στα διαφορετικά ευρήματα της μελέτης μας από μια αντίστοιχη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ.<sup>146</sup> Προηγούμενες αναφορές από ΗΠΑ, Ευρώπη και Αυστραλία εμφανίζουν μια δυσανάλογα υψηλή επίπτωση χειρότερων προγνωστικά μελανωμάτων, όπως είναι τα παχύτερα και συχνότερα αυτά που ανήκουν στον οζώδη τύπο, σε άνδρες μέσης και τρίτης ηλικίας. Αυτές οι

ηλικιακές ομάδες φαίνεται πως συμμετέχουν στο μικρότερο βαθμό σε προληπτικούς ελέγχους και επισκέπτονται λιγότερο τον ιατρό προκειμένου να ελεγχθούν για μια δερματική βλάβη.<sup>146, 151-156</sup> Τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν την υψηλότερη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό, αλλά δε διαφοροποιήθηκαν με βάση την ηλικία αυτών των ασθενών. Διαφορά που μπορεί να αποδοθεί και στην έλλειψη στατιστικής δύναμης στο δείγμα μας, αν και τα άτομα άνω των 60 ετών αποτέλεσαν μια σημαντική υποομάδα (35%) στη μελέτη μας. Ίσως να αποτελεί ακόμη μια ισότιμη κατανομή των παχέων μελανωμάτων ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες, όπως παλαιότερα είχε επισημανθεί και σε άλλη ευρωπαϊκή μελέτη από τους Baumert και συν.<sup>157, 158</sup>

Η ανάλυσή μας επιβεβαίωσε συσχετίσεις των λεπτών μελανωμάτων που είχαν επισημανθεί και σε προηγούμενες μελέτες με το γυναικείο φύλο, τους μη οζώδεις ιστολογικούς υπότυπους (SSM, LMM και ALM) και την απουσία εξέλκωσης.<sup>159-161</sup> Σε αντίθεση με άλλες αναφορές που παρουσιάζουν μια τάση των παχέων μελανωμάτων να εμφανίζονται στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού, παρατηρήσαμε μια αυξημένη συχνότητα των παχέων μελανωμάτων στην περιοχή του τραχήλου και στα κατώτερα άκρα, που μπορεί να αποδοθεί σε πιθανές διαφορές στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών και της νόσου. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου, όπως το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, το ιστορικό καρκίνου δέρματος, ο τύπος του δέρματος, η συχνότητα εγκαυμάτων, ο αριθμός μελανοκυτταρικών σπύλων και η παρουσία άτυπων σπύλων δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται με το πάχος του όγκου. Από την άλλη πλευρά, κοινωνικοί και δημογραφικοί παράγοντες, όπως το φύλο και η οικογενειακή κατάσταση, φαίνονται να είναι σημαντικοί ως προς τον καθορισμό του πάχους του όγκου. Οι ασθενείς που ήταν παντρεμένοι κατά τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 3 φορές πιο πιθανό να διαγνωστούν με ένα λεπτό όγκο. Εύρημα το οποίο υποστηρίζεται και από προηγούμενες μελέτες που καταλήγουν πως η έγγαμη ζωή έχει προστατευτικό ρόλο οδηγώντας σε μείωση των διαγνώσεων των παχέων μελανωμάτων.<sup>162</sup> Η ανίχνευση βλαβών από το/τη σύζυγο που

δεν είχαν ως τότε παρατηρηθεί από τον/την ασθενή, η βοήθεια του/της συντρόφου κατά την αυτοεξέταση, η βοήθεια στην αναζήτηση ιατρικής συμβουλής το συντομότερο δυνατό ή στην αντιμετώπιση εμποδίων και δυσκολιών που θα οδηγούσαν σε καθυστερημένη προσέλευση στον ιατρό έχουν επισημανθεί ως πιθανοί παράγοντες που εξηγούν αυτό το φαινόμενο.<sup>162, 163</sup>

Ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι η συσχέτιση μεταξύ της πραγματοποίησης πρόσφατης αυτοεξέτασης του δέρματος με τη διάγνωση λεπτών μελανωμάτων. Αν και η συχνότητα με την οποία έλαβε χώρα η εξέταση των σπίλων δεν τροποποίησε το πάχος του όγκου, οι ασθενείς που πραγματοποίησαν έστω και μια φορά μια προσεκτική εξέταση του δέρματός τους κατά τη διάρκεια του χρόνου που προηγήθηκε της διάγνωσης ήταν πάνω από 2 φορές πιο πιθανό να διαγνωστούν με ένα λεπτό μελάνωμα έναντι αυτών που δεν αυτοεξετάστηκαν. Μελέτες παρατήρησης πληθυσμών έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της αυτοεξέτασης του δέρματος στη μείωση του κινδύνου νόσησης από μελάνωμα και το αντίκτυπό της στο πάχος του όγκου, παρ' όλα αυτά υπάρχει ακόμα διχογνωμία για τη χρησιμότητά της στην πρόληψη της νόσου και στη διαλογή ασθενών.<sup>89, 164-169</sup> Η πραγματοποίηση αυτοεξέτασης μπορεί να επηρεαστεί από μια ποικιλία ευοδωτικών και ανασταλτικών παραγόντων.<sup>111, 170-174</sup> Στην προσπάθεια να διευκρινιστεί η σχέση της αυτοεξέτασης και του πάχους των μελανωμάτων κατά τη διάγνωση, μια πληθυσμιακή μελέτη που έγινε στο Queensland της Αυστραλίας έδειξε μια υψηλότερη επίπτωση λεπτών μελανωμάτων σε όσους πραγματοποιούσαν μια σκόπιμη αυτοεξέταση του δέρματός τους σε μια περίοδο 3 χρόνων πριν τεθεί η διάγνωση.<sup>175</sup> Στη μελέτη τους οι Swetter και συν. έδειξαν πως οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν μια εικόνα μελανώματος ως βοηθητικό εργαλείο κατά την πραγματοποίηση της καθιερωμένης τους αυτοεξέτασης είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν λεπτό μελάνωμα συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που δεν ακολουθούσε αυτή την πρακτική.<sup>146</sup> Τα δικά μας αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης που διεκπεραιώθηκε στις Η.Π.Α., υποστηρίζοντας επίσης το ρόλο της αυτοεξέτασης ως ένα



αποτελεσματικό μέτρο για μια πιο έγκαιρη διάγνωση. Δεν είναι όμως ξεκάθαρο, αν η προστατευτική συμβολή που της έχει αποδοθεί στην πρόωρη αναγνώριση μιας ύποπτης βλάβης που θα εξελιχθεί σε μελάνωμα δεν αποτελεί συγχρόνως μια αθροιστική συνιστώσα και άλλων προληπτικών συμπεριφορών που δεν έχουν απομονωθεί και συνδράμουν με τη σειρά τους αντίστοιχα στο αποτέλεσμα.

Στη μελέτη τους οι Carli και συν. έδειξαν πως η εύρεση ενός μελανώματος κατά την αυτοεξέταση συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα ο όγκος αυτός να είναι προχωρημένος και συνεπώς να συνδυάζεται με πτωχότερη πρόγνωση, τονίζοντας έτσι πως η αυτοεξέταση θα πρέπει να συνδυάζεται πάντα με τακτικό κλινικό έλεγχο. Αναφέρουν επίσης πως για τα πιο παχιά μελανώματα, όπως τα οζώδη, ο κανόνας ABCDE αποτυγχάνει να οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας. Επισημαίνουν πως τα οζώδη μελανώματα εμφανίζονται συμμετρικά, με ομαλά όρια, ομοιογενές χρώμα, με μέγεθος που σπάνια ξεπερνά τα 6 mm, ενώ οι ασθενείς δύσκολα είναι ικανοί να εντοπίσουν αλλαγές σε μικρές και γρήγορα αναπτυσσόμενες βλάβες.<sup>111</sup>

Η συντριπτική πλειοψηφία των όγκων που περιλήφθηκαν στη μελέτη μας ανιχνεύτηκαν από τους ίδιους τους ασθενείς (50%), ή από κάποιο συγγενή (33%), αποτελέσματα σύμφωνα με άλλες πληθυσμιακές μελέτες προερχόμενα από χώρες με μέτρια ως υψηλή επίπτωση μελανώματος.<sup>153, 176</sup> Αν και βιβλιογραφικά έχει αναφερθεί πως τα μελανώματα που διαγιγνώσκονται από κλινικούς ιατρούς συγκριτικά με αυτά που ανευρίσκουν μόνοι τους οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από χαμηλότερο δείκτη Breslow,<sup>160</sup> δεν παρατηρήσαμε διαφορές στο πάχος του όγκου ανάλογα με τον τρόπο που ανακαλύφθηκε η βλάβη, παρά ακόμη και το γεγονός πως οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί ήταν δερματολόγοι. Πιθανώς αυτό το εύρημα να μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός πως ήταν μικρός ο αριθμός των μελανωμάτων που διαγνώστηκαν από κλινικούς ιατρούς στη μελέτη μας (14.3%).

Επιπροσθέτως, δεν επιβεβαιώθηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στο χρόνο της αρχικής ανησυχίας των ασθενών για τη βλάβη μέχρι τη διάγνωση και το πάχος του όγκου, ευρήματα συμβατά με προηγηθείσες

μελέτες.<sup>146</sup> Οι λεπτοί όγκοι ήταν 6 φορές πιο πιθανό να διαγνωστούν σε ασθενείς που παρατήρησαν τη βλάβη μόνο τη στιγμή της διάγνωσης και όχι νωρίτερα, πιθανότητα αντικατοπτρίζοντας τη θετική επιρροή της κλινικής εξέτασης και του αντίκτυπού της στην εύρεση μελανωμάτων που ειδάλλως δεν θα είχαν παρατηρηθεί. Από τη στιγμή που σε μόνο 29 ασθενείς ήταν κάποιος κλινικός ιατρός αυτός που ανακάλυψε τον όγκο, είναι πολύ πιθανό πως το υπόλοιπο των 33 ασθενών που διέγνωσαν μόνοι τους τη βλάβη είχαν λανθασμένα ταξινομηθεί πως ανησύχησαν για αυτή μετά την παρέμβαση του κλινικού ιατρού.

Παρά την έλλειψη ενός αποδεδειγμένου κέρδους στην επιβίωση, αυξάνονται τα στοιχεία που υποδεικνύουν πως η φυσική εξέταση του δέρματος από κλινικό ιατρό συσχετίζεται με λεπτότερα μελανώματα.<sup>151, 152, 177</sup> Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ασθενών με μελάνωμα στο Queensland, η ολόσωμη φυσική εξέταση του δέρματος από κλινικό ιατρό 3 χρόνια πριν από τη διάγνωση αύξησε τις πιθανότητες να διαγνωστεί κάποιος με μελάνωμα σε στάδιο T1 (< 1 mm) κατά 32%.<sup>175</sup> Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Swetter και συν., οι λεπτοί όγκοι συσχετίστηκαν με ολόσωμη δερματολογική κλινική εξέταση (OR 2.51, 95% CI 1.62-3.87). Ειδικά στους άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών το φαινόμενο αυτό ήταν ακόμα πιο έντονο (OR 4.09, 95% CI 1.88-8.89). Πιθανολογείται, επίσης, πως η αύξηση της θνητότητας που παρατηρείται στο μελάνωμα στις Η.Π.Α. οφείλεται ακριβώς στην εμφάνιση παχέων μελανωμάτων στους άνδρες άνω των 50 ετών, υποδεικνύοντας πως η αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος είναι πραγματική και όχι πλασματική οφειλόμενη στη διάγνωση πρώιμων μορφών που ποτέ δε θα απασχολούσαν τον ασθενή κατά τη διάρκεια της ζωής του και συνεπώς διαγνώστηκαν λόγω της αυξημένης τάσης για βιοψίες των βλαβών.<sup>173</sup>

Αξιοσημείωτο, ακόμα, είναι πως η πληθυσμιακή μελέτη ενός προγράμματος πρόληψης στο γερμανικό κρατίδιο του Schleswig-Holstein, στο οποίο το 20% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 20 ετών εξετάστηκε από καταρτισμένους κλινικούς ιατρούς στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και από δερματολόγους, κατέληξε πως η θνητότητα από μελάνωμα μειώθηκε σε ποσοστό άνω του 40% τόσο σε

άνδρες όσο και σε γυναίκες συγκριτικά με τα γειτονικά γερμανικά κρατίδια και τις υπόλοιπες χώρες όπου η θνητότητα παρέμεινε στα ίδια επίπεδα που κατείχε και πριν την εφαρμογή του προγράμματος.<sup>165</sup> Σε παλαιότερη μελέτη που έλαβε χώρα από το 1984 ως το 1996 στο Livermore, η αυξημένη επαγρύπνηση των ατόμων οδήγησε σε προοδευτική μείωση της επίπτωσης παχέων μελανωμάτων και το στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα της μείωσης της θνητότητας παρέμεινε για 3 χρόνια μετά την εκτέλεση του προγράμματος πρόληψης.<sup>178</sup> Δυστυχώς, παρά τα ελπιδοφόρα μηνύματα τέτοιων μελετών, δεν υπάρχει ομοφωνία ανάμεσα στους κρατικούς φορείς και τους ιατρικούς οργανισμούς για το αν ο προσυμπτωματικός έλεγχος του μελανώματος πρέπει να ενταχθεί στο εθνικό πρόγραμμα υγείας των χωρών. Υπάρχει ακόμα μεγάλη απόσταση που πρέπει να καλυφθεί ανάμεσα στα θεωρητικά αλλά όχι αποδεδειγμένα οφέλη που παρατηρούνται σε τέτοιες μελέτες και την τελική υιοθέτηση ενός τέτοιου προγράμματος καθολικά. Η έλλειψη δυνατότητας για μια τυχαιοποιημένη μελέτη στο μελάνωμα που θα έπειθε και με οικονομικά κριτήρια τους υπεύθυνους φορείς και υπηρεσίες, όπως προηγήθηκε για τους καρκίνους του μαστού και του κόλου, δεν έχει καταστεί ως τώρα δυνατή. Αξίζει μόνο να σημειωθεί ως παράδειγμα πως υπολογίστηκε πως για μια τέτοια μελέτη διάρκειας 5 ετών, που θα περιλάμβανε 350 000 άτομα που θα υποβάλλονταν σε έλεγχο και 700 000 άτομα που θα συμμετείχαν ως ομάδα ελέγχου, το υπολογιζόμενο κόστος θα ήταν άνω των \$70 εκατομμυρίων.<sup>6</sup>

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η μελέτη μας δεν έδειξε κάποιο σημαντικό κέρδος στο πάχος του όγκου, όταν εξετάστηκαν οι παράμετροι που αφορούσαν την εφαρμογή κλινικής εξέτασης προ της διάγνωσης, όπως το γεγονός αν κάποιος έλαβε μια πλήρη ή μερική κλινική δερματολογική εξέταση, αν είχε συστηματικά κάποιο κλινικό ιατρό που να επισκεπτόταν ή αν είχε εξεταστεί δερματολογικά ειδικά για κάποιο καρκίνο. Το αρνητικό αυτό εύρημα, το οποίο επίσης έχει παρατηρηθεί και σε άλλες πληθυσμιακές μελέτες,<sup>176</sup> πιθανότατα αντικατοπτρίζει την έλλειψη στατιστικής δύναμης των αποτελεσμάτων αυτών αν αναλογιστεί κανείς το μικρό αριθμό των μελανωμάτων που

διαγνώστηκαν από κλινικούς ιατρούς στη δική μας μελέτη συγκριτικά με αυτές που αναπαρήγαγαν τέτοια αποτελέσματα.

Η μελέτη μας δεν είναι, όμως, άνευ περιορισμών. Ένας πιθανός λόγος που εξηγεί τις διαφορές σε κάποια αποτελέσματα μεταξύ της ελληνικής και της αμερικάνικης έρευνας είναι το περιορισμένο δείγμα ασθενών σε σύγκριση με προηγούμενες μεγαλύτερες μελέτες. Τα ευρήματά μας μπορεί επίσης να έχουν επηρεαστεί από την αδυναμία των ασθενών να ανακαλέσουν από τη μνήμη τους με απόλυτη αξιοπιστία κάποια δεδομένα που τους ζητήθηκαν στο ερωτηματολόγιο, ενώ κάποιοι άλλοι ασθενείς πιθανόν να υπερβάλλουν τονίζοντας κάποια συγκεκριμένα σημεία. Πιο συγκεκριμένα, οι απαντήσεις μπορεί να υπόκεινται σε συγχυτικό σφάλμα (differential bias), δηλαδή ο/η ασθενής που διαγνώστηκε με λεπτό όγκο να ανακαλεί διαφορετικά τις πρακτικές αυτοεξέτασης σε σχέση με κάποιο που διαγνώστηκε με έναν παχύτερο και άρα χειρότερης πρόγνωσης όγκο. Συμπληρωματικά, η μελέτη μας βασίστηκε σε αναφορές των ίδιων των ασθενών για τις πρακτικές και τον τρόπο με τον οποίο πραγματοποιούσαν την αυτοεξέταση, αν και οι συνεντεύξεις πραγματοποιήθηκαν όσο το δυνατόν συντομότερα ήταν διαθέσιμοι οι ασθενείς μετά τη διάγνωση. Από την άλλη πλευρά, θετικά σημεία της μελέτης μας αποτελούν η γεωγραφική ποικιλία των δεδομένων με τη συμμετοχή των 3 μεγαλύτερων κέντρων αναφοράς μελανώματος από την κεντρική και βόρεια Ελλάδα, το μικρό χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη διάγνωση μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης και η ενδελεχής κλινική εξέταση όσον αφορά τους σπίλους, τυπικούς και άτυπους.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της πολυκεντρικής μελέτης, που για πρώτη φορά διεξάγεται στον ελληνικό χώρο, υποστηρίζουν το ρόλο της αυτοεξέτασης του δέρματος στη μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη μελανωμάτων αυξημένου πάχους. Καθώς ο ενστερνισμός της αυτοεξέτασης είναι μεγάλης σημασίας στις δευτεροβάθμιες προσπάθειες πρόληψης, περαιτέρω έρευνα για την εύρεση των παρεμβάσεων αυτών που θα οδηγήσουν σε αύξηση της ακρίβειας της και θα οδηγήσουν σε ευρύτερη αποδοχή της είναι απαραίτητη. Παρά το γεγονός πως ο ρόλος της εξέτασης του δέρματος

από κλινικούς ιατρούς δεν αποδείχθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να εξηγηθούν στα πλαίσια των στατιστικών περιορισμών της μελέτης ή των εγγενών περιορισμών του συστήματος υγείας που χαρακτηρίζει τη χώρα μας. Μια μελλοντική μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μπορεί να επισημάνει τη σημασία της συνεχούς επαγρύπνησης των κλινικών ιατρών και της αύξησης της ικανότητάς τους στη διεκπεραίωση μιας ολόσωμης δερματολογικής εξέτασης στα πλαίσια της κλινικής εξέτασης ρουτίνας ως ένα απλό μέσο πρόληψης που θα οδηγήσει στην πιο έγκαιρη διάγνωση του μελανώματος.

## 5. Περίληψη

Παρά την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών τεχνικών με σκοπό την έγκαιρη κλινική διάγνωση του μελανώματος, η συχνότητά του φαίνεται να αυξάνεται σε όλες τις αναπτυσσόμενες χώρες κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών. Η γνώση των παραγόντων που επηρεάζουν την έγκαιρη ανίχνευση του μελανώματος είναι σημαντική στην ανάπτυξη στρατηγικών για τη μείωση της σχετιζόμενης θνητότητας. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αναγνώριση κοινωνικών, δημογραφικών και σχετιζόμενων με τη συμπεριφορά και την ιατρική περίθαλψη παραγόντων, που συνδέονται με το πάχος του μελανώματος κατά την πρωτοδιάγνωση. Σε μια πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη 202 ασθενών με πρόσφατη διάγνωση διηθητικού μελανώματος (< 1 έτους), συγκεντρώθηκαν στοιχεία όσον αφορά τους δημογραφικούς και συμπεριφοριστικούς παράγοντες, τις απόψεις των ασθενών απέναντι στην πρόληψη, την πρόσβαση σε ιατρική περίθαλψη, τη συχνότητα της αυτοεξέτασης και της κλινικής εξέτασης του δέρματος σε σχέση με το πάχος του μελανώματος. Λεπτότεροι όγκοι ( $\leq 1$  mm) (80 μελανώματα) συσχετίστηκαν με το γυναικείο φύλο ( $p \leq 0.049$ ), μη οζώδεις (SSM, LMM και ALM) ιστολογικούς υπότυπους ( $p < 0.001$ ), απουσία εξέλκωσης ( $p \leq 0.001$ ) και θέση εντόπισης διαφορετική από τα κάτω άκρα ή τον κορμό ( $p \leq 0.004$ ). Οι ασθενείς που ήταν παντρεμένοι τη στιγμή της διάγνωσης ή που αυτοεξετάζονταν κατά τη διάρκεια του έτους πριν τη διάγνωση είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν λεπτούς όγκους (OR 3.45; 95% CI 1.48-8.04 και OR 2.43; 95% CI 1.10-5.34, αντίστοιχα). Η ολόσωμη κλινική εξέταση από ιατρό δε συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με λεπτότερο μελάνωμα (OR 1.99; 95% CI 0.66-6.07). Η μελέτη παρέχει ισχυρότερα στοιχεία τα οποία πλέον μπορούν να θέσουν το έναυσμα για νέες πρωτοβουλίες στον τομέα της δημόσιας υγείας. Η αυτοεξέταση του δέρματος αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας στην ανίχνευση λεπτών μελανωμάτων, σε αντίθεση με τη μερική ή ολόσωμη κλινική εξέταση από ιατρό, η οποία δε φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο πάχος του όγκου.

## 6. Summary

Despite the advent of novel diagnostic modalities and early clinical detection practices, the incidence of cutaneous malignant melanoma appears to be increasing in all developed countries over the past three decades. Knowledge of the factors that influence early detection of melanoma is important in developing strategies to reduce associated mortality. The aim of this study was to identify sociodemographic, behavioural and medical care-related factors associated with melanoma thickness in a low-incidence population but with a high case fatality. In a multi-center, retrospective, survey-based study of 202 patients with a recent diagnosis of invasive melanoma (< 1 year), data were collected on demographic and behavioural factors, attitudes towards prevention, access to medical care, frequency of skin self-examination (SSE) and physician skin examination (PSE) in relation to melanoma thickness. Thinner tumours ( $\leq 1$  mm) (80 melanomas) were associated with female gender ( $p \leq 0.049$ ), non-nodular (SSM, LMM and ALM) histologic subtypes ( $p < 0.001$ ), absence of ulceration ( $p \leq 0.001$ ), and location other than lower extremity or trunk location ( $p \leq 0.004$ ). Patients married at the time of diagnosis or who performed SSE during the year prior to diagnosis were more likely to have thinner tumours than those who did not (OR 3.45; 95% CI 1.48-8.04 and OR 2.43; 95% CI 1.10-5.34, respectively). Full body skin examination by a physician was not significantly associated with thinner melanoma (OR 1.99; 95% CI 0.66-6.07). The study provides stronger evidence on behavioural factors associated with melanoma thickness that can now be implemented in public health initiatives. SSE was shown to be an important factor in the detection of thin melanoma, in contrast to partial or full body PSE which did not show any statistically significant effect on tumour thickness.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Current dermatology reports* 2013; **2**(1): 24-34.
2. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatologic clinics* 2012; **30**(3): 355-61.
3. Lasithiotakis K, Kruger-Krasagakis S, Manousaki A, Ioannidou D, Panagiotides I, Tosca A. The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece. *International journal of dermatology* 2006; **45**(4): 397-401.
4. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *The British journal of dermatology* 2012; **167**(5): 1124-30.
5. Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma thickness trends in the United States, 1988-2006. *The Journal of investigative dermatology* 2010; **130**(3): 793-7.
6. Geller AC, Halpern AC. The ever-evolving landscape for detection of early melanoma: challenges and promises. *The Journal of investigative dermatology* 2013; **133**(3): 583-5.
7. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo (Athens, Greece)* 2014; **28**(6): 1005-11.
8. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009; **20 Suppl 6**: vi1-7.
9. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Archives of dermatology* 2005; **141**(6): 745-50.
10. Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008; **19**(2): 384-9.
11. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. *Cancer causes & control : CCC* 2008; **19**(7): 671-9.
12. Roussaki-Schulze AV, Rammos C, Rallis E, et al. Increasing incidence of melanoma in central Greece: a retrospective epidemiological study. *International journal of tissue reactions* 2005; **27**(4): 173-9.



13. Schwartz SM, Armstrong BK, Weiss NS. Seasonal variation in the incidence of cutaneous malignant melanoma: an analysis by body site and histologic type. *American journal of epidemiology* 1987; **126**(1): 104-11.
14. Blum A, Ellwanger U, Garbe C. Seasonal patterns in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma: analysis of the data of the German Central Malignant Melanoma Registry. *The British journal of dermatology* 1997; **136**(6): 968-9.
15. Braun MM, Tucker MA, Devesa SS, Hoover RN. Seasonal variation in frequency of diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma research* 1994; **4**(4): 235-41.
16. Cohen P, Wax Y, Modan B. Seasonality in the occurrence of breast cancer. *Cancer research* 1983; **43**(2): 892-6.
17. Mason B, Holdaway I. Season of detection of breast cancer. *British journal of cancer* 1991; **64**(3): 609.
18. Lambe M, Blomqvist P, Bellocco R. Seasonal variation in the diagnosis of cancer: a study based on national cancer registration in Sweden. *British journal of cancer* 2003; **88**(9): 1358-60.
19. Westerbeek RM, Blair V, Eden OB, et al. Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma. *British journal of cancer* 1998; **78**(1): 119-24.
20. Swerdlow AJ. Seasonality of presentation of cutaneous melanoma, squamous cell cancer and basal cell cancer in the Oxford Region. *British journal of cancer* 1985; **52**(6): 893-900.
21. Koh HK, Miller DR, Geller AC, Clapp RW, Mercer MB, Lew RA. Who discovers melanoma? Patterns from a population-based survey. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1992; **26**(6): 914-9.
22. Scotto J, Nam JM. Skin melanoma and seasonal patterns. *American journal of epidemiology* 1980; **111**(3): 309-14.
23. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Seasonal variations in the diagnosis of cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; **50**(5): 679-82.
24. Theobald T, Marks R, Hill D, Dorevitch A. "Goodbye Sunshine": effects of a television program about melanoma on beliefs, behavior, and melanoma thickness. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991; **25**(4): 717-23.
25. Polednak AP. Seasonal patterns in the diagnosis of malignant melanoma of skin and eye in upstate New York. *Cancer* 1984; **54**(11): 2587-94.

26. Boniol M, De Vries E, Coebergh JW, Dore JF, Group EW. Seasonal variation in the occurrence of cutaneous melanoma in Europe: influence of latitude. An analysis using the EURO CARE group of registries. *European journal of cancer* 2005; **41**(1): 126-32.
27. Akslen LA. Seasonal variation in melanoma progress. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; **87**(13): 1025-6.
28. Tronnier M, Smolle J, Wolff HH. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *The Journal of investigative dermatology* 1995; **104**(4): 475-8.
29. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS medicine* 2008; **5**(6): e120.
30. Walls AC, Han J, Li T, Qureshi AA. Host risk factors, ultraviolet index of residence, and incident malignant melanoma in situ among US women and men. *American journal of epidemiology* 2013; **177**(9): 997-1005.
31. Forty-five years of cancer incidence in Connecticut: 1935-79. *National Cancer Institute monograph* 1986; **70**: 1-706.
32. Park SL, Le Marchand L, Wilkens LR, et al. Risk factors for malignant melanoma in white and non-white/non-African American populations: the multiethnic cohort. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)* 2012; **5**(3): 423-34.
33. Garbe C, Buttner P, Weiss J, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *The Journal of investigative dermatology* 1994; **102**(5): 700-5.
34. Shors AR, Solomon C, McTiernan A, White E. Melanoma risk in relation to height, weight, and exercise (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2001; **12**(7): 599-606.
35. Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a case-control study in New South Wales, Australia. *International journal of cancer Journal international du cancer* 1996; **67**(4): 485-91.
36. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *International journal of dermatology* 2001; **40**(2): 108-14.

37. Baccarelli A, Landi MT. [Risk factors of malignant skin melanoma in Italian population: review of results of a case-control study]. *Epidemiologia e prevenzione* 2002; **26**(6): 293-9.
38. Landi MT, Baccarelli A, Calista D, et al. Combined risk factors for melanoma in a Mediterranean population. *British journal of cancer* 2001; **85**(9): 1304-10.
39. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European journal of cancer* 2005; **41**(14): 2040-59.
40. Rosso S, Zanetti R, Pippione M, Sancho-Garnier H. Parallel risk assessment of melanoma and basal cell carcinoma: skin characteristics and sun exposure. *Melanoma research* 1998; **8**(6): 573-83.
41. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *British journal of cancer* 1996; **73**(12): 1605-11.
42. Khat M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *American journal of epidemiology* 1992; **135**(10): 1103-13.
43. Lee JA, Scotto J. Melanoma: linked temporal and latitude changes in the United States. *Cancer causes & control : CCC* 1993; **4**(5): 413-8.
44. Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R, Harrison S, Lewis AE, Tate BJ. Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994; **30**(1): 40-8.
45. Finkel E. Sorting the hype from the facts in melanoma. *Lancet* 1998; **351**(9119): 1866.
46. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Archives of dermatology* 1987; **123**(2): 241-50.
47. Reichrath J, Reichrath S. Sunlight, vitamin D and malignant melanoma: an update. *Advances in experimental medicine and biology* 2014; **810**: 390-405.
48. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *The New England journal of medicine* 1999; **340**(17): 1341-8.
49. Caini S, Gandini S, Sera F, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European journal of cancer* 2009; **45**(17): 3054-63.

50. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European journal of cancer* 2005; **41**(1): 45-60.
51. Kaskel P, Sander S, Kron M, Kind P, Peter RU, Krahn G. Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *The British journal of dermatology* 2001; **145**(4): 602-9.
52. Berwick M, Reiner AS, Paine S, et al. Sun exposure and melanoma survival: a GEM study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2014; **23**(10): 2145-52.
53. Sanlorenzo M, Vujic I, Posch C, Cleaver JE, Quaglino P, Ortiz-Urda S. The Risk of Melanoma in Pilots and Cabin Crew: UV Measurements in Flying Airplanes. *JAMA dermatology* 2014.
54. Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma research* 1999; **9**(2): 199-205.
55. Koh HK, Kligler BE, Lew RA. Sunlight and cutaneous malignant melanoma: evidence for and against causation. *Photochemistry and photobiology* 1990; **51**(6): 765-79.
56. Gillgren P, Mansson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. A prospective population-based study of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *The Laryngoscope* 2000; **110**(9): 1498-504.
57. Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *Journal of the National Cancer Institute* 1984; **73**(1): 75-82.
58. Situm M, Bolanca Z, Buljan M. Lentigo maligna melanoma--the review. *Collegium antropologicum* 2010; **34 Suppl 2**: 299-301.
59. Lopez-Ravello BM, Arias-Santiago S, Fernandez-Pugnaire MA, Ortega SS, Buendia-Eisman A. Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in young adults and its relationship with sun protection and exposure habits. *European journal of dermatology : EJD* 2014.
60. Vuong K, McGeechan K, Armstrong BK, Cust AE. Risk prediction models for incident primary cutaneous melanoma: a systematic review. *JAMA dermatology* 2014; **150**(4): 434-44.

61. MacKie RM, Aitchison T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. *British journal of cancer* 1982; **46**(6): 955-60.
62. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354**(9180): 723-9.
63. Green A, Siskind V, Bain C, Alexander J. Sunburn and malignant melanoma. *British journal of cancer* 1985; **51**(3): 393-7.
64. Williams C, Quirk C, Quirk A. Melanoma: A new strategy to reduce morbidity and mortality. *The Australasian medical journal* 2014; **7**(7): 266-71.
65. Fernandez-Morano T, De Troya-Martin M, Rivas-Ruiz F, et al. Behaviour, attitudes and awareness concerning sun exposure in adolescents on the Costa del Sol. *European journal of dermatology : EJD* 2014; **24**(1): 85-93.
66. Bens G. Sunscreens. *Advances in experimental medicine and biology* 2014; **810**: 429-63.
67. Mulliken JS, Russak JE, Rigel DS. The Effect of Sunscreen on Melanoma Risk. *Dermatologic clinics* 2012; **30**(3): 369-76.
68. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *Jama* 2000; **283**(22): 2955-60.
69. Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. *Melanoma research* 1998; **8**(4): 370-8.
70. Geller AC, Colditz G, Oliveria S, et al. Use of sunscreen, sunburning rates, and tanning bed use among more than 10 000 US children and adolescents. *Pediatrics* 2002; **109**(6): 1009-14.
71. Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. *Cancer* 2000; **88**(12): 2703-10.
72. Fargnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous

melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma research* 2004; **14**(2): 151-7.

73. Carli P, Biggeri A, Giannotti B. Malignant melanoma in Italy: risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; **32**(5 Pt 1): 734-9.

74. Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, et al. Twenty nevi on the arms: a simple rule to identify patients younger than 50 years of age at higher risk for melanoma. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2014; **23**(5): 458-63.

75. Zalaudek I, Kittler H, Blum A, et al. Who benefits from prophylactic surgical removal of "dysplastic" nevi? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2010; **8**(4): 279-80.

76. Lin WM, Luo S, Muzikansky A, et al. Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015; **72**(1): 54-8.

77. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Archives of dermatology* 2003; **139**(12): 1620-4; discussion 4.

78. Krenkel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *The British journal of dermatology* 2006; **155**(1): 1-8.

79. Clark WH, Jr., Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Archives of dermatology* 1978; **114**(5): 732-8.

80. Bierhoff E. [Dysplastic melanocytic nevus.]. *Der Pathologe* 2015.

81. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2013; **22**(4): 528-32.

82. Greene MH, Clark WH, Jr., Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Annals of internal medicine* 1985; **102**(4): 458-65.

83. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European journal of cancer* 2005; **41**(1): 28-44.

84. Shors AR, Kim S, White E, et al. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. *The British journal of dermatology* 2006; **155**(5): 988-93.
85. Carli P, Biggeri A, Nardini P, De Giorgi V, Giannotti B. Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population. *The British journal of dermatology* 1998; **138**(3): 422-5.
86. Carli P, Biggeri A, Nardini P, Salani B, Giannotti B. Epidemiology of atypical melanocytic naevi: an analytical study in a Mediterranean population. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 1997; **6**(6): 506-11.
87. Paszkowska-Szczur K, Scott RJ, Serrano-Fernandez P, et al. Xeroderma pigmentosum genes and melanoma risk. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2013; **133**(5): 1094-100.
88. Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, Warneke JA, Loescher LJ. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Archives of dermatology* 2011; **147**(2): 248-50.
89. Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma epidemiology and public health. *Dermatologic clinics* 2009; **27**(2): 205-14, viii.
90. Lee B, Sandhu S, McArthur G. Cell cycle control as a promising target in melanoma. *Current opinion in oncology* 2015.
91. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nature genetics* 1994; **8**(1): 15-21.
92. Kamijo T, Weber JD, Zambetti G, Zindy F, Roussel MF, Sherr CJ. Functional and physical interactions of the ARF tumor suppressor with p53 and Mdm2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; **95**(14): 8292-7.
93. Yakobson E, Shemesh P, Azizi E, et al. Two p16 (CDKN2A) germline mutations in 30 Israeli melanoma families. *European journal of human genetics : EJHG* 2000; **8**(8): 590-6.
94. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; **94**(12): 894-903.
95. Tadokoro T, Kobayashi N, Zmudzka BZ, et al. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2003; **17**(9): 1177-9.

96. Sargen MR, Kanetsky PA, Newton-Bishop J, et al. Histologic features of melanoma associated with CDKN2A genotype. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015.
97. Lin MJ, Mar V, McLean C, Wolfe R, Kelly JW. Diagnostic accuracy of malignant melanoma according to subtype. *The Australasian journal of dermatology* 2014; **55**(1): 35-42.
98. Brenn T. [Histological spectrum of malignant melanoma.]. *Der Pathologe* 2015.
99. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *The British journal of dermatology* 2006; **155**(3): 561-9.
100. Lazarev S, Gupta V, Hu K, Harrison LB, Bakst R. Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Systematic Review of the Literature. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014; **90**(5): 1108-18.
101. Lorcy S, Koepfel MC, Richard MA, Grob JJ, Berbis P, Morand JJ. [Desmoplastic melanoma: a study of 23 cases at 3 centres in the Bouches-du-Rhone region]. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2014; **141**(11): 656-62.
102. Shetty A, Kumar SA, Geethamani V, Rehan M. Amelanotic melanoma masquerading as a superficial small round cell tumor: a diagnostic challenge. *Indian journal of dermatology* 2014; **59**(6): 631.
103. So NL, Chan CF, Ho KW, Lam YL. Amelanotic melanoma masquerading as a pyogenic granuloma: caution warranted. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2014; **20**(3): 265 e1-2.
104. Gamsizkan M, Yilmaz I, Buyukbabani N, et al. A retrospective multicenter evaluation of cutaneous melanomas in Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014; **15**(23): 10451-6.
105. Speijers MJ, Bastiaannet E, Sloot S, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Tumor Mitotic Rate Added to the Equation: Melanoma Prognostic Factors Changed? : A Single-Institution Database Study on the Prognostic Value of Tumor Mitotic Rate for Sentinel Lymph Node Status and Survival of Cutaneous Melanoma Patients. *Annals of surgical oncology* 2015.
106. Bartlett EK, Gimotty PA, Sinnamon AJ, et al. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgical oncology* 2014; **21**(2): 643-9.



107. Piris A, Lobo AC, Duncan LM. Melanoma staging: where are we now? *Dermatologic clinics* 2012; **30**(4): 581-92, v.
108. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; **27**(36): 6199-206.
109. Smit LH, Nieweg OE, Mooi WJ, et al. Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage III B/C melanoma. *Anticancer research* 2008; **28**(4C): 2297-302.
110. Loquai C, Muller-Brenne T, Schadmand-Fischer S, Grabbe S. Serum S100B levels correlate with clinical benefit in a metastatic melanoma patient treated by CTLA-4 blockade: a case report. *Onkologie* 2013; **36**(10): 578-81.
111. De Giorgi V, Papi F, Giorgi L, et al. Skin self-examination and the ABCDE rule in the early diagnosis of melanoma: is the game over? *The British journal of dermatology* 2013; **168**(6): 1370-1.
112. Ciudad-Blanco C, Aviles-Izquierdo JA, Lazaro-Ochaita P, Suarez-Fernandez R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: an analysis of 200 cases. *Actas dermo-sifiliograficas* 2014; **105**(7): 683-93.
113. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annesse P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *The British journal of dermatology* 2008; **159**(2): 331-6.
114. Argenziano G, Moscarella E, Annetta A, et al. Melanoma detection in Italian pigmented lesion clinics. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2014; **149**(2): 161-6.
115. Pathology of melanocytic nevi and melanoma. Third edition. *Anticancer research* 2015; **35**(2): 1224.
116. Zattra E, Salmaso R, Tonin E, Alaibac M. Achromic superficial spreading melanoma accidentally treated with imiquimod. *Acta dermato-venereologica* 2012; **92**(1): 107-8.
117. Gleason BC, Nascimento AF. HMB-45 and Melan-A are useful in the differential diagnosis between granular cell tumor and malignant melanoma. *The American Journal of dermatopathology* 2007; **29**(1): 22-7.

118. Vogt T. Therapy of metastatic malignant melanoma: on the way to individualized disease control. *Advances in experimental medicine and biology* 2014; **810**: 272-81.
119. Kunz M. The Genetic Basis of New Treatment Modalities in Melanoma. *Current drug targets* 2015.
120. Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert opinion on drug safety* 2015: 1-12.
121. Weinstein D, Leininger J, Hamby C, Safai B. Diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2014; **7**(6): 13-24.
122. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 2014; **63**(5): 449-58.
123. Garnier JP, Letellier S, Cassinat B, et al. Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio, S100B, MIA and LDH in melanoma. *European journal of cancer* 2007; **43**(4): 816-21.
124. Egberts F, Pollex A, Egberts JH, Kaehler KC, Weichenthal M, Hauschild A. Long-term survival analysis in metastatic melanoma: serum S100B is an independent prognostic marker and superior to LDH. *Onkologie* 2008; **31**(7): 380-4.
125. Hauschild A, Engel G, Brenner W, et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *The British journal of dermatology* 1999; **140**(6): 1065-71.
126. Zarogoulidis P, Tsakiridis K, Karapantzou C, et al. Use of proteins as biomarkers and their role in carcinogenesis. *Journal of Cancer* 2015; **6**(1): 9-18.
127. El Hajj P, Journe F, Wiedig M, et al. Tyrosinase-related protein 1 mRNA expression in lymph node metastases predicts overall survival in high-risk melanoma patients. *British journal of cancer* 2013; **108**(8): 1641-7.
128. Marciano NJ, Merlin TL, Bessen T, Street JM. To what extent are current guidelines for cutaneous melanoma follow up based on scientific evidence? *International journal of clinical practice* 2014; **68**(6): 761-70.
129. Livingstone E, Krajewski C, Eigentler TK, et al. Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany - Results of a multicentre and longitudinal study. *European journal of cancer* 2015.

130. Akhtar S, Bhat W, Magdum A, Stanley PR. Surgical excision margins for melanoma in situ. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 2014; **67**(3): 320-3.
131. Saco M, Thigpen J. A retrospective comparison between preoperative and postoperative Breslow depth in primary cutaneous melanoma: how preoperative shave biopsies affect surgical management. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2014; **13**(5): 531-6.
132. Harish V, Bond JS, Scolyer RA, et al. Margins of excision and prognostic factors for cutaneous eyelid melanomas. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 2013; **66**(8): 1066-73.
133. Hieken TJ, Grotz TE, Comfere NI, Inselman JW, Habermann EB. The effect of the AJCC 7th edition change in T1 melanoma substaging on national utilization and outcomes of sentinel lymph node biopsy for thin melanoma. *Melanoma research* 2015.
134. Dummer R, Goldinger SM, Paulitschke V, Levesque MP. Curing advanced melanoma by 2025. *Current opinion in oncology* 2015; **27**(2): 125-7.
135. Bottoni U, Clerico R, Paolino G, et al. Melanoma and IFN alpha: potential adjuvant therapy. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2014; **28**(2): 271-9.
136. Wei IH, Healy MA, Wong SL. Surgical treatment options for stage IV melanoma. *The Surgical clinics of North America* 2014; **94**(5): 1075-89, ix.
137. Le Rhun E, Mateus C, Mortier L, et al. [Systemic treatment of melanoma brain metastases.]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2015.
138. Linardou H, Pentheroudakis G, Varthalitis I, et al. Predictive Biomarkers to Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma Receiving the Combination of Cisplatin - Vinblastine - Temozolomide (PVT) as First-line Treatment: A Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HECOG). *Anticancer research* 2015; **35**(2): 1105-13.
139. Ranchon F, Boespflug A, Rioufol C, Schwiertz V, Thomas L, Dalle S. New Treatments for Cutaneous Metastatic Melanoma: MAPK Pathway-Targeted and Immune Based Therapies. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2015.
140. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, et al. Metastatic Melanoma - A Review of Current and Future Treatment Options. *Acta dermato-venereologica* 2014.

141. Stahl T, Loquai C. [Treatment side effects and follow-up of malignant melanoma.]. *Der Radiologe* 2015.
142. Kim T, Amaria RN, Spencer C, Reuben A, Cooper ZA, Wargo JA. Combining targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer biology & medicine* 2014; **11**(4): 237-46.
143. Spagnolo F, Ghiorzo P, Orgiano L, et al. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies. *OncoTargets and therapy* 2015; **8**: 157-68.
144. Stratigos AJ, Katsambas AD. The value of screening in melanoma. *Clinics in dermatology* 2009; **27**(1): 10-25.
145. Garg A, Geller A. Need to improve skin cancer screening of high-risk patients: Comment on "Skin cancer screening by dermatologists, family practitioners, and internists". *Archives of dermatology* 2011; **147**(1): 44-5.
146. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, Brooks DR, Geller AC. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. *Cancer* 2012; **118**(15): 3725-34.
147. Stratigos A, Nikolaou V, Kedicoglou S, et al. Melanoma/skin cancer screening in a Mediterranean country: results of the Euromelanoma Screening Day Campaign in Greece. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2007; **21**(1): 56-62.
148. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *The British journal of dermatology* 2014; **170**(1): 11-9.
149. Plotar V, Liskay G, Ladanyi A, Toth E. [New TNM classification (AJCC 2009) and the pathological significance of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma]. *Magyar onkologia* 2013; **57**(2): 68-72.
150. Economou C. Greece: Health system review. *Health systems in transition* 2010; **12**(7): 1-177, xv-xvi.
151. Geller AC, Johnson TM, Miller DR, Brooks KR, Layton CJ, Swetter SM. Factors associated with physician discovery of early melanoma in middle-aged and older men. *Archives of dermatology* 2009; **145**(4): 409-14.
152. Swetter SM, Johnson TM, Miller DR, Layton CJ, Brooks KR, Geller AC. Melanoma in middle-aged and older men: a multi-institutional survey study of factors related to tumor thickness. *Archives of dermatology* 2009; **145**(4): 397-404.
153. Geller AC, Elwood M, Swetter SM, et al. Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-

- based cancer registry in Queensland Australia. *Cancer* 2009; **115**(6): 1318-27.
154. Korner A, Drapeau M, Thombs BD, et al. Barriers and facilitators of adherence to medical advice on skin self-examination during melanoma follow-up care. *BMC dermatology* 2013; **13**: 3.
155. van Roekel EH, Verbeek AL, Bonenkamp H. [Screening for and early detection of skin melanoma in the Netherlands]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2012; **156**(26): A4456.
156. Coups EJ, Geller AC, Weinstock MA, Heckman CJ, Manne SL. Prevalence and correlates of skin cancer screening among middle-aged and older white adults in the United States. *The American journal of medicine* 2010; **123**(5): 439-45.
157. Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH. Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *The British journal of dermatology* 2007; **156**(5): 938-44.
158. Baumert J, Schmidt M, Giehl KA, et al. Time trends in tumour thickness vary in subgroups: analysis of 6475 patients by age, tumour site and melanoma subtype. *Melanoma research* 2009; **19**(1): 24-30.
159. Carli P, De Giorgi V, Palli D, et al. Self-detected cutaneous melanomas in Italian patients. *Clinical and experimental dermatology* 2004; **29**(6): 593-6.
160. Carli P, De Giorgi V, Palli D, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Archives of dermatology* 2003; **139**(5): 607-12.
161. Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, et al. Changes in the presentation of nodular and superficial spreading melanomas over 35 years. *Cancer* 2008; **113**(12): 3341-8.
162. McLaughlin JM, Fisher JL, Paskett ED. Marital status and stage at diagnosis of cutaneous melanoma: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-2006. *Cancer* 2011; **117**(9): 1984-93.
163. Pachana NA, McLaughlin D, Leung J, McKenzie SJ, Dobson A. The effect of having a partner on activities of daily living in men and women aged 82-87 years. *Maturitas* 2011; **68**(3): 286-90.
164. Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A. [Incidence of melanoma and changes in stage-specific incidence after implementation of skin cancer screening in Schleswig-Holstein]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2014; **57**(1): 77-83.

165. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 2012; **118**(21): 5395-402.
166. Auster J, Hurst C, Neale RE, et al. Determinants of uptake of whole-body skin self-examination in older men. *Behavioral medicine (Washington, DC)* 2013; **39**(2): 36-43.
167. Berwick M. Evaluating early detection in the diagnosis of melanoma. *Archives of dermatology* 2006; **142**(11): 1485-6.
168. Berwick M. Melanoma: is more diagnosis better? *Journal of general internal medicine* 2006; **21**(7): 800.
169. Weinstock MA, Risica PM, Martin RA, et al. Melanoma early detection with thorough skin self-examination: the "Check It Out" randomized trial. *American journal of preventive medicine* 2007; **32**(6): 517-24.
170. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; **88**(1): 17-23.
171. De Giorgi V, Grazzini M, Rossari S, et al. Is skin self-examination for cutaneous melanoma detection still adequate? A retrospective study. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2012; **225**(1): 31-6.
172. De Giorgi V, Grazzini M, Savarese I, et al. The impact of body area in melanoma self-detection: a retrospective study. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2014.
173. Titus L. Skin self-examination and the ABCDE rule in the early diagnosis of melanoma: is the game over? Reply from author. *The British journal of dermatology* 2013; **168**(6): 1371-2.
174. Kasparian NA, Branstrom R, Chang YM, et al. Skin examination behavior: the role of melanoma history, skin type, psychosocial factors, and region of residence in determining clinical and self-conducted skin examination. *Archives of dermatology* 2012; **148**(10): 1142-51.
175. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2010; **126**(2): 450-8.
176. Titus LJ, Clough-Gorr K, Mackenzie TA, et al. Recent skin self-examination and doctor visits in relation to melanoma risk and tumour depth. *The British journal of dermatology* 2013; **168**(3): 571-6.

177. Swetter SM, Layton CJ, Johnson TM, Brooks KR, Miller DR, Geller AC. Gender differences in melanoma awareness and detection practices between middle-aged and older men with melanoma and their female spouses. *Archives of dermatology* 2009; **145**(4): 488-90.

178. Schneider JS, Moore DH, 2nd, Mendelsohn ML. Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; **58**(5): 741-9.