



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»

MSc: "Environment and Health. Capacity Building for Decision Making"

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ: "Περιβάλλον και Μελάνωμα"

Title: "Environment and Melanoma"

Όνομα: Σπυριδούλα Κουτσόπετρα

Αρ. μητρώου: 20150243

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Αισθητικός-Κοσμητολόγος

Επιβλέπων καθηγητής ΜΔΕ: Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»

MSc: "Environment and Health. Capacity Building for Decision Making"

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ: "Περιβάλλον και Μελάνωμα"

Title: "Environment and Melanoma"

Όνομα: Σπυριδούλα Κουτσόπετρα

Αρ. μητρώου: 20150243

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Αισθητικός-Κοσμητολόγος

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπων: Καθηγητής Ν. Καβαντζάς

Πρόεδρος: Καθηγήτρια Ε. Πρωτόπαπα

Μέλος: Καθηγητής Α.Χ. Λάζαρης

ΑΘΗΝΑ 2018

Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας Εικόνων	4
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	8
ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ.....	8
Βασική ή μητρική στιβάδα	8
Η ακανθωτή στιβάδα	9
Κοκκώδης ή κοκκιώδης στιβάδα	9
Διαυγής στιβάδα	9
Κερατίνη στιβάδα.....	9
ΧΟΡΙΟ Ή ΚΥΡΙΩΣ ΔΕΡΜΑ	11
ΥΠΟΔΟΡΙΟΣ ΙΣΤΟΣ Ή ΥΠΟΔΕΡΜΑ	11
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	13
ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ	13
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	14
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ.....	14
ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	14
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ.....	16
ΓΕΝΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ	17
ΚΛΙΝΙΚΟΪΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ	18
ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΩΣ ΕΠΕΚΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ (SUPERFICIAL SPREADING MELANOMA, SSM) ..	18
ΟΖΩΔΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ (NODULAR MELANOMA, NM).....	19
ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΕΠΙ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΦΑΚΗΣ (LENTIGO MALIGNA MELANOMA, LMM)	20
ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΤΥΠΟΥ ΕΦΗΛΙΔΑΣ (ACRAL LENTIGINOUS MELANOMA, ALM).....	21
ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΣΠΙΛΟΙ	21
ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΣΠΙΛΟΙ.....	21
ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΣΠΙΛΟΙ.....	22
ΣΠΙΛΟΙ SPITZ	22
ΚΥΑΝΟΙ ΣΠΙΛΟΙ.....	23
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ.....	24
ΦΥΣΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ	24
Φωτοκαρκινογένεση	25
Μοριακή ετερογένεια του μελανώματος	25
ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	27
ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΚΟΙΝΟΙ Η ΑΤΥΠΟΙ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΣΠΙΛΟΙ.....	27
ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ.....	27
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ.....	28
ΤΕΧΝΗΤΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (solarium).....	28

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑ	28
ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑ	29
ΑΛΛΟΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	29
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB)	29
Χρώμιο.....	30
ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	31
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	32
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	33

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1: Μελάνωμα (http://www.danoah.com/electron-microscope-melanoma-cell).....	6
Εικόνα 2: Ανατομία του δέρματος (https://gialvalis.gr/%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%AE%CF%83%CE%B5%CE%B9%CF%82-%CE%B4%CE%AD%CF%81%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%BF%CF%82/)	12
Εικόνα 3: Διαγνωστικά Σημεία Μελανώματος (https://www.researchgate.net/figure/ABCDEs-of-Melanoma_fig1_321412142)	17
Εικόνα 4: Επιφανειακώς Επεκτεινόμενο Μελάνωμα (http://www.dermis.net/dermisroot/en/17746/image.htm)	19
Εικόνα 5: Οζώδες Μελάνωμα (http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/nodular-melanoma).....	20
Εικόνα 6: Μελάνωμα Αναπτυσσόμενο Επί Κακοήθους Φακής (https://www.skinerrors.com/tag/lentigo-maligna-melanoma).....	20
Εικόνα 7: Μελάνωμα των Ακρων τύπου Εφηλίδας (http://www.footfiles.com/subject/acral-lentiginous-melanoma)	21
Εικόνα 8: Μεταλλάξεις Μελανώματος (http://slideplayer.gr/slide/2766043/).....	26
Εικόνα 9: Η κλίμακα Fitzpatrick (https://en.wikipedia.org/wiki/Fitzpatrick_scale).....	27

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μελάνωμα είναι ένας κακοήθης όγκος που προέρχεται από τα μελανοκύτταρα, τα κύτταρα που παράγουν τη χρωστική του δέρματος (μελανίνη). Εντοπίζεται στο δέρμα και τους βλεννογόνους.

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος είναι η υπέρμετρη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί μεταλλάξεις στο κυτταρικό DNA που βαθμιαία δύναται να οδηγήσουν στην εμφάνιση μελανώματος.

Αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν άτομα με κληρονομούμενους προδιαθεσικούς παράγοντες, άτομα τα οποία φέρουν δυσπλαστικούς αλλά και μεγάλο αριθμό μη δυσπλαστικών μελαγχρωματικών σπύλων στο σώμα τους.

Η κλινική διάγνωση του μελανώματος γίνεται από τα παρακάτω ιδιαίτερα σημεία:

A- (asymmetry) η ασυμμετρία του σχήματος της μελαγχρωματικής βλάβης

B- (border) τα ανώμαλα όρια της βλάβης

C-(color) η αλλαγή του χρώματος και η ποικιλοχρωμία της μελαγχρωματικής βλάβης

D-(diameter) η αύξηση της διαμέτρου της βλάβης άνω των 6mm

Επίσης, συμπτώματα όπως πόνος, κνησμός, αιμορραγία, καθώς και αύξηση του μεγέθους, σχηματισμός ογκόμορφης βλάβης, αποτελούν ισχυρές ενδείξεις για την κακοήθη εξαλλαγή ενός σπίλου σε μελάνωμα.

Η πρόωπη διάγνωση και η έγκαιρη αντιμετώπιση συμβάλλουν ουσιαστικά στην πιθανότητα ίασης. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να υποτιμάται και ο σημαντικός ρόλος της πρόληψης. Προφυλακτικώς, θα πρέπει να συστήνεται η αποφυγή της αλόγιστης έκθεσης στο ηλιακό φως, ενώ μέτρα ηλιοπροφύλαξης θα πρέπει να λαμβάνονται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, ιδιαίτερα από άτομα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

ABSTRACT

Melanoma is a malignant tumor originating from melanocytes, the cells that produce skin pigmentation (melanin). It is found on the skin and the mucous membranes.

The main risk factor for the development of melanoma is the excessive exposure to solar radiation. Ultraviolet radiation causes mutations in the cellular DNA, which can gradually lead to melanoma.

Individuals, with inherited predisposing factors and with dysplastic and large numbers of non-dysplastic pigmented moles in their bodies, face an increased risk of developing melanoma

The clinical diagnosis of melanoma is made from the following specific points:

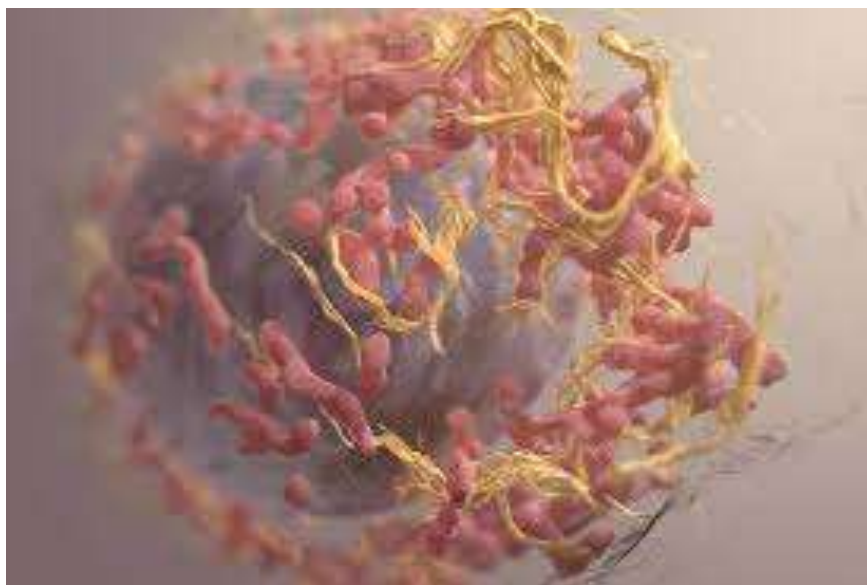
A- (asymmetry) the asymmetry of the shape of the pigmented lesion

B- (border) the uneven limits of the fault

C- (color) the change of the color and the variegation of the pigment damage

D- (diameter) the increase in the damage diameter of more than 6mm

Also, symptoms such as pain, itching, bleeding and an increase in the size and also tumor formation, are strong indications for the malignant transformation of a melanocytic nevus. Early diagnosis and timely treatment contribute substantially to the likelihood of healing. However, the important role of prevention should not be underestimated. Precautions should be taken to prevent the inappropriate exposure to sunlight, while sun protection measures should be taken throughout the year, particularly by those who belong in the high-risk groups.



Εικόνα 1: Μελάνωμα

(<http://www.danoah.com/electron-microscope-melanoma-cell>)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μελάνωμα είναι ένας κακοήθης όγκος που εντοπίζεται στο δέρμα και τους βλεννογόνους. Προέρχεται από την εκφύλιση, εξαλλαγή των μελανοκυττάρων και δεν θα πρέπει να συγχέεται με το μελαγχρωματικό σπίλο, τη γνωστή μας ελιά, ο οποίος είναι αποτέλεσμα του φυσιολογικού πολλαπλασιασμού των μελανοκυττάρων.

Σε αντίθεση με τα καρκινώματα του δέρματος που προέρχονται από τα κερατινοκύτταρα (βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα), και έχουν αργό ρυθμό ανάπτυξης και καλή πρόγνωση, το μελάνωμα επιδεικνύει επιθετική βιολογική συμπεριφορά η οποία συχνά οδηγεί σε μεταστάσεις με μοιραία έκβαση την κατάληξη του ατόμου. Το 90% των θανάτων από καρκίνο του δέρματος οφείλεται στο μελάνωμα.

Το μελάνωμα αποτελεί ένα από τα ταχύτερα αυξανόμενα σε συχνότητα νεοπλάσματα στον άνθρωπο, και αντιπροσωπεύει το 3% του συνόλου των κακοηθειών.

Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες και σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, εφόσον προϋπάρχουν μελανοκύτταρα.

Ωστόσο, θετικό στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι παρουσιάζεται συνήθως με συγκεκριμένη μορφολογική εικόνα, η οποία καθιστά σχετικά εύκολη την αναγνώριση του μέσω της κλινικής εξέτασης και τη διάγνωση του σε αρχικό στάδιο ανάπτυξης. Η έγκαιρη διάγνωση αλλάζει ριζικά την πρόγνωση της νόσου και αυξάνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης.

Η ραγδαία αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του μελανώματος σχετίζεται άμεσα με περιβαλλοντικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξή του. Η υπερέκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα περίπου στο 80% των περιπτώσεων.

Τις τελευταίες δεκαετίες πραγματοποιούνται εκστρατείες ενημέρωσης του πληθυσμού για τους τρόπους προφύλαξης από την ηλιακή έκθεση. Σε μια χώρα όπως η Ελλάδα, που παρουσιάζει έντονη ηλιοφάνεια πολλούς μήνες του έτους, οι προσπάθειες ενημέρωσης του κοινού αποκτούν ιδιαίτερη αξία και είναι αναγκαίο να ενταθούν, δεδομένου ότι η συχνότητα της νόσου λαμβάνει απειλητικές διαστάσεις.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο σε έκταση όργανο του ανθρώπου και αποτελεί το σημείο επαφής του με το εξωτερικό περιβάλλον. Καλύπτει όλη την επιφάνεια του σώματος και συνιστά το 30-32% του συνολικού του βάρους, συμπεριλαμβανομένου και του υποδόριου ιστού.

Το πάχος του δέρματος διαφέρει από άτομο σε άτομο και ποικίλει ανάλογα με την ανατομική θέση. Εμφανίζεται παχύτερο στις παλάμες, τα πέλματα, τους γλουτούς, τον αυχένα και το εφήβαιο, ενώ είναι σημαντικά λεπτότερο σε περιοχές όπως τα βλέφαρα και τα αυτιά. Διαφέρει επίσης ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Είναι πιο λεπτό στις γυναίκες και τα παιδιά και πιο παχύ στους άνδρες. Το πάχος της επιδερμίδας κυμαίνεται από 0,04mm-0,25mm, του χόριου από 0,5-4mm και του υποδέρματος από 4-9mm.

Απαρτίζεται από τρεις στιβάδες. Την επιδερμίδα, η οποία αποτελεί την εξωτερική στιβάδα του δέρματος, το χόριο ή κυρίως δέρμα και τον υποδόριο ιστό όπου βρίσκεται κάτω από το χόριο.

ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Η επιδερμίδα αποτελείται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Στερείται αιμοφόρων και λεμφοφόρων αγγείων, έχει όμως πλούσια νεύρωση. Οι δύο βασικές λειτουργίες της επιδερμίδας είναι η κερατινοποίηση (κατασκευή της νεκρής και σκληρής κερατίνης στιβάδας) και η μελανογένεση (παραγωγή της φυσιολογικής χρωστικής του δέρματος, της μελανίνης).

Συνίσταται από πέντε στιβάδες, οι οποίες από το εσωτερικό της προς την επιφάνεια είναι οι εξής:

- Η βασική ή μητρική στιβάδα
- Η μαλπιγιανή ή ακανθωτή στιβάδα
- Η κοκκώδης ή κοκκιώδης στιβάδα
- Η διαυγής στιβάδα
- Η κερατίνη στιβάδα

Βασική ή μητρική στιβάδα

Από τη βασική στιβάδα προέρχονται και όλες οι υπόλοιπες, γι' αυτό ονομάζεται αλλιώς και μητρική στιβάδα. Αποτελείται από ένα μόνο στίχο επιθηλιακών κυττάρων, κυλινδρικού ή κυβοειδούς σχήματος, τα οποία διατάσσονται το ένα δίπλα στο άλλο και επικάθονται στο βασικό υμένα που διαχωρίζει την επιδερμίδα από το χόριο.

Η βασική στιβάδα χαρακτηρίζεται από έντονη μιτωτική δραστηριότητα, τα κύτταρα της οποίας πολλαπλασιαζόμενα συνεχώς ανέρχονται στην επιφάνεια, με τελικό σκοπό να σχηματίσουν την κερατίνη στιβάδα.

Η ακανθωτή στιβάδα

Πρόκειται για το μεγαλύτερο σε πάχος στρώμα της επιδερμίδας, όπου βρίσκεται πάνω από τη βασική στιβάδα και αποτελείται από 6-15 στίχους κυβοειδών, πολυγωνικών ή μόλις αποπεπλατυσμένων κυττάρων. Καθώς οι συστάδες κυττάρων της ακανθωτής στιβάδας ανέρχονται προς την επιφάνεια της επιδερμίδας σχηματίζουν την κοκκώδη στιβάδα.

Κοκκώδης ή κοκκιώδης στιβάδα

Η κοκκώδης στιβάδα είναι ο βασικός τόπος της δερματικής πρωτεϊνοσύνθεσης. Συνίσταται από 2-4 στίχους πολυγωνικών αποπεπλατυσμένων κυττάρων, τα οποία περιέχουν χαρακτηριστικά στρογγυλά κοκκία κερατοϋαλίνης, μιας πρωτεΐνης που αποτελεί προδρομική ουσία της κερατίνης.

Η κοκκώδης στιβάδα απουσιάζει στους φυσιολογικούς βλεννογόνους, όπως επίσης και στις περιπτώσεις που η διαδικασία της κερατινοποίησης δεν διενεργείται με φυσιολογικό τρόπο.

Διαυγής στιβάδα

Ανάμεσα στην κερατίνη και την κοκκώδη στιβάδα βρίσκεται μια ακόμη στιβάδα, η διαυγής (ονομάζεται έτσι διότι δεν βάφεται με τις κοινές χρωστικές). Αυτή η στιβάδα απαντάται μόνο στα πέλματα και τις παλάμες.

Κερατίνη στιβάδα

Είναι η εξωτερική στιβάδα της επιδερμίδας, τα κύτταρα της οποίας είναι απύρνηνα, αποπεπλατυσμένα και διατεταγμένα σε 15-20 συστάδες. Συνδέονται μεταξύ τους δημιουργώντας φραγμό προς το περιβάλλον και προσδίδουν στο δέρμα μια σημαντική ιδιότητα, την αδιαπερατότητα.

Η επιδερμίδα έχει 4 είδη κυττάρων

- Τα επιθηλιακά κύτταρα (κερατινοκύτταρα)
- Τα μελανοκύτταρα
- Τα κύτταρα του Langerhans
- Τα κύτταρα του Merkel

Τα κερατινοκύτταρα βρίσκονται σε όλη την έκταση της επιδερμίδας ξεκινώντας από τη βασική στιβάδα όπου εμφανίζουν την εντονότερη μιτωτική δραστηριότητα. Περιέχουν ένα μεγάλο πυρήνα, με ένα ή περισσότερα πυρήνια. Το κυτταρόπλασμά τους περιλαμβάνει μιτοχόνδρια, ριβοσώματα και τονοϊνίδια, πολυπεπίδια δηλαδή τα οποία συμμετέχουν στη δημιουργία των δεσμοσωμάτων. Τα δεσμοσώματα αποτελούν συνδέσμους που ενώνουν τα επιδερμικά κύτταρα μεταξύ τους.

Κάθε κερατινοκύτταρο κινείται ανοδικά προκειμένου να φτάσει στην κερατίνη στιβάδα. Κατά την άνοδό τους τα κερατινοκύτταρα υφίστανται σημαντικό αριθμό μεταβολών και τελικά καταλήγουν στην εξωτερική στιβάδα ως απύρνηνα αποπεπλατυσμένα πετάλια. Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 28 ημέρες και ονομάζεται κερατινοποίηση.

Τα μελανοκύτταρα αποτελούν κύτταρα νευρογενούς προέλευσης και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της μελανίνης. Βρίσκονται στη βασική στιβάδα, και φέρουν δενδρίτες, οι οποίοι είναι γεμάτοι από μελανοσώματα (κοκκία τα οποία περιέχουν μελανίνη που προέρχεται από τη διαδικασία της μελανογένεσης). Απαντώνται ανάμεσα στα κύτταρα της βασικής στιβάδας σε αναλογία 1:5.

Ο αριθμός των μελανοκυττάρων δε διαφέρει από φυλή σε φυλή, διαφέρει όμως ο αριθμός και το μέγεθος των μελανοσωμάτων.

Τα μελανοσώματα φαγοκυτταρώνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα, περικλείουν τον πυρήνα των κυττάρων αυτών και τα προφυλάσσουν από την ηλιακή ακτινοβολία.

Στο ανθρώπινο είδος απαντώνται δύο είδη μελανίνης, η ευμελανίνη(καστανή χρωστική) και η φαιομελανίνη(βρίσκεται στις κόκκινες τρίχες).

Η μελανίνη συντίθεται στα μελανοκύτταρα με την καταλυτική δράση του ενζύμου τυροσινάση , που αρχικά μετατρέπει την τυροσίνη σε 3,4-διϋδροξυφαινοϋλαανίνη και στη συνέχεια σε μελανίνη.

Τα κύτταρα του Langerhans(LC) είναι δενδριτικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται πάνω από τη βασική στιβάδα (κυρίως στην ακανθωτή). Έχουν σχήμα αστεροειδές, παράγονται στο μυελό των οστών και μεταφέρονται στο δέρμα με την κυκλοφορία του αίματος. Η κύρια λειτουργία τους είναι η αναγνώριση, δέσμευση, επεξεργασία και παρουσίαση των αλλεργιογόνων στα λεμφοκύτταρα.

Τα κύτταρα του Merkel βρίσκονται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας και κατακλύζουν περιοχές μεγάλης ευαισθησίας. Αποτελούν υποδοχείς μηχανικών ερεθισμάτων και εξυπηρετούν την αισθητική λειτουργία του δέρματος.

Χοριο-επιδερμική ένωση

Η ένωση της επιδερμίδας και του χορίου γίνεται με καταδύσεις της επιδερμίδας στο χόριο και αντίστοιχες αναδύσεις του χορίου, γνωστές ως θηλές. Η βασική μεμβράνη, η οποία διαχωρίζει την επιδερμίδα από το χόριο, αποτελείται από δύο λεπτά πέταλα, το διαυγές και το πυκνό πέταλο. Το διαυγές πέταλο βρίσκεται σε επαφή με τη βασική στιβάδα της επιδερμίδας και το πυκνό βρίσκεται σε επαφή με το χόριο. Το πυκνό πέταλο βρίθεται από ίνες κολλαγόνου, οι οποίες συνδέουν σταθερά την επιδερμίδα με το κυρίως δέρμα.

ΧΟΡΙΟ Ή ΚΥΡΙΩΣ ΔΕΡΜΑ

Το χόριο αποτελεί τη δεύτερη κύρια στιβάδα του δέρματος και παρέχει θρέψη και στήριξη στην επιδερμίδα. Αυτή η στιβάδα είναι πολύ παχύτερη από την επιδερμίδα και χωρίζεται σε δύο υποστιβάδες, τη θηλώδη και τη δικτυωτή. Η θηλώδης βρίσκεται κοντά στη χοριοεπιδερμική συμβολή και η δικτυωτή μεταξύ της θηλώδους και του υποδόριου ιστού.

Στο χόριο βρίσκονται τα εξαρτήματα του δέρματος (ιδρωτοποιοί αδένες, σμηγματογόνοι αδένες, τρίχες και νύχια), τα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, και τα νεύρα. Τα κύτταρα που απαντώνται εκεί είναι είτε αυτόχθονα (αρχέγονα), είτε ετερόχθονα. Ανήκουν στο λεμφικό σύστημα και περιλαμβάνουν τους ινοβλάστες, τα ιστιοκύτταρα, τα σιτευτικά κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.

Οι ινοβλάστες αποτελούν τα κυριότερα αυτόχθονα κύτταρα ενώ είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση των κολλαγόνων ινών, των ελαστικών ινών και της ενδιάμεσης βασικής ουσίας.

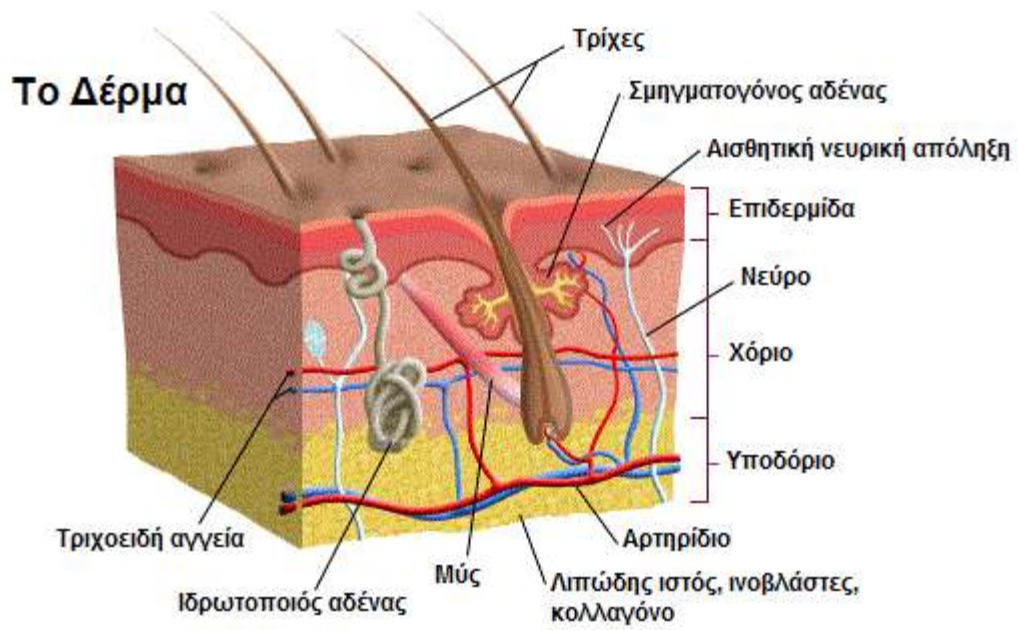
Το κολλαγόνο συνιστά το αφθονότερο συστατικό του χορίου και αντιπροσωπεύει το 90% περίπου του βάρους του. Οι κολλαγόνες ίνες εξασφαλίζουν τη δομική υποστήριξη του δέρματος και οι ελαστικές ίνες την ελαστικότητα του δέρματος. Τόσο οι κολλαγόνες, όσο και οι ελαστικές ίνες παρουσιάζονται παχύτερες και τραχύτερες στο δικτυωτό χόριο, ενώ στο θηλώδες είναι λεπτότερες και λιγότερο πυκνές. Η βασική ουσία του χορίου είναι μια άμορφη, γλυκοπρωτεϊνικής φύσεως ουσία, η οποία περιβάλλει τα κύτταρα, τις ίνες του χορίου, τα αγγεία και τα νεύρα του.

ΥΠΟΔΟΡΙΟΣ ΙΣΤΟΣ Ή ΥΠΟΔΕΡΜΑ

Ο υποδόριος ιστός είναι η τρίτη κύρια στιβάδα του δέρματος η οποία συνδέει το χόριο με τους υποκείμενους ιστούς.

Πρόκειται για μια ελαστική στιβάδα που λειτουργεί ως λιπαποθήκη, παρέχει θερμομόνωση στον ανθρώπινο οργανισμό και βοηθά στην απορρόφηση των κραδασμών, προστατεύοντας τα αιμοφόρα αγγεία και τις νευρικές απολήξεις.

Ο υποδόριος ιστός αποτελείται από δομές συνδετικού ιστού, οι οποίες περιέχουν κολλαγόνες και ελαστικές ίνες και εντός των οποίων καταλείπονται χώροι που ονομάζονται λοβία και πληρούνται από συναθροίσεις λιποκυττάρων. Η ποσότητα του υποδόριου λίπους διαφοροποιείται από άτομο σε άτομο, καθώς σχετίζεται με παράγοντες όπως το φύλο, την ηλικία και την ανατομική θέση. Μεγαλύτερες ποσότητες υποδόριου λίπους απαντώνται σε ενήλικες γυναίκες συγκριτικά με τους ενήλικες άνδρες με εντονότερη εναπόθεση σε περιοχές όπως οι μαστοί, οι γλουτοί και η κοιλιά. Αντίθετα σε περιοχές όπως τα βλέφαρα, τα ώτα, τη ράχη της μύτης και τα χείλη το υποδόριο λίπος είναι ελάχιστο ή απουσιάζει εντελώς.



Εικόνα 2: Ανατομία του δέρματος

<https://gialvalis.gr/%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%AE%CF%83%CE%B5%CE%B9%CF%82-%CE%B4%CE%AD%CF%81%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%BF%CF%82/>

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Οι περιπτώσεις εμφάνισης μελάνωματος του δέρματος μεταξύ του λευκού πληθυσμού αυξάνονται διαρκώς τις τέσσερις τελευταίες δεκαετίες. Το γεγονός αυτό, καθώς και η αιτιολογική συσχέτιση του όγκου με την ηλιακή ακτινοβολία, έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών.

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου διαφοροποιούνται ανάλογα με τη φυλή, τη γεωγραφική περιοχή, το φύλο, την ηλικία, και τη θέση εντόπισης της βλάβης.

Με βάση τα επιδημιολογικά πρότυπα το μελάνωμα αποτελεί έναν από τους ταχύτερα αυξανόμενους σε συχνότητα καρκίνους στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και τη Αυστραλία. Μερικοί συγγραφείς μιλούν για επιδημιολογικό φαινόμενο.

Η ετήσια άνοδος της επίπτωσης του μελάνωματος κυμαίνεται από 3-7% για τους λευκούς πληθυσμούς, που ισοδυναμεί με διπλασιασμό των ποσοστών κάθε 10-20 χρόνια.

Σπάνια μορφή καρκίνου αποτελεί για την ασιατική, κι ακόμη σπανιότερη για τη μαύρη φυλή.

Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παγκοσμίως έχουν καταγραφεί στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, αγγίζοντας έως και τις 60 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως.

Στις ΗΠΑ από το 2003 έως και το 2007 η συχνότητα της νόσου σε λευκά άτομα ήταν 25,4 ανά 100.000 άνδρες και 16,9 ανά 100.000 γυναίκες ετησίως.

Στην Ευρώπη η εμφάνιση μελάνωματος είναι μεγαλύτερη στο Βορρά συγκριτικά με το Νότο, σε αντίθεση με το δείκτη υπεριώδους ακτινοβολίας. Με βάση το σύνολο δεδομένων GLOBOCAN 2008 η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι πιο αυξημένη στη Σουηδία (19,2 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους), ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά απαντώνται στη Ρουμανία (2,8 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους) και την Ελλάδα (2,2 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους).

Η αυξημένη επίπτωση στη Β. Ευρώπη πιθανά οφείλεται στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού (ανοιχτόχρωμο δέρμα, ανοιχτόχρωμα μαλλιά και μάτια), καθώς και στις συμπεριφορές έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία (έντονη διαλείπουσα έκθεση κατά την περίοδο των καλοκαιρινών διακοπών).

Η ανατομική θέση του μελάνωματος ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 55 έτη. Τα μελάνωμα που εμφανίζονται σε μικρότερες ηλικίες είναι πιο συχνά σε γυναίκες, με συνηθέστερη θέση εντόπισης τα άκρα, ενώ τα μελάνωμα που εμφανίζονται σε προχωρημένες ηλικίες αφορούν κυρίως στους άνδρες με κυρίαρχη θέση εντόπισης την κεφαλή και τον τράχηλο.

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Τα τελευταία στοιχεία δείχνουν ότι η αύξηση των επιπτώσεων δεν συνοδεύεται από παρόμοια τάση στα ποσοστά θνητότητας, τα οποία αν και αυξήθηκαν στις δεκαετίες 1970 και 1980, παραμένουν σχεδόν σταθερά από τις αρχές της δεκαετίας του 1990. Στις ΗΠΑ το 2005, η θνησιμότητα ήταν 3,9 ανά 100.000 άνδρες και 1,7 ανά 100.000 γυναίκες.

Στην Ευρώπη η θνησιμότητα ποικίλει από 3,2 ανά 100.000 κατοίκους στη Νορβηγία, σε 1,0 στη Ρουμανία και 0,9 στην Ελλάδα.

Η απόκλιση μεταξύ εμφάνισης μελανώματος και θνητότητας αντανακλά μια βελτιωμένη επιβίωση που πιθανά αποδίδεται στην έγκαιρη διάγνωση, κυρίως λεπτών μελανωμάτων, σε ένα δυνητικά θεραπεύσιμο στάδιο, και στην εξέλιξη των ιατρικών υπηρεσιών.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Κάθε σύστημα σταδιοποίησης δημιουργείται με στόχο τη συλλογή και την ταξινόμηση αξιόπιστων στοιχείων για την πρόγνωση της νόσου, αλλά και την ορθότερη επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Το 1967 ο Clark παρουσίασε ένα σύστημα σταδιοποίησης με βάση το ανατομικό επίπεδο διήθησης της βλάβης. Έτσι, ταξινόμησε το μελάνωμα σε πέντε στάδια:

Επίπεδο I : Ενδοεπιδερμικό μελάνωμα (in situ). Τα άτυπα μελανοκύτταρα περιορίζονται στην επιδερμίδα.

Επίπεδο ii : Τα άτυπα μελανοκύτταρα διηθούν το θηλώδες χόριο αλλά δεν προσεγγίζουν τη δικτυωτή στιβάδα.

Επίπεδο iii : Τα άτυπα μελανοκύτταρα καταλαμβάνουν το θηλώδες χόριο μέχρι το όριο του θηλώδους-δικτυωτού χορίου.

Επίπεδο iv : Τα άτυπα μελανοκύτταρα διηθούν το δικτυωτό χόριο.

Επίπεδο v : Τα άτυπα μελανοκύτταρα επεκτείνονται και στον υποδόριο ιστό.

Το 1970, ο Breslow διατύπωσε τη θεωρία ότι το πάχος της πρωτοπαθούς εστίας αποτελεί σημαντικό προγνωστικό στοιχείο για τη μελλοντική εξέλιξη της νόσου. Η σταδιοποίηση με βάση το πάχος κατά Breslow γίνεται μετρώντας από την κορυφή της βλάβης ως το βαθύτερα εντοπισμένο κύτταρο του μελανώματος και είναι η εξής:

- I. Πάχος $\leq 1,0\text{mm}$
- II. Πάχος 1,01-2,0mm
- III. Πάχος 2,01-4,0mm
- IV. Πάχος $> 4,0\text{mm}$

Έχει παρατηρηθεί ότι η αύξηση του πάχους της βλάβης συνεπάγεται την αύξηση των πιθανοτήτων τοπικών υποτροπών, αλλά και λεμφογενών και αιματογενών μεταστάσεων.

Το 2002, ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης προτάθηκε από την Επιτροπή Σταδιοποίησης του Μελανώματος της American Joint Committee on Cancer (AJCC). Σύμφωνα με την AJCC κρίθηκε απαραίτητη η ενσωμάτωση του πάχους της βλάβης, της παρουσίας εξέλκωσης και του βαθμού μτώσεων, καθώς και της εκτίμησης της κατάστασης των επιχωρίων λεμφαδένων ως αναπόσπαστο τμήμα της σταδιοποίησης της νόσου.

Η τελευταία ταξινόμηση του 2009, η οποία ισχύει σήμερα, συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα:

TNM ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ AJCC

Tumor (T) ταξινόμηση – πάχος της βλάβης	
TX	Το μελάνωμα δεν δύναται να εκτιμηθεί (βιοψία κατ' εφραπτομένη, υποχώρηση πρωτοπαθούς βλάβης)
T0	Δεν υπάρχουν ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου
Tis	Μελάνωμα in situ (ενδοεπιδερμικό)
I	Μελάνωμα πάχους $\leq 1.0\text{mm}$ a: χωρίς εξέλκωση και < 1 μτώση / mm^2 b: με εξέλκωση ή > 1 μτώσεις / mm^2
T2	1.01-2.0mm a: χωρίς εξέλκωση b: με εξέλκωση
T3	2.01-4.0mm a: χωρίς εξέλκωση b: με εξέλκωση
T4	$> 4.0\text{mm}$ a: χωρίς εξέλκωση b: με εξέλκωση
Node (N) ταξινόμηση – Λεμφαδένες	
NX	Αδύνατη εκτίμηση (προηγούμενη λεμφαδενεκτομή για άλλο λόγο)
N0	Χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
N1	Ένας λεμφαδένας θετικός a: μικρομεταστάσεις * (κλινικά αφανείς) b: μακρομεταστάσεις * (κλινικά εμφανείς)
N2	2-3 λεμφαδένες θετικοί a: μικρομεταστάσεις (κλινικά αφανείς) b: μακρομεταστάσεις (κλινικά εμφανείς) c: in-transit μετάσταση / δορυφόρος (-οι) εστίες χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
N3	≥ 4 θετικοί λεμφαδένες ή τακέντες λεμφαδένες ή in-transit μετάσταση (-εις) / δορυφόρος (-οι) εστίες και λεμφαδενικές μεταστάσεις
Metastasis (M) ταξινόμηση – Μετάσταση	
M0	Χωρίς στοιχεία μεταστατικής νόσου
M1a	Μεταστάσεις σε απομακρυσμένο δέρμα, υποδόριο ή λεμφαδένα με φυσιολογική LDH
M1b	Πνευμονικές μεταστάσεις, φυσιολογική LDH
M1c	Μεταστάσεις στα λοιπά σπλάγχνα με φυσιολογική LDH Κάθε απομακρυσμένη μετάσταση με αυξημένη LDH

Στάδια

I	T1, T2	N0	M0	II	T3, T4,	N0	M0
III	T3, T4,	N0	M0	IV	T3, T4,	N0	M1

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση Μελανώματος κατά AJCC

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Πρωταρχικό ρόλο για την πρόγνωση του μελανώματος κατέχουν παράγοντες όπως η παρουσία ή όχι εξέλκωσης, η μιτωτική δραστηριότητα, η ανατομική θέση εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας, η ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων και το φύλο.

Εξέλκωση: Έχει παρατηρηθεί πως η εξέλκωση σχετίζεται με το πάχος του μελανώματος, καθώς βλάβες με αυξημένο πάχος παρουσιάζουν συχνότερα εξέλκωση απ' ό,τι οι λεπτότερες βλάβες. Τα μελανώματα που συνοδεύονται από εξέλκωση εμφανίζουν επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά και ως εκ τούτου δυσμενέστερη πρόγνωση με μειωμένη επιβίωση.

Μιτωτική δραστηριότητα: Ως μιτωτική δραστηριότητα καταγράφεται ο αριθμός των μιτώσεων ανά τετραγωνικό εκατοστό. Η αύξηση της τιμής του συνοδεύεται από επιδείνωση της νόσου και χαμηλότερη επιβίωση.

Ανατομική θέση της πρωτοπαθούς εστίας: Σύμφωνα με τις συνολικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την ιδιαιτερότητα της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου με βάση την ανατομική θέση εμφάνισής του, προκύπτουν τα ακόλουθα:

- Ασθενείς με μελανώματα που εντοπίζονται στους βλεννογόνους έχουν πολύ κακή πρόγνωση, καθώς η συμπεριφορά της νόσου σ' αυτές τις περιοχές είναι ιδιαίτερα επιθετική.
- Ασθενείς που εμφανίζουν μελάνωμα στα άκρα (εκτός της άκρας χείρας και του άκρου ποδός) έχουν καλύτερη πρόγνωση απ' αυτούς που εμφανίζουν μελάνωμα στην κεφαλή, τον τράχηλο ή τη ράχη.
- Τα μελανώματα της άκρας χείρας και του άκρου ποδός είναι σημαντικά επιθετικότερα.

Η δεκαετής επιβίωση με βάση την ανατομική θέση είναι η εξής:

- Άκρο πόδι: 40%
- Ράχη: 60%
- Κεφαλή και τράχηλος: 69%
- Κνήμη: 86%

Επιχώριοι λεμφαδένες: Ιδιαίτερη προγνωστική αξία κατέχει ο αριθμός των διηθημένων επιχωρίων λεμφαδένων. Έτσι, η πενταετής επιβίωση των ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις ταξινομείται ως εξής:

- λεμφαδένας: 48%
- 2-4 λεμφαδένες: 36%
- >4 λεμφαδένες: 21%

Φύλο: Αρκετές μελέτες καταγράφουν ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με τους άνδρες. Αυτή η διαφορά οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες εμφανίζουν μελανώματα λεπτού πάχους, τα οποία σπανίως εξελκύνονται, με συνηθέστερη θέση εντόπισης τα άκρα (73%) που έχουν πιο ευνοϊκή πορεία.

Αντίθετα οι άνδρες, τείνουν να παρουσιάζουν παχύτερα μελανώματα, συνήθως στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου και πιο συχνά οζιδιακού τύπου, χαρακτηριστικά δηλαδή που καθιστούν σημαντικά χειρότερη την πρόγνωση της νόσου με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τις γυναίκες.

ΓΕΝΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ

Τα κυριότερα ενδεικτικά στοιχεία για την κακοήθη εξαλλαγή μιας προϋπάρχουσας μελαγχρωματικής βλάβης υποδηλώνονται με τα πέντε πρώτα γράμματα του λατινικού αλφάβητου:

A –(asymmetry) η ασυμμετρία του σχήματος.

B –(border) τα ασαφή όρια της μελαγχρωματικής βλάβης.

C-(color) η αλλαγή του χρώματος και η ποικιλοχρωμία.

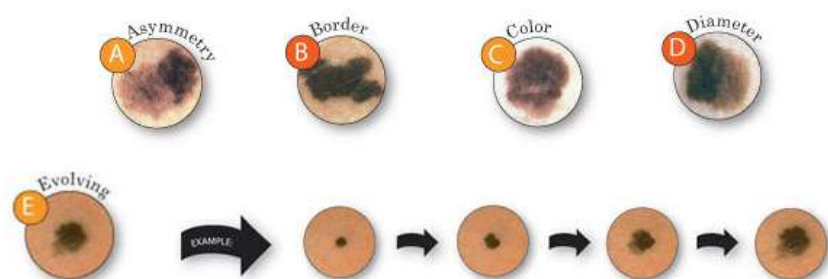
D-(diameter) η αύξηση της διαμέτρου της μελαγχρωματικής βλάβης άνω των 6mm.

E-(evolution) η αξιολόγηση της εξέλιξης της μελαγχρωματικής βλάβης ως προς τις αλλαγές στη μορφολογία της ή η εμφάνιση συμπτωμάτων όπως πόνος, κνησμός, αιμορραγία.

Τα κλινικά γνωρίσματα αυτά, αν και είναι σημαντικά για τη διάγνωση του μελανώματος, δεν επαρκούν διαγνωστικά, καθώς, σε αρκετές περιπτώσεις κοινά χαρακτηριστικά διαθέτουν και καλοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες, όπως οι δυσπλαστικοί σπίλοι.

Σε άλλες περιπτώσεις πάλι, όπως στα οζώδη μελανώματα, οι βλάβες είναι συμμετρικές με σαφή όρια και ομοιογενές σχήμα. Ωστόσο εξελίσσονται ταχέως, αλλάζουν σχήμα, αυξάνουν σε μέγεθος και συχνά εξελκύνονται και αιμορραγούν.

Detecting The ABCDEs Of Melanoma



SOURCE: THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY

Εικόνα 3: Διαγνωστικά Σημεία Μελανώματος

(https://www.researchgate.net/figure/ABCDEs-of-Melanoma_fig1_321412142)

ΚΛΙΝΙΚΟΪΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Η βιολογική ανάπτυξη ενός μελάνωματος κατηγοριοποιείται σε κάθετη (vertical growth phase), οριζόντια ή ακτινωτή (radial growth phase) ή οριζόντια και κάθετη.

Οριζόντια ή ακτινωτή φάση ανάπτυξης: Αυτή η φάση ανάπτυξης είναι ενδοεπιδερμική (in situ) ή διηθητική. Κλινικά, τα καρκινικά κύτταρα σχηματίζουν μια μελαγχρωματική κηλίδα ή πλάκα, η οποία εξαπλώνεται κατά μήκος της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας ή μπορεί να διηθεί και το θηλώδες χόριο.

Κάθετη φάση ανάπτυξης: Η φάση αυτή είναι πάντοτε διηθητική και έχει επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά. Κλινικά, εμφανίζεται με τη μορφή οζιδίου, στο οποίο τα καρκινικά κύτταρα επεκτείνονται με κάθετη φορά, διηθώντας τα βαθύτερα στρώματα του δέρματος. Η διήθηση αυτή αυξάνει την πιθανότητα μεταστάσεων του όγκου μέσω της αιματικής και λεμφικής οδού.

Υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι μελάνωματος. Το επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα, το οζώδες μελάνωμα, το μελάνωμα επί κακοήθους φακής και το μελάνωμα των άκρων. Κάθε τύπος παρουσιάζει ιδιαίτερα επιδημιολογικά, κλινικά, ιστολογικά χαρακτηριστικά και πιθανώς διαφορετική συσχέτιση με την ηλικιακή έκθεση.

ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΩΣ ΕΠΕΚΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ (SUPERFICIAL SPREADING MELANOMA, SSM)

Είναι ο συχνότερος τύπος μελάνωματος στην καυκάσια φυλή και αντιπροσωπεύει το 70% του συνόλου των μελανωμάτων. Εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας 30-50 ετών, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα.

Το επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα αναπτύσσεται οριζόντια και χαρακτηρίζεται από την παρουσία άτυπων μελανοκυττάρων με επιθηλιόμορφη εμφάνιση που καταλαμβάνουν όλα τα επίπεδα της επιδερμίδας (παζετοειδής διασπορά μελανοκυττάρων).

Κλινικά παρουσιάζεται ως μελαγχρωματική κηλίδα διαμέτρου άνω των 0,5cm, με ανώμαλη παρυφή, ασαφή όρια, ποικιλοχρωμία (καφέ, μαύρο, μπλε, κόκκινο, γκριζωπό), που εξελίσσεται σε πλάκα επί της οποίας μπορεί να αναπτυχθούν βλατίδες ή οζίδια. Η εξέλιξη αυτή σηματοδοτεί την κάθετη ανάπτυξη του όγκου. Επίσης, συμβαίνει σημαντική υποχώρηση της βλάβης στο κέντρο, με ανάπτυξη ουλώδους ατροφίας και επέκταση περιφερικά, με τη δημιουργία μεμονωμένων τμημάτων και τόξων. Εντοπίζεται σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος, αν και τις συχνότερες θέσεις προσβολής του SSM αποτελούν η ράχη των ανδρών και οι κνήμες των γυναικών.



Εικόνα 4: Επιφανειακώς Επεκτεινόμενο Μελάνωμα
(<http://www.dermis.net/dermisroot/en/17746/image.htm>)

ΟΖΩΔΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ (NODULAR MELANOMA, NM)

Το οζώδες μελάνωμα αποτελεί το 10-15% των μελανωμάτων, εμφανίζεται κυρίως σε άτομα που διανύουν την 5^η δεκαετία της ζωής τους και συνηθέστερα στο ανδρικό φύλο. Εντοπίζεται σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος, με συχνότερη θέση εντόπισης την κεφαλή, τον κορμό και τον τράχηλο.

Το οζώδες μελάνωμα εμφανίζει εξαρχής την κάθετη φάση ανάπτυξης, χωρίς να προηγηθεί οριζόντια φάση ή σε κάποιες περιπτώσεις, ύστερα από πολύ σύντομη οριζόντια εξάπλωση. Αυτό το γεγονός δυσχεραίνει τη διάγνωση του όγκου στα αρχικά στάδια, γι' αυτό και το NM αποτελεί τον πιο επιθετικό τύπο μελανώματος με τη δυσμενέστερη πρόγνωση.

Κλινικά παρουσιάζεται ως καστανό, βαθύ κυανό ή μαύρο συμμετρικό οζίδιο με σαφώς περιγεγραμμένα όρια, που όμως αυξάνει ταχέως σε μέγεθος και συχνά εξελκώνεται και αιμορραγεί. Σε ένα ποσοστό 5% το NM παρουσιάζεται ως αμελανωτικό μελάνωμα, έχοντας τη μορφή ενός ερυθρού ή άχρωμου οζιδίου.

Ιστολογικά, το οζώδες μελάνωμα αποτελείται από άτυπα μελανοκύτταρα με μεγάλο ανώμαλο πυρήνα και μεγάλο ηωσινόφιλο πυρήνιο. Τα μελανοκύτταρα καταλαμβάνουν το δερμοεπιδερμικό όριο και διηθούν τόσο την επιδερμίδα προς τα πάνω όσο και το υποκείμενο χόριο.



Εικόνα 5: Οζώδες Μελάνωμα
(<http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/nodular-melanoma>)

ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΕΠΙ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΦΑΚΗΣ (LENTIGO MALIGNA MELANOMA, LMM)

Αποτελεί το 15% του συνόλου των μελανωμάτων. Αυτός ο τύπος μελανώματος έχει βραδεία ανάπτυξη και εντοπίζεται σε χρονίως φωτοεκτεθειμένες περιοχές ηλικιωμένων ατόμων (κυρίως στο πρόσωπο και τον τράχηλο και σπανίως στα άκρα). Σε ένα ποσοστό 5-10% το LMM εξελίσσεται σε διηθητικό μελάνωμα.

Κλινικά παρουσιάζεται ως καστανόμαυρη κηλίδα με ανώμαλα όρια πάνω στην οποία αναπτύσσεται οζίδιο (έναρξη κάθετης φάσης ανάπτυξης). Χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των μελανοκυττάρων στο συνδεσμικό όριο και από παρουσία βαριάς ηλιακής ελάστωσης.



Εικόνα 6: Μελάνωμα Αναπτυσσόμενο Επί Κακοήθους Φακής
(<https://www.skinerrors.com/tag/lentigo-maligna-melanoma>)

ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΤΥΠΟΥ ΕΦΗΛΙΔΑΣ (ACRAL LENTIGINOUS MELANOMA, ALM)

Αποτελεί τον πιο κοινό τύπο μελανώματος στη μαύρη (έως 70%) και την κίτρινη (45%) φυλή ενώ είναι σπάνιο στη λευκή φυλή (5-10%). Παρατηρείται κυρίως στις παλάμες και τα πέλματα. Εμφανίζεται ως καστανόμαυρη κηλίδα, με ασαφή όρια πάνω στην οποία μπορεί να αναπτυχθεί οζίδιο, που συνήθως εξελκώνεται.

Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από την παρουσία άτυπων μελανοκυττάρων στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας, τα οποία συχνά διηθούν το υποκείμενο χόριο.



Εικόνα 7: Μελάνωμα των Άκρων τύπου Εφηλίδας
(<http://www.footfiles.com/subject/acral-lentiginous-melanoma>)

ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΣΠΙΛΟΙ

Προειδοποιητικές βλάβες κακοήθους μελανώματος

Η κατάταξη και το ιστορικό των προειδοποιητικών βλαβών του μελανώματος υπήρξαν δύο από τους πιο επίμαχους τομείς των τελευταίων δεκαετιών. Περίπου το 30-40% των όγκων εξελίσσονται σε έδαφος προϋπάρχοντος μελαγχρωματικού σπίλου, ενώ οι υπόλοιποι παρουσιάζονται de novo, χωρίς την παρουσία πρόδρομης βλάβης.

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΣΠΙΛΟΙ

Οι συγγενείς σπίλοι είναι παρόντες κατά τη γέννηση ή εμφανίζονται μέσα στα δύο πρώτα χρόνια ζωής των νηπίων. Το 1-6% του γενικού πληθυσμού παρουσιάζουν συγγενείς σπίλους. Με βάση το μέγεθος χωρίζονται σε:

- Μικρούς : Διαμέτρου $\leq 1,5\text{cm}$ με συχνότητα εμφάνισης 1:100 γεννήσεις
- Μεσαίους: Διαμέτρου 1,6-19,9cm με συχνότητα εμφάνισης 1:1000 γεννήσεις
- Μεγάλους: Διαμέτρου $\geq 20\text{cm}$ με συχνότητα εμφάνισης 1:20.000 γεννήσεις

- Γιγάντιους (ΓΣΣ): Διαμέτρου >40-60cm με συχνότητα εμφάνισης 1:500.000 γεννήσεις.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά

- Οι κυτταρικοί σπίλοι συχνά διευρύνονται στο κατώτερο τμήμα του χορίου και τον υποδόριο λιπώδη ιστό.
- Οι κυτταρικοί σπίλοι απαντώνται μεταξύ των κολλαγόνων ινών του δικτυωτού χορίου.
- Επεκτείνονται γύρω από τα νεύρα, τα αγγεία και τα εξαρτήματα του δέρματος (κυρίως στους ενδοκρινείς αδένες).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος στους συγγενείς σπίλους σχετίζεται με το μέγεθος της βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος στους μικρούς και μεσαίους σπίλους εκτιμάται στο 1% των περιπτώσεων, ενώ για τους γιγάντιους σπίλους η συχνότητα ανέρχεται στο 5%.

ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΣΠΙΛΟΙ

Οι επίκτητοι σπίλοι εμφανίζονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της ζωής με αυξημένη συχνότητα μετά την εφηβεία.

Οι κοινοί σπίλοι αποτελούν καλοήθεις «σχηματισμούς» από σπιλοκύτταρα και μελανοκύτταρα και με βάση τη Διεθνή Ένωση για την έρευνα στον καρκίνο (IARC) παρουσιάζονται ως «καφέ ή μαύρες μελαγχρωματικές κηλίδες ή βλατίδες, σαφώς αφοριζόμενες και σκουρότερες στο χρώμα από το περιβάλλον δέρμα, χωρίς να έχουν τα χαρακτηριστικά των εφηλίδων, των ηλιακών φακών, των σμηγματορροϊκών μυρμηκιών και των café-au-lait κηλίδων».

Οι δυσπλαστικοί (άτυποι) σπίλοι είναι επίκτητοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι, οι οποίοι εμφανίζουν κοινά κλινικά στοιχεία με το μελάνωμα. Μορφολογικά, ένας άτυπος σπίλος χαρακτηρίζεται από χρωματική ανομοιογένεια, ασυμμετρία, ασαφή όρια. Έχει διάμετρο μεγαλύτερη των 5mm και συχνά περιβάλλεται από ερυθρηματώδη άλω.

Η πλειονότητα των παρατηρητικών μελετών έχει δείξει ότι ο υψηλός αριθμός κοινών σπίλων(>100) καθώς και η κλινική ατυπία των σπίλων αποτελούν υπόβαθρο αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση μελανώματος.

ΣΠΙΛΟΙ SPITZ

Οι σπίλοι Spitz είναι μελανοκυτταρικοί σπίλοι που αποτελούνται από επιθηλιοειδή, ατρακτοειδή μελανοκύτταρα τα οποία διατάσσονται σε φωλεές. Εμφανίζονται συνήθως στην παιδική ηλικία, είναι όμως πιθανό να παρουσιαστούν και σε οποιαδήποτε άλλη περίοδο της ζωής του ατόμου.

Η συχνότερη θέση εντόπισης τους είναι η ράχη και η κεφαλή.

Οι σπίλοι Spitz κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τα ιστοπαθολογικά τους στοιχεία ή το βαθμό ατυπίας τους σε κλασικούς, άτυπους, μελαγχρωματικούς σπίλους Reed και μικτούς μελαγχρωματικούς Reed σπίλους.

Η κλινική εικόνα ενός κλασικού σπίλου Spitz περιγράφεται ως μια ροδόχρη, κυκλική βλατίδα ή οζίδιο. Ένα μικρό ποσοστό (περίπου 10%) αυτών των σπίλων παρουσιάζουν μελάγχρωση ή άτυπα χαρακτηριστικά. Ειδική κατηγορία αποτελούν οι μαύρες επίπεδες μελαγχρωματικές βλάβες, οι ονομαζόμενοι σπίλοι του Reed, οι οποίοι θεωρούνται υπότυπος των μελαγχρωματικών σπίλων Spitz.

Η κλινική διαφορική διάγνωση των σπίλων Spitz από το μελάνωμα καθίσταται δύσκολη, δεδομένου ότι παρουσιάζουν αρκετά κοινά μορφολογικά στοιχεία. Συνεπώς, κάθε βλάβη που φέρει χαρακτηριστικά σπίλου Spitz θα πρέπει να εξαιρείται και να εξετάζεται ιστολογικά.

ΚΥΑΝΟΙ ΣΠΙΛΟΙ

Οι κυανοί σπίλοι είναι επίκτητοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι με βασικό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό τον πολλαπλασιασμό βαθυχρωματικών μελανοκυττάρων στη δικτυωτή στιβάδα του χορίου.

Εμφανίζονται συνήθως στην παιδική ή εφηβική ηλικία και αποτελούν καλοήθεις βλάβες με κυανό ή κυανόμαυρο χρώμα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, που οι κυανοί σπίλοι μοιάζουν με μελανώματα (blue nevus like melanomas) και δεν πληρούν ξεκάθαρα κριτήρια καλοήθειας, συνιστάται να αφαιρούνται και να εξετάζονται ιστολογικά.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Η ανάπτυξη του μελανώματος σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με ιδιοσυστασιακούς ή φαινοτυπικούς παράγοντες. Αυτή η αλληλεπίδραση επηρεάζει τόσο την εμφάνιση του μελανώματος, όσο και τα κλινικά χαρακτηριστικά, αλλά και τα διάφορα μοριακά μονοπάτια μέσω των οποίων αναπτύσσεται ο όγκος.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Η έκθεση του ανθρώπινου δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία αναγνωρίζεται σήμερα ως ο κυρίαρχος εξωγενής παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση μελανώματος.

Πλήθος επιδημιολογικών και πειραματικών μελετών υποστηρίζουν την καρκινογενετική επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας στα κύτταρα του δέρματος.

Η επίδραση αυτή ασκείται μέσω έμμεσων και άμεσων κυτταρικών μηχανισμών που αφορούν στην διαταραχή της μεταβίβασης σήματος από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα, τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου με κυτταροτοξική δράση, καθώς και τις γονιδιακές μεταλλάξεις με το σχηματισμό σύμπλοκων χημικών ενώσεων σε θέσεις διπυριμιδινών, που ονομάζονται φωτοπροϊόντα.

Τα κυριότερα φωτοπροϊόντα που προκύπτουν υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας είναι τα διμερή κυκλοβουτανίου (85%) και οι ενώσεις 6-4 πυριμιδίνης-πυριμιδόνης (10-30%).

Τα φωτοπροϊόντα διαθέτουν την ικανότητα να μεταβάλλουν τη δομή και τη διάταξη του μορίου του DNA, με αποτέλεσμα το ένζυμο της DNA-πολυμεράσης να τοποθετεί λανθασμένα νουκλεοτίδια στη νέα θυγατρική αλυσίδα κατά τη φάση του διπλασιασμού του DNA (φάση S του κυτταρικού κύκλου), καθώς δεν δύναται να αποκωδικοποιήσει τις τροποποιημένες βάσεις της μητρικής αλύσου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό κυρίως σημειακών μεταλλάξεων.

Αυτές οι μεταλλάξεις διακρίνονται από την αντικατάσταση των βάσεων κυτοσίνης από νουκλεοτίδια θυμίνης και αφορούν είτε μονές (C→T), είτε διπλές αντικαταστάσεις (CC→TT) όταν πρόκειται για διαδοχικές βάσεις κυτοσίνης. Οι διπλές μεταλλάξεις (CC→TT) αποτελούν βασικό γνώρισμα της υπεριώδους ακτινοβολίας και κυρίως της UVB (290-320nm).

Η UVA ακτινοβολία έχει 10.000 μικρότερη μεταλλαξιογόνο δράση και τα φωτοπροϊόντα που προκύπτουν υπό την επίδρασή της είναι πιθανά διαφορετικά από αυτά της UVB. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι σε UVA-ακτινοβολημένο DNA παρατηρούνται μεταλλάξεις που χαρακτηρίζονται από την αντικατάσταση νουκλεοτιδίων θυμίνης από γουανίνη (T→G). Οι μεταλλάξεις αυτές (T→G, TT→GG) έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανά μοριακά αποτυπώματα της UVA-ακτινοβολίας (320-400 nm) πάνω στο γενετικό υλικό.

Ωστόσο, διμερή θυμίνης έχουν ανιχνευτεί σε ακτινοβολημένα κύτταρα με UVA, αλλά σε μειωμένα επίπεδα.

Οι Young et al (1998) ύστερα από ακτινοβολία της επιδερμίδας με διαφορετικά μήκη κύματος υπεριώδους ακτινοβολίας παρατήρησαν ότι η μεγαλύτερη παραγόμενη ποσότητα φωτοπροϊόντων σημειώνεται στα μήκη κύματος 295-300nm (UVB-ακτινοβολία), δηλαδή στα ίδια μήκη κύματος που ευθύνονται για την πρόκληση ηλιακού ερυθήματος. Η ταύτιση αυτή οδήγησε στην ισχυρή ένδειξη ότι το DNA αποτελεί το χρωμοφόρο μόριο του δέρματος για το ηλιακό ερύθημα.

Κατά προέκταση, η συσχέτιση του ερυθήματος με το σχηματισμό των φωτοπροϊόντων με άμεση μεταλλαξιγόνο επίδραση στο κυτταρικό DNA, πιθανά να ερμηνεύει την ισχυρή επιδημιολογική σχέση μεταξύ του ερυθήματος και της καρκινογένεσης.

Η μεταλλαξιγόνος δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας δύναται να προληφθεί με τη λειτουργία εξειδικευμένων ενζυμικών μηχανισμών επιδιόρθωσης βλαβών του κυτταρικού DNA. Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης αναγνωρίζουν και αποσπούν τα τμήματα του DNA που εμπεριέχουν φωτοπροϊόντα αποκαθιστώντας τη σωστή αλληλουχία των νουκλεοτιδίων. Ωστόσο, η επαναλαμβανόμενη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, που προσομοιάζει με την ανθρώπινη συμπεριφορά, μπορεί να οδηγήσει σε βαθμιαία έκπτωση των μηχανισμών αποκατάστασης επιτρέποντας τη συσσώρευση μεταλλάξεων στο κυτταρικό DNA και ενισχύοντας την προδιάθεση της εκδήλωσης του δερματικού μελανώματος.

Φωτοκαρκινογένεση

Όπως ισχύει σε κάθε μορφή καρκίνου, έτσι και στο μελάνωμα, οι μεταλλάξεις που προκαλούνται στο κυτταρικό DNA από την υπεριώδη ακτινοβολία με το σχηματισμό φωτοπροϊόντων, δύναται να οδηγήσουν στην ανάπτυξη όγκου ύστερα από πολύπλοκες και πολυετείς διαδικασίες.

Σε καρκινογένεση οδηγούν οι μεταλλάξεις αυτές οι οποίες συμβαίνουν σε κύρια ρυθμιστικά γονίδια, όπως τα πρωτοογκονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, εκ των οποίων τα πρώτα κατέχουν διεγερτικό ρόλο στην κυτταρική διαίρεση και τα δεύτερα κατασταλτικό.

Η μετατροπή πρωτοογκονιδίων σε ογκογονίδια επιφέρει μη ελεγχόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ομοίως οι μεταλλάξεις των ογκοκατασταλτικών γονιδίων συνεπάγονται την αναίρεση της ανασταλτικής τους δράσης και την προώθηση του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

Μοριακή ετερογένεια του μελανώματος

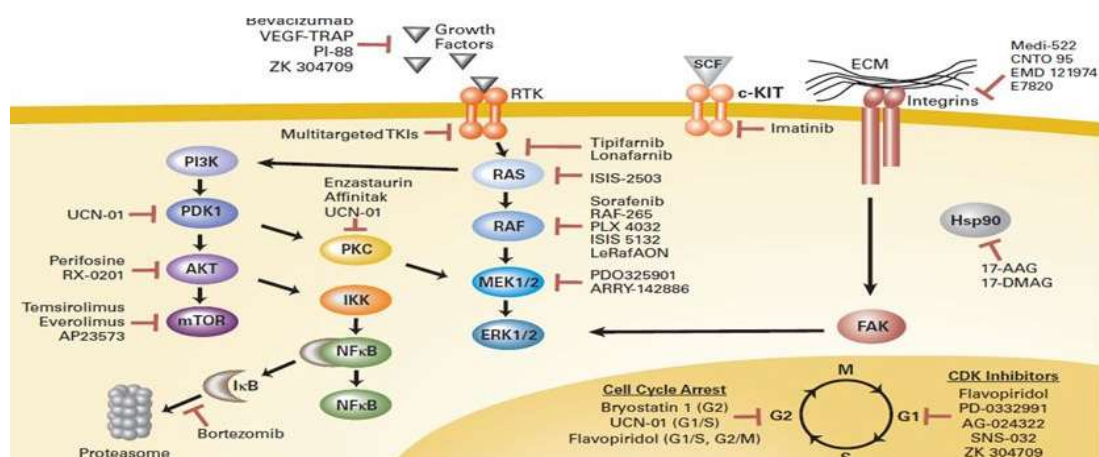
Μοριακές μελέτες δείχνουν ότι το μελάνωμα είναι μια ετερογενής ασθένεια που περιλαμβάνει διάφορους βιολογικούς υπότυπους, ανάλογα με την εντόπιση και τον τύπο της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Την κυριότερη γενεσιουργό οδό του μελανώματος αποτελεί η διαταραχή του RAS - RAF - MEK - ERK μονοπατιού που προκύπτει ύστερα από μεταλλάξεις των ογκογονιδίων BRAF, NRAS, ή C-KIT.

Μελανώματα τα οποία εντοπίζονται σε ανατομικές θέσεις διαλείπουσας έκθεσης στον ήλιο ή σε ασθενείς με υψηλή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία στα αρχικά στάδια της ζωής τους φέρουν συχνά μεταλλάξεις του BRAF ογκογονιδίου (ανιχνεύονται περίπου στο 50% των μελανωμάτων).

Μελανώματα εντοπιζόμενα στα άκρα και τους βλεννογόνους, αλλά και μελανώματα που συνδέονται με χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, φέρουν μεταλλάξεις του C-KIT ογκογονιδίου, ενώ παρατηρείται μείωση των BRAF μεταλλάξεων.

Τέλος, μελανώματα κεφαλής και τραχήλου που επίσης συνδέονται με το πρότυπο της χρόνιας σωρευτικής έκθεσης συσχετίζονται με μεταλλάξεις του NRAS ογκογονιδίου.

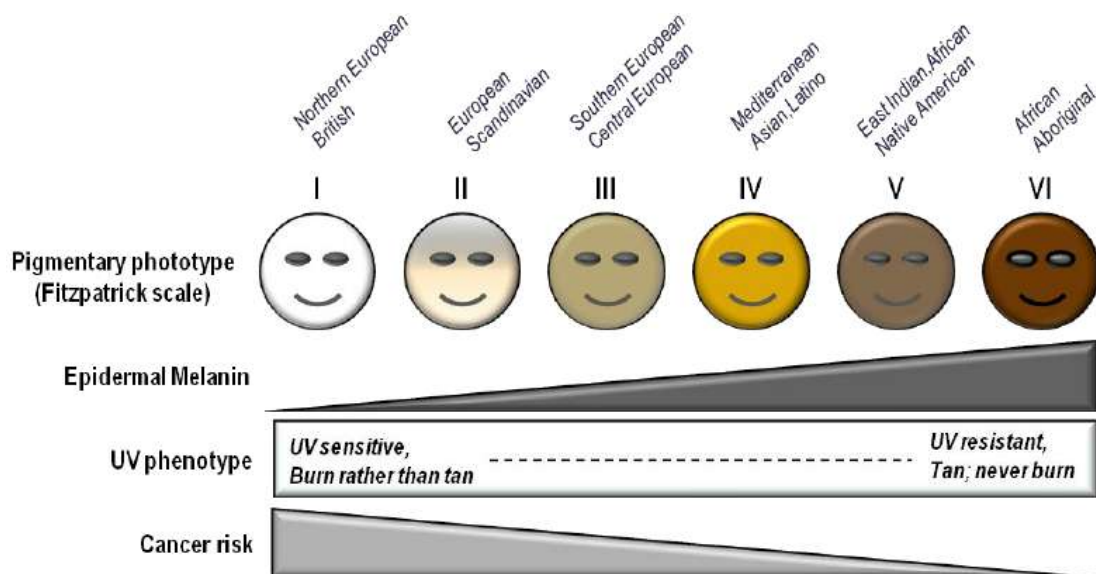


Εικόνα 8: Μεταλλάξεις Μελανώματος
<http://slideplayer.gr/slide/2766043/>

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα χαρακτηριστικά χρωματισμού αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη μελανώματος. Αυξημένο κίνδυνο φέρουν τα άτομα με ανοιχτό φωτότυπο δέρματος (φωτότυπος κατά Fitzpatrick I ή II) και φακίδες, που «μαυρίζουν» δύσκολα ενώ «καίγονται» εύκολα στον ήλιο.

Όσον αφορά στο χρώμα των μαλλιών και των ματιών, μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου παρουσιάζουν τα άτομα με κόκκινα ή ξανθά μαλλιά και πράσινα, μπλέ, ή ανοιχτόχρωμα καστανά μάτια.



Εικόνα 9: Η κλίμακα Fitzpatrick
(https://en.wikipedia.org/wiki/Fitzpatrick_scale)

ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΚΟΙΝΟΙ Η ΑΤΥΠΟΙ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΣΠΙΛΟΙ

Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σχετίζεται τόσο με τον αριθμό των κοινών σπύλων όσο και με την κλινική ατυπία των σπύλων.

Άτομα με περισσότερους των 100 κοινών σπύλων φέρουν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος συγκριτικά με αυτά με χαμηλό αριθμό σπύλων (< 15). Επίσης, άτομα που φέρουν στο σώμα τους άνω των 5 άτυπων σπύλων, έχουν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος από αυτά που δεν παρουσιάζουν άτυπους σπύλους.

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού, λέμφωμα non-Hodgkin, καρκίνο του νεφρού, του θυρεοειδούς και του προστάτη φέρουν έως και δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος, με τη σχέση αυτή να είναι πιθανά αμφίδρομη. Ο κίνδυνος

τριπλασιάζεται σε περιπτώσεις ακανθοκυτταρικών ή βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων του δέρματος.

Έχει αναφερθεί επίσης, εξαπλάσια αύξηση του κινδύνου μεταγενέστερης κακοήθειας σε άτομα που έχουν νοσήσει από καρκίνο κατά την παιδική ηλικία και ειδικά στην περίπτωση που έλαβαν ακτινοθεραπεία.

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Περίπου 5-10% των δερματικών μελανωμάτων εμφανίζονται σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό μελανώματος. Σημαντικό ποσοστό οικογενειακής νόσου (30-40% των περιπτώσεων) εξηγείται με κληρονομικές μεταλλάξεις δύο γονιδίων, των CDKN2A και CDK4, που κατέχουν κείριο ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου. Η διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων σε αυτά τα γονίδια είναι μεταβλητή, και τροποποιείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ηλιακή ακτινοβολία. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σε φορείς μεταλλάξης ποικίλει μεταξύ των πληθυσμών και εμφανίζεται αυξημένος σε γεωγραφικές περιοχές με έντονη ηλιοφάνεια.

ΤΕΧΝΗΤΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (solarium)

Τα τελευταία 20 χρόνια το μαύρισμα εσωτερικού χώρου είναι ιδιαίτερα δημοφιλές στους λευκούς πληθυσμούς, παρά τις συστάσεις διεθνών και εθνικών οργανισμών.

Στις ΗΠΑ, πάνω από 1 εκατομμύριο άτομα, κυρίως γυναίκες ηλικίας 16-45 ετών, χρησιμοποιούν σε ημερήσια βάση τεχνητές πηγές μαυρίσματος, ενώ στη Β. Ευρώπη πάνω από το 60% των γυναικών και το 50% των ανδρών ηλικίας 18-50 ετών, έχουν κάνει χρήση συσκευών solarium τουλάχιστον μία φορά.

Η υπεριώδης ακτινοβολία των τεχνητών πηγών μαυρίσματος χαρακτηρίστηκε το 2009 από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (IARC, WHO) ως «καρκινογενής για τον άνθρωπο» και ταξινομήθηκε στην κατηγορία I (κατηγορία του υψηλότερου κινδύνου καρκινογένεσης), δηλαδή στην ίδια κατηγορία που εμπεριέχονται το κάπνισμα, ο αμίαντος και οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

Η πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος εκτιμάται πως είναι κατά 16-25% υψηλότερη σε άτομα που κάνουν χρήση τεχνητών πηγών μαυρίσματος, ανεξαρτήτου ηλικίας, και κατά 59% σε άτομα που ξεκίνησαν συνεδρίες solarium σε ηλικία μικρότερη των 35 ετών με τον κίνδυνο να αυξάνεται, όσο πυκνώνει η συχνότητα των συνεδριών μαυρίσματος.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος παρουσιάζεται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ύστερα από μεταμόσχευση οργάνου ή σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV και πάσχουν από AIDS.

Οι ασθενείς αυτοί φέρουν υπερδιπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου καθώς και αυξημένη θνητότητα.

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη εκφυλιστική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από την απώλεια των ντοπαμινεργικών κυττάρων της μέλαινας ουσίας, το στρώμα φαιάς ουσίας που διαχωρίζει την καλύπτρα του μεσεγκεφάλου από το εγκεφαλικό στέλεχος.

Μια μελέτη των Bertoni JM et al (2010), σε συνολικά 2106 ασθενείς, έδειξε επταπλάσια αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος, συγκριτικά με τη συνολική συχνότητα εμφάνισης σύμφωνα με τα προγράμματα εξέτασης καρκίνου του δέρματος της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας. Πλήθος μελετών δείχνουν επίσης ότι οι ασθενείς με μελάνωμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον στη διάρκεια της ζωής τους.

Ωστόσο ο μηχανισμός αυτής της αμφίδρομης σχέσης παραμένει άγνωστος.

Η πιθανότερη αιτιολογία είναι οι κοινói περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι κοινές γενετικές ή ανοσολογικές ανωμαλίες. Σαφώς απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να διευκρινιστεί η συσχέτιση αυτών των δύο ασθενειών, που η μία χαρακτηρίζεται από κυτταρικό εκφυλισμό και η άλλη από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, με τη μελανίνη να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο και στις δύο.

ΑΛΛΟΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB)

Σχετικά περιορισμένος αριθμός μελετών έχουν διεξαχθεί για την αναζήτηση ειδικών περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου πρόκλησης μελανώματος.

Ωστόσο, αρκετές εξ αυτών έδειξαν αυξημένο κίνδυνο σε άτομα με υποψία έκθεσης σε οργανοχλωριούχες ενώσεις, όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB). Τα PCBs είναι σύνθετες οργανικές ενώσεις που περιέχουν από ένα έως δέκα άτομα χλωρίου προσαρτημένα σε μια διφαινυλική δομή.

Στις αρχές του 1970 γνωστοποιήθηκαν οι δυσμενείς επιδράσεις τους, και αναγνωρίστηκαν ως ρυπαντές του περιβάλλοντος που δύναται να προκαλέσουν βιολογικές βλάβες. Στη συνέχεια, απαγορεύτηκε η παραγωγή και η χρήση τους στις ΗΠΑ, Καναδά, Αυστραλία και κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 και στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Εντούτοις, τα PCBs αποτελούν ισχυρούς και ιδιαίτερα επίμονους οργανικούς ρύπους που επιβιώνουν στο περιβάλλον για πολλά χρόνια. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και βιοσυσσωρεύονται στο λιπώδη ιστό. Η κύρια έκθεση του ανθρώπου γίνεται μέσω διατροφικής πρόσληψης ψαριών και ζωικών προϊόντων.

Επιπλέον ενδιαφέρον σε ό,τι αφορά στη συσχέτιση των PCBs με το μελάνωμα παρουσιάζει το γεγονός ότι η έκθεση σε PCB προκαλεί ανοσοκαταστολή, αφού όπως προαναφέρθηκε τα ανοσοκατασταλμένα άτομα φέρουν τουλάχιστον διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Χρώμιο

Το χρώμιο ανήκει στην κατηγορία των βαρέων μετάλλων, και ειδικότερα το εξασθενές Cr (VI) κατατάσσεται από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) στην κατηγορία 1 «καρκινογόνα για τον άνθρωπο».

Πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι το Cr (VI), μπορεί να σχετίζεται με την πρόκληση μελανώματος. Οι Meyskens FI και Yang S. (2011), εξέτασαν ανθρώπινα μελανοκύτταρα ύστερα από παρατεταμένη επώαση με Cr (VI). Η έκθεση στο εξασθενές χρώμιο επέφερε μορφολογικές μεταβολές και ανιχνεύθηκε ανευπλοειδία, και όταν τα κύτταρα από τις πρωτογενείς αποικίες επανατοποθετήθηκαν, σχηματίστηκαν δευτερογενείς αποικίες.

Επιπλέον, σε έκθεση ανθρώπινων μελανοκυττάρων σε UVR και σε Cr (VI) παρατηρήθηκε λεύκανση των μελανοσωμάτων και μια προ-οξειδωτική κατάσταση.

Τα αποδεικτικά στοιχεία που ενοχοποιούν το εξασθενές χρώμιο για το συμπληρωματικό του ρόλο στην κακοήγη εκτροπή των δερματικών κυττάρων υποδεικνύουν ότι περαιτέρω διερεύνηση πιθανά να οδηγήσει σε νέες αιτιολογικές οδούς.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Η «συσσώρευση» της ηλιακής ακτινοβολίας ξεκινάει από τη βρεφική κιόλας ηλικία του ανθρώπου.

Είναι πολύ βασικό λοιπόν να λαμβάνονται σωστά προφυλακτικά μέτρα και να γίνονται καθημερινή πράξη. Η χρήση αντηλιακού προϊόντος είναι απαραίτητη όχι μόνο τους καλοκαιρινούς μήνες, αλλά καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (ακόμη και σε συννεφιά, χιόνι, ή κάτω από την ομπρέλα).

Ως αντηλιακό προϊόν νοείται κάθε παρασκεύασμα (κρέμα, έλαιο, γέλη, σπρέι, κρέμα με χρώμα), που προορίζεται να έρθει σε επαφή με το ανθρώπινο δέρμα με σκοπό την προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία. Οι δραστικές ουσίες των αντηλιακών προϊόντων έχουν την ικανότητα να απορροφούν, να ανακλούν ή να σκεδάζουν το ηλιακό φως.

Ο δείκτης προστασίας SPF (Sun Protection Factor) που αναγράφεται στα σκευάσματα αφορά στην προστασία από το φάσμα της ακτινοβολίας που προκαλεί ερύθημα, δηλαδή κυρίως τη UVB, δεδομένου ότι η UVB είναι 1000 φορές πιο ερυθματογόνο από τη UVA. Τα αντηλιακά ωστόσο, θα πρέπει να προσφέρουν προστασία στο δέρμα, τόσο από τις ακτίνες UVB, όσο και από τις UVA (αντηλιακά ευρέως φάσματος).

Για να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό επίπεδο προστασίας θα πρέπει να επιλέγονται αντηλιακά υψηλού SPF (>30), να εφαρμόζονται 30' πριν την έκθεση σε όλες τις «ακάλυπτες» περιοχές του σώματος, καθώς και στο πρόσωπο (με έμφαση στη μύτη και τα αυτιά) και να ανανεώνονται κάθε 1-2h.

Ιδανικά, θα πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση στον ήλιο τις ώρες που η ακτινοβολία είναι ισχυρότερη (11:00- 16:00) και να λαμβάνονται πρόσθετα μέτρα προστασίας, όπως η χρήση γυαλιών και καπέλου.

Όσον αφορά στα βρέφη (έως 6 μηνών) δεν θα πρέπει να εκτίθενται ούτε στο ελάχιστο στον ήλιο, διότι το δέρμα τους είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο και επιρρεπές σε ηλιακά εγκαύματα.

Επιπλέον, σ' αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί και η αξία της αυτοεξέτασης του δέρματος αλλά και της προληπτικής δερματοσκόπησης (χαρτογράφηση σπύλων). Με τη χαρτογράφηση επιτυγχάνεται λεπτομερής καταγραφή των σπύλων καθώς και σύγκριση, κατά τον τακτικό επανέλεγχο, με νέους, «ύποπτους» για κακοήθη εξαλλαγή σπύλους.

Συνεπώς, η αποφυγή της υπερέκθεσης στον ήλιο, η λήψη μέτρων ηλιοπροστασίας, η αυτοεξέταση και οι προληπτικές διαγνωστικές εξετάσεις αποτελούν τα πιο ενδεδειγμένα μέτρα πρόληψης. Τα μέτρα αυτά θα πρέπει να εντάσσονται σε επιμορφωτικά προγράμματα που να απευθύνονται στον πληθυσμό, στοχεύοντας στην προοδευτική μείωση της επίπτωσης του δερματικού μελανώματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Το μελάνωμα αποτελεί έναν κακοήθη όγκο που προέρχεται από τα μελανοκύτταρα και εντοπίζεται στο δέρμα και τους βλεννογόνους.
- Είναι η πιο επιθετική μορφή καρκίνου του δέρματος και ένα από τα ταχύτερα αυξανόμενα σε συχνότητα νεοπλάσματα στην Καυκάσια φυλή, ενώ αποτελεί σπάνια μορφή καρκίνου για την Ασιατική φυλή, κι ακόμη σπανιότερη για τη μαύρη φυλή.
- Εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία και σε οποιαδήποτε ανατομική περιοχή, εφόσον προϋπάρχουν μελανοκύτταρα.
- Η αλληλεπίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας με γενετικώς προσδιορισμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά αποτελεί τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη μελανώματος.
- Η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί άμεση μεταλλαξιγόνο επίδραση στο κυτταρικό DNA με το σχηματισμό σύμπλοκων χημικών ενώσεων, των φωτοπροϊόντων.
- Οι μεταλλάξεις αυτές χαρακτηρίζονται από την αντικατάσταση των βάσεων κυτοσίνης από νουκλεοτίδια θυμίνης (C→T, CC→TT) και αποτελούν μοριακά αποτυπώματα κυρίως της UVB ακτινοβολίας.
- Κυτταρική εξαλλαγή προκύπτει ύστερα από μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει τη συσσώρευση μεταλλάξεων σε ένα κύτταρο και απορρύθμιση ορισμένων «ευαίσθητων» γονιδίων όπως τα πρωτοογκονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.
- Σύμφωνα με τα παραπάνω κρίνεται αναγκαία η αποφυγή της αλόγιστης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία καθώς και η παρακολούθηση των μελαγχρωματικών σπíλων ανά τακτά χρονικά διαστήματα, δεδομένης της αυξημένης ηλιοφάνειας που παρουσιάζει η χώρα μας καθώς και της απειλητικής αύξησης της συχνότητας της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αποστολίκας Α., Βασιλόπουλος Π., Λιαρικός Σ., Φιλόπουλος Ε, 1996, *Το Κακόηθες Μελάνωμα*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη
2. Τσούτσος Δ., 2004, *Μελάνωμα Γενικές αρχές Διάγνωσης και Θεραπείας*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσα
3. Σταυριανέας ΝΓ, Αγγελακόπουλος Χ., 2001, *Κακόηθες Μελάνωμα. Στην Σύγχρονη Δερματική Ογκολογία. Επιλεγμένα Θέματα*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη
4. Κατσάμπας Α., 2007, *Μαθήματα Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη
5. Αρώνη Κ., *Προειδοποιητικές βλάβες κακοήθους μελανώματος*, Τμήμα Δερματολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών
6. Σημειώσεις Δερματολογίας του τμήματος Αισθητικής-Κοσμητολογίας ΤΕΙ Αθήνας
7. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μελανώματος, 2016, *Κατευθυντήριες Οδηγίες Διάγνωσης και Αντιμετώπισης Μελανώματος*, Αθήνα
8. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1124-1130
9. Nikolaou V. and Stratigos A.J., Emerging trends in the epidemiology of melanoma, *British Journal of Dermatology*, 2014, 170, pp11–19
10. Stang A, Stang K, Stegmaier C et al. Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970–1996. *Eur J Cancer Prev* 2001, 10:407–15
11. Balzi D, Carli P, Geddes M. Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970–90) in European Community countries. *Cancer Causes Control* 1997, 8:85–92
12. Berwick M, Buller D, Cust A et al. Melanoma Epidemiology and Prevention. Editors: Kaufman H.L and Mehnert J.M. *Melanoma, Cancer Treatment and Research. Springer International Publishing Switzerland* 2016, 167:17-24
13. Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. *Eur J Dermatol* 2003, 13:72–5
14. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009, 27:3–9
15. Whiteman DC, Stickley M, Watt P et al. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:3172– 7
16. Olsen CM, Zens MS, Green AC et al. Biologic markers of sun exposure and melanoma risk in women: pooled case–control analysis. *Int J Cancer* 2011, 129:713–23
17. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001, 19:3622–34
18. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970, 172:902.
19. Clark W, From L, Bernadino E, Mihm M. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Research*, March 1969, 29:705-726
20. Ross M. Proposed new AJCC staging for melanoma. *Current concepts in staging and treatment of melanoma*. March 2000.

21. Hallpern AC, Marghoob AA, Sober AJ. Clinical Characteristics. In Cutaneous Melanoma. Editors: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Sober S. 4th edition, *Quality Medical Publishing* 2003, pp. 135-162
22. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S. 6th edition, *McGraw-Hill Professional*, New York 2003
23. Στρατηγός Α.Ι., Αντωνίου Χ. Οι φωτοχημικές βλάβες του DNA και ο ρόλος τους στις βιολογικές επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2002, 19(2):141-152
24. Pathak MA. Ultraviolet radiation and the development of non-melanoma and melanoma skin cancer: clinical and experimental evidence. *Skin Pharmacol* 1991, 4(Suppl 1):85-94
25. Black HS, Degrijl FR, Forbes JE. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol* 1997, B40:29-47
26. Brash DE, Bale AE. Molecular basis of skin cancer. *Dermatology Foundation* 1997, 31:1-12
27. Brash DE. UV mutagenic photoproducts in E. coli and human cells: A molecular genetics perspective on human skin cancer. *Photochem Photobiol* 1988, 48:59-66
28. Mitchell DL, Nairn RS. The biology of (6-4) photoproduct. *Photochem Photobiol* 1989, 49:805-819
29. Sarasin A. The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. *Mutat Res* 1999, 428:5-10
30. Drobetsky EA, Turcotte J, Chateaufneuf A. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:2350-2354
31. Young AR, Chadwick CA, Harisson GL, Nikaido O, Ramsden J, Potten CS. The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol* 1998, 111:982-988
32. Matsunaga T, Hieda K, Nikaido O. Wavelength dependent formation of thymine dimers and (6-4) photoproducts in DNA by monochromatic ultraviolet light ranging from 150 to 365nm. *Photochem Photobiol* 1991, 54:403-410
33. Levine AJ. P53, the cellular gatekeeper for cell growth and division. *Cell* 1997, 88:323-331
34. Kanavy HE, Gerstenblith MR. Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2011, 30:222-8.
35. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997, 73:198-203
36. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005, 41:45-60.
37. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005, 353:2135-47.
38. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A et al. Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16:991-7

39. Handolias D, Salemi R, Murray W et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010, 23:210–15
40. Veierød MB, Adami H-O, Lund E et al. Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, 19:111–20
41. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and metaanalysis. *Bmj*. 2012;345:e4757
42. Dahlke E, Murray CA, Kitchen J, Chan AW. Systematic review of melanoma incidence and prognosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Res*. 2014;3:10.
43. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005, 41:28–44.
44. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005, 41:2040–59.
45. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. *Int J Cancer* 2010, 127:2430–45.
46. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and metaanalysis. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1524-1530
47. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):265-272
48. Yang GB, BarnholtzSloan JS, Chen Y, Bordeaux JS. Risk and survival of cutaneous melanoma diagnosed subsequent to a previous cancer. *Arch Dermatol*. 2011;147(12):1395-1402
49. Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Semin Cutan Med Surg* 2010, 29:190–5
50. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:894–903.
51. Bertoni JM, Arlette JP, Fernandez HH et al. North American Parkinson's and Melanoma Survey Investigators. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study. *Arch Neurol* 2010, 67:347–52.
52. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 2006, 17:582–7.
53. Berwick M. et al. *Melanoma Epidemiology and Prevention 2016*
54. Loomis D, Browning SR, Schenck AP et al (1997) Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup Environ Med* 54:720–728
55. Purdue MP, Hoppin JA, Blair A et al (2006) Occupational exposures to organochlorine insecticides and cancer incidence in the agricultural health study. *Int J Cancer* 120:642–649
56. Ruder AM, Hein MJ, Nilsen N et al (2006) Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCB) in an electrical capacitor manufacturing plant in Indiana: an update. *Environ Health Perspect* 114:18–23

57. Sinks T, Steele G, Smith AB et al (1992) Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 136:389–398
58. Wright WE, Peters JM, Mack TM (1983) Organic chemicals and malignant melanoma. *Am J Ind Med* 4:577–581
59. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM et al (2005) Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 104:1962–1967
60. Jensen P, Hansen S, Moller B et al (1999) Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 40:177–186
61. LeMire L, Hollowood K, Gray D et al (2006) Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 154:472–477
62. Meyskens FL, Yang S (2011) Thinking about the role (largely ignored) of heavy metals in cancer prevention: hexavalent chromium and melanoma as case in point. *Recent Results Cancer Res* 188:65–74
63. Gidanian S, Mentelle M, Meyskesn FL et al (2008) Melanosomal damage in normal human melanocytes induced by UVB and metal uptake—a basis for the pro-oxidant state of melanoma. *Photochem Photobiol* 84(3):556–564
64. http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=34765&folderId=480449&name=DLFE-2440.pdf
65. http://www.iatrikionline.gr/DermXeir_02_06/2.pdf
66. <https://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/474/1/M01.027.01.pdf>
67. <http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/143-146.pdf>
68. http://era.gr/webdata/conf/pdf/032912144422_pgr.pdf
69. http://www.esdy.edu.gr/files/005_Epaggelmatikis_Ygieinis/POLIXLORIOMENA_DIFA_INYLIA.pdf
70. http://www.iatrikionline.gr/Orl_23/7.pdf
71. <http://www.syggros-hosp.gr/newsite/files/file/23-30.pdf>
72. <http://www.syggros-hosp.gr/files/file/spilos%20spitz%20provlimatismoi%20kai%20skepseis.pdf>