

# Μελάνωμα:

## Κλινική Εικόνα και Διάγνωση

Μαρία Κωστάκη

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»

### Melanoma: Clinical presentation and diagnosis

Maria Kostaki

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος στο λευκό πληθυσμό, ενώ φαίνεται να προσβάλλει ολοένα και νεαρότερες ηλικίες. Ο όγκος παρουσιάζεται με διαφορετικές κλινικές μορφές οι οποίες σχετίζονται με ιστογενετικά χαρακτηριστικά. Η έγκαιρη διάγνωση είναι καθοριστική τόσο για την πρόγνωση όσο και για την αντιμετώπιση της νόσου. Έτσι, η αναγνώριση ύποπτων βλαβών σε πρώιμο στάδιο από ιατρούς όλων των ειδικοτήτων είναι κεφαλαιώδους σημασίας.

Λέξεις κλειδιά: Μελάνωμα, δείκτης Breslow, καρκίνος δέρματος

#### ABSTRACT

In recent years melanoma's incidence is widely increasing in Caucasian populations and younger patients have started to be affected. Tumor's clinical presentation may vary and is usually associated to histogenetic characteristics. Early diagnosis is determinant for melanoma's prognosis and treatment. For this reason it is of great importance for all specialists to be able to recognize suspicious lesions.

Key words: Melanoma; Breslow index; skin cancer

Το μελάνωμα είναι κακοήθης όγκος που αναπτύσσεται από την εξαλλαγή των μελανοκυττάρων της χοριο-επιδερμικής συμβολής. Ανευρίσκεται κυρίως στο δέρμα, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στους βλεννογόνους, τις μήνιγγες και τους οφθαλμούς.

#### Επιδημιολογία

Το μελάνωμα αντιπροσωπεύει το 5% των νεοδιαγνωσθέντων νεοπλασμάτων και αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο του δέρματος. Η επίπτωσή του στο λευκό πληθυσμό φαίνεται να αυξάνει συνεχώς τα τελευταία χρόνια και μάλιστα σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται διπλασιασμός των κρουσμάτων ανά δεκαετία <sup>(1)</sup>.

Η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται στο Queensland της Αυστραλίας (50-60 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους), ενώ στην Ευρώπη η μεγαλύτερη επίπτωση κα-

ταγράφεται στις σκανδιναβικές χώρες και στην Ελβετία. Στην Ελλάδα, όπως και στις υπόλοιπες μεσογειακές χώρες, σημειώνονται χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με τα άλλα ευρωπαϊκά κράτη (4-5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους) <sup>(2,3)</sup>.

Όπως είναι γνωστό, η νόσος προσβάλλει κυρίως τη λευκή φυλή και είναι σπάνια στην κίτρινη και τη μαύρη. Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, με εξαίρεση την παιδική, στην οποία σπανίζει. Η μέση ηλικία διάγνωσης υπολογίζεται στα 55 έτη, ενώ τα δύο φύλα φαίνεται να προσβάλλονται εξίσου. Στους άνδρες ο όγκος εντοπίζεται κυρίως στην πλάτη ενώ στις γυναίκες στα κάτω άκρα <sup>(4,5)</sup>.

Τα τελευταία 30 χρόνια η θνητότητα αυξάνει με πιο αργούς ρυθμούς σε σχέση με την επίπτωση της νόσου και μάλιστα από την δεκαετία του '90 κι έπειτα φαίνεται να διατηρείται σε σχεδόν σταθερά επίπεδα <sup>(6)</sup>. Το γεγονός αυτό σχετίζε-

ται με την αλλαγή στις συνήθειες των νεώτερων γενεών ως προς την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, καθώς και την πρωιμότερη διάγνωση της νόσου. Χαρακτηριστικά, τις τελευταίες δεκαετίες καταγράφονται μελανώματα 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>(7)</sup>. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, στην Ελλάδα σημειώνονται υψηλότερα ποσοστά όγκων οζώδους τύπου, με αυξημένο δείκτη Breslow σε σχέση με τον υπόλοιπο λευκό πληθυσμό<sup>(8,3)</sup>. Το εύρημα αυτό αποδίδεται κατά ένα μέρος στην καθυστερημένη διάγνωση που οφείλεται στην έλλειψη ενημέρωσης του κοινού.

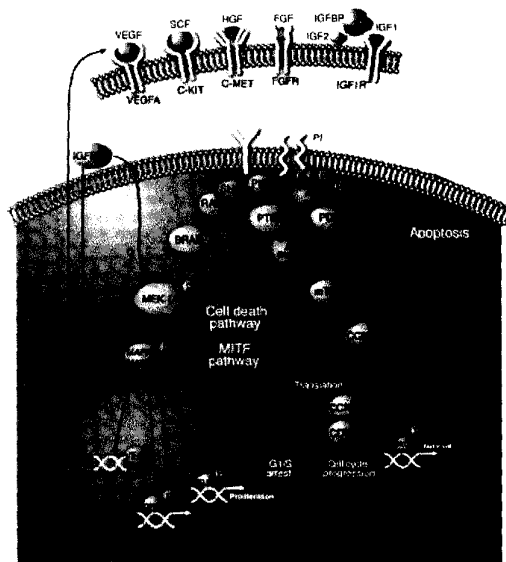
## Παθογένεια

Η παθογένεια του μελανώματος στηρίζεται σε σύνθετους μηχανισμούς. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες, για τους διαφορετικούς κλινικούς τύπους μελανώματος φαίνεται να υπάρχουν ξεχωριστά γενετικά πρότυπα. Για παράδειγμα, το 50-60% των μελανωμάτων παρουσιάζει μεταλλάξεις BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*), ενώ στο 15-20% των μελανωμάτων ανευρίσκονται NRAS (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*) μεταλλάξεις.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί του μελανώματος στηρίζονται σε δύο ξεχωριστά μονοπάτια σηματοδότησης, το MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) και το PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*). Το πρώτο ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση ως απάντηση σε διάφορους αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και ορμόνες. Η ενεργοποίησή του μέσω μεταλλάξεων ανευρίσκεται περίπου στο 90% των μελανωμάτων. Στην αρχή της οδού βρίσκεται το γονίδιο NRAS που ακολουθείται από το BRAF, το οποίο αποτελεί το ογκογονίδιο που ανευρίσκεται συχνότερα μεταλλαγμένο στο μελάνωμα (περίπου στο 50% των περιπτώσεων). Το δεύτερο μονοπάτι αποτελεί ένα διαφορετικό κλάδο της οδού RAS. Το PI3K μέσω της φωσφορύλιωσης του *phosphatidylinositol-4-5-bisphosphonate* οδηγεί στην ενεργοποίηση του AKT (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog*), το οποίο με τη σειρά του συμβάλλει στην ενεργοποίηση διάφορων ενζύμων που προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη. Το μονοπάτι αυτό αναστέλλεται από την πρωτεΐνη PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) που προάγει έτσι τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την κυτταρική απόπτωση.

## Παράγοντες κινδύνου

Ορισμένοι γενετικοί, φαινοτυπικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος.



Τα μονοπάτια MAPK και PI3K/AKT (Sekulic A. *Mayo Clin Proc* 2008)

## Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου μελανώματος

- Έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία
- Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά
- Φωτότυποι κατά Fitzpatrick I και II
- Μεγάλος αριθμός μελανοκυτταρικών ή ύπαρξη δυσπλαστικών σπύλων
- Ύπαρξη μεγάλων συγγενών σπύλων
- Ιστορικό προγενέστερου μελανώματος
- Οικογενειακό ιστορικό μελανώματος
- Κληρονομική μετάλλαξη στα γονίδια CDK4 και CDKN2A
- Μελαγχρωματική Ξηροδερμία

## Ταξινόμηση και Χαρακτηριστικά

Όπως είναι γνωστό, μόνο το 30-40% των μελανωμάτων αναπτύσσεται σε έδαφος προϋπάρχοντος σπύλου<sup>(13)</sup>. Με βάση τα ιστογενετικά χαρακτηριστικά διακρίνουμε τις εξής βασικές κατηγορίες μελανωμάτων:

### 1. Επιφανειακώς Επεκτεινόμενο Μελάνωμα (Superficial Spreading Melanoma, SSM)

Αντιπροσωπεύει το 60-70% του συνόλου των μελανωμάτων και η επίπτωσή του αυξάνεται με μεγαλύτερους ρυθμούς σε σχέση με τους άλλους τύπους μελανώματος. Εμφανίζεται συχνότερα στην 4η και 5η δεκαετία της ζωής και συνήθως αναπτύσσεται σε έδαφος προϋπάρχοντος σπύλου. Στις γυναίκες εντοπίζεται συχνότερα στα κάτω άκρα, ενώ στους άνδρες στη ράχη. Ο όγκος παρουσιάζεται με τη μορφή μίας επίπεδης ή ελαφρά διηθημένης βλάβης που συνήθως αντιστοιχεί στα κριτήρια ABCD και χαρακτηρίζεται από ασυμμετρία, ανώμαλα όρια και ανομοιογενή μελάγχρωση.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από άλλες μελαγχρωματικές βλάβες, όπως δυσπλαστικοί σπίλοι, σημηματοροϊκές υπερκερατώσεις και μελαγχρωματικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα, και ορισμένες φορές μπορεί να είναι δυσχερής.

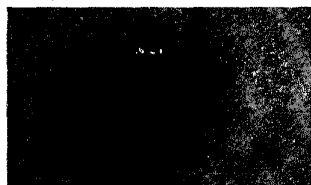


Κλινικές εικόνες επιφανειακώς επεκτεινόμενων μελανωμάτων

## 2. Οζώδες μελάνωμα (Nodular Melanoma, NM)

Αντιστοιχεί στο 15-30% του συνόλου των μελανωμάτων. Η μέση ηλικία διάγνωσης τοποθετείται στην 6η δεκαετία ζωής, και η αναλογία ανδρών : γυναικών είναι σχεδόν 2 : 1. Συνήθως εμφανίζεται de novo. Εντοπίζεται συνηθέστερα στον κορμό και χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη που μπορεί να κυμαίνεται από μερικές εβδομάδες έως μήνες. Κλινικά παίρνει μορφή βλατίδας ή διηθημένου οζιδίου χρώματος μελανού, γκριζομέλανου, καστανού, ή καστανέρυθρου. Σε ένα ποσοστό 5% εκδηλώνεται ως αμελανωτικό μελάνωμα, με την μορφή ενός ερυθρού ή άχρωμου οζιδίου. Σε προχωρημένο στάδιο, μπορεί να παρουσιάσει αιμορραγία ή εξέλκωση. Ενίοτε μπορεί να εμφανίζεται ως μισχωτή βλάβη (πολυποειδές KM).

Το αμελανωτικό μελάνωμα θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το πυογόνο κοκκίωμα και ορισμένες φορές τα αιμαγγειώματα, ενώ οι μελαγχρωματικοί όγκοι θα πρέπει να διακριθούν από κυανούς σπίλους και μελαγχρωματικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα.



Οζώδες μελάνωμα

## 3. Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής (Lentigo Maligna Melanoma, LMM)

Το μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής αντιστοιχεί στο 5-10% του συνόλου των μελανωμάτων και εμφανίζεται κυρίως κατά την 7η και 8η δεκαετία ζωής. Σχετίζεται με συνεχή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η βλάβη εντοπίζεται συνηθώς σε χρονίως φωτοεκτεθειμένες περιοχές όπως αυτή του προσώπου, και ιδιαίτερα των παρειών και της ρινός, του λαιμού, του τριχωτού της κεφαλής, των ώτων και της ραχιαίας επιφάνειας των χεριών. Η βλάβη αναπτύσσεται πολύ αργά κατά τη διάρκεια περισσότερων ετών. Αρχικά εμφανίζεται μία πρόδρομη βλάβη, η κακοήθης φακή του

Hutchinson (Lentigo Maligna, LM), η οποία αντιστοιχεί σε μία επίπεδη ή ελαφρώς επηρμένη μελαγχρωματική βλάβη με «δαντελωτά» όρια και με στίγματα διαφόρων αποχρώσεων (καφέ, μαύρα, γκρι, κυανά, λευκά) στην επιφάνειά της. Σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί μερικός αποχρωματισμός της βλάβης, ο οποίος αντιστοιχεί στο φαινόμενο της υποστροφής του όγκου.

Η κακοήθης φακή εξαλλάσσεται σε διηθητικό μελάνωμα σε ποσοστό μικρότερο από 5% και εκδηλώνεται ως εντοπισμένη πάχυνση ή ψηλαφητό οζίδιο επί της προϋπάρχουσας βλάβης.



Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής  
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

## 4. Μελάνωμα των άκρων (Acral Lentiginous Melanoma, ALM)

Το μελάνωμα των άκρων αποτελεί το 2-8% του συνόλου των μελανωμάτων. Περιλαμβάνει δύο κλινικούς υπότυπους, το μελάνωμα των παλαμών/πελμάτων και το υπονύχιο μελάνωμα. Αν και είναι σχετικά σπάνιο στους λευκούς, αποτελεί το συχνότερο τύπο μελανώματος σε άτομα της μαύρης και της κίτρινης φυλής (40-50% των περιπτώσεων. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 65 έτη, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Η αναλογία στα δύο φύλα είναι άνδρες/γυναίκες: 3/1 και η εξέλιξη συνήθως αργή. Η διάγνωση πραγματοποιείται σε πιο προχωρημένα στάδια σε σχέση με τους άλλους τύπους μελανώματος, καθώς ο όγκος εντοπίζεται σε λιγότερο εμφανή σημεία.

Το **μελάνωμα παλαμών/πελμάτων** παρουσιάζεται συνήθως ως μία επίπεδη κηλίδα ανοικτού ή σκούρου καστανού χρώματος που εντοπίζεται στις παλάμες, τα πέλματα ή τα δάκτυλα και επεκτείνεται ασύμμετρα με ανώμαλη παρυφή και χρωματική ανομοιογένεια. Το αυξημένο πάχος της κερατίνης στιβάδας επισκιάζει τη μελάγχρωση της βλάβης. Η διαφορική διάγνωση από τις κοινές μυρμηγκιές, τους κάλους και τα αιμαγγειώματα μπορεί να καταστεί δυσχερής, καθώς η βλάβη μπορεί να εμφανίζει μυρμηγκιώδη επιφάνεια ή να έχει το χρώμα του δέρματος.

Το **υπονύχιο μελάνωμα** εγείρεται από τη μήτρα του νυχιού και αφορά συνήθως τον αντίχειρα ή το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού. Συνήθως παρουσιάζεται ως επιμήκης μελαγχρωματική ζώνη. Η αχρωμική μορφή συχνά περνά απαρατήρητη και μπορεί να εκληφθεί ως δυστροφία του νυχιού. Η διάκριση του υπονυχίου μελανώματος από μία καλοήγη υπερχρωματική ζώνη του όνυχος είναι πολλές φορές δύσκολη και βασίζεται κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια. Τα ανώμαλα

όρια, το αυξημένο πλάτος (>3 mm), η ύπαρξη διαφορετικών χρωματικών αποχρώσεων και η δυστροφία ή καταστροφή της ονυχιαίας πλάκας θέτουν την υποψία του υπονυχίου μελανώματος. Χρήσιμο για τη διάγνωση είναι και το σημείο του Hutchinson που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μελάγχρωσης στην εγγύς ονυχιαία πτυχή του δέρματος. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή καθώς το σημείο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί και σε ορισμένες άλλες καταστάσεις, όπως η λήψη μινοκυκλίνης, AZT, η ακτινοθεραπεία και το σύνδρομο Reutz-Jegher. Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει καταρχήν να γίνει από τις καλοήθεις μελαγχρωματικές ζώνες, τα υπονύχια αιματώματα, τις υπονύχια μυρμηγκιές και τη μελάγχρωση που οφείλεται σε λήψη φαρμάκων.

Η διενέργεια βιοψίας θα πρέπει γίνεται με μεγάλη προσοχή, καθώς η μελάγχρωση του υπονυχίου και της ονυχοφόρου πλάκας συχνά προέρχεται από κύτταρα που βρίσκονται στην ρίζα του όνυχος, και, συνεπώς, το τμήμα αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη βιοψία.



Μελάνωμα των άκρων  
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

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

### Μελάνωμα των βλεννογόνων

Το μελάνωμα των βλεννογόνων είναι αρκετά σπάνιο. Εμφανίζεται συχνότερα στους βλεννογόνους της κεφαλής και του τραχήλου (αμφιβληστροειδής, ρινικός, στοματοφαρυγγικός βλεννογόνος), στο βλεννογόνο του ορθού / πρωκτού, των γυναικείων γεννητικών οργάνων και των ουροφόρων οδών. Με εξαίρεση τους όγκους που εντοπίζονται στον επιπεφυκότα, οι βλάβες συνήθως αναγνωρίζονται καθυστερημένα από τους ασθενείς κι έτσι η διάγνωση τίθεται συχνά σε προχωρημένο στάδιο. Κλινικά οι βλάβες είναι βαθυμελαγχρωματικές ή παίρνουν τη μορφή εξελκωμένων ή και αιμορραγικών μαζών.



Μελάνωμα των βλεννογόνων  
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

### Λιγότερο συνηθισμένοι τύποι μελανώματος

Ένας ιδιαίτερα ασυνήθης τύπος μελανώματος είναι το **δεσμοπλαστικό μελάνωμα**, το οποίο χαρακτηρίζεται από τοπική επιθετικότητα και υψηλά ποσοστά τοπικών υποτροπών. Ο όρος «δεσμοπλαστικό» είναι ιστολογικός και αφορά στην ανάπτυξη ατρακτόμορφων αμελανωτικών νεοπλασματικών κυττάρων μέσα σε ένα πλούσιο ινώδες υπόστρωμα. Προσβάλλει συνήθως ασθενείς άνω των 55 ετών και εντοπίζεται κυρίως σε χρόνια φωτο-εκτεθειμένο δέρμα, όπως το πρόσωπο και ο τράχηλος. Κλινικά μπορεί να μοιάζει με διηθημένη βλατίδα, οζίδιο, ή υποδόριο μόρφωμα, με ή χωρίς μελάγχρωση. Υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των βλαβών είναι αχρωμικές. Ένα μεγάλο ποσοστό (περίπου 50%) αναπτύσσεται σε συνδυασμό με τον ιστολογικό τύπο lentigo maligna, ενώ ορισμένες μορφές χαρακτηρίζονται από περινευρική διήθηση. Μεταστάσεις παρατηρούνται λιγότερο συχνά από άλλους τύπους μελανώματος.



Δεσμοπλαστικό μελάνωμα  
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

Οποιοσδήποτε τύπος μελανώματος μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή του αμελανωτικού μελανώματος. Τα αμελανωτικά μελανώματα λαμβάνουν συνήθως ένα ρόδινο-ερυθρό χρώμα ή το χρώμα του δέρματος, γεγονός που προσανατολίζει τη διάγνωση σε βλάβες όπως το πυογόνο κοκκίωμα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, τη νόσο του Bowen, ακόμη και το έκζεμα. Ωστόσο, με μία πολύ προσεκτική εξέταση μπορεί κανείς να διαπιστώσει μία σκουροχρωμή περιοχή στην περιφέρεια της βλάβης, ένδειξη μελαγχρωματικού δικτύου. Τα αμελανωτικά μελανώματα μπορούν επίσης να παρουσιάσουν εξέλκωση ή αιμορραγία και αποτελούν το συνηθέστερο τύπο μελανώματος ατόμων που πάσχουν από αλφισμό.

### Μεταστατικό μελάνωμα

Το μεταστατικό μελάνωμα παρατηρείται στο 15-26% των μελανωμάτων σταδίου I και II<sup>(10)</sup>. Η επέκταση της νόσου από την πρωτογενή εστία επιτυγχάνεται με τη δημιουργία τοπικών και εν συνεχεία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Οι τελευταίες μπορεί να προκύψουν και έπειτα από αιματογενή διασπορά, χωρίς τη δημιουργία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Υπολογίζεται ότι περίπου τα 2/3 των μεταστάσεων ανευρίσκονται στους περιοχικούς λεμφαδένες. Μία τοπική μετάσταση μπορεί να εμφανιστεί με τις εξής μορφές:

- Μικρομετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες. Ανι-

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά κυριότερων τύπων μελανώματος

	Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα	Οζώδες μελάνωμα	Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακίης	Μελάνωμα των άκρων
<b>Συχνότητα</b>	70%	15-30%	10-15%	2-10%
<b>Μέση ηλικία εμφάνισης</b>	4η-5η δεκαετία	6η δεκαετία	7η-8η δεκαετία	
<b>Συχνότερη εντόπιση</b>	Ράχη (άνδρες) Κνήμες (γυναίκες)	Κορμός	Πρόσωπο, τριχωτό κεφαλής, λαιμός, ραχιαία επιφάνεια χεριών	Παλάμες, πέλματα, δάκτυλα
<b>Οριζόντια φάση ανάπτυξης</b>	+	-	+	-
<b>Κάθετη φάση ανάπτυξης</b>	+	+	+(Πολύ σπάνια)	+(Σπάνια)

χνεύεται με βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Σε αντίθεση με τις μακρομεταστάσεις, οι μικρομεταστάσεις δεν εντοπίζονται με την κλινική εξέταση ούτε με τον απεικονιστικό έλεγχο.

- Δορυφόρος μετάσταση: Εμφανίζεται μέχρι 2cm από την πρωτοπαθή βλάβη.
- In-transit μεταστάσεις: Εντοπίζονται στο δέρμα ή το υποδόριο, μεταξύ της πρωτοπαθούς βλάβης και του πρώτου λεμφαδένα του σταθμού.
- Κλινικά ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις.



Τοπικές μεταστάσεις

Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις εντοπίζονται με φθίνουσα συχνότητα στους πνεύμονες, το ήπαρ, τον εγκέφαλο, τα οστά και το γαστρεντερικό σύστημα. Ωστόσο, συχνότερα παρατηρείται διασπορά της νόσου στους λεμφαδένες, το δέρμα και τον υποδόριο ιστό.

Η πολυεστιακή μεταστατική νόσος μπορεί να προκαλέσει εναπόθεση μεταστατικών μελανοκυττάρων σε όλους τους ιστούς με αποτέλεσμα την υπερμελάγχρωση του δέρματος, των βλεννογόνων, του ήπατος, των νεφρών και άλλων ιστών.

Ένα ποσοστό 1-6% αντιστοιχεί σε μεταστατικό μελάνωμα χωρίς πρωτοπαθή εστία, το οποίο είναι συνήθως αποτέλεσμα δημιουργίας μεταστάσεων από όγκο που υπέστη ολική αυτόματη υποτροπή. Άλλες περιπτώσεις περιλαμβάνουν όγκους που καταστράφηκαν μερικώς με ατελείς μεθόδους όπως η κρυοπηξία και η διαθερμοπηξία. Επιπλέον είναι πιθανό ορισμένα μελανώματα να αναπτύσσονται πρωτογενώς σε διαφορετικά από τα καθιερωμένα σημεία, όπως για παράδειγμα στους λεμφαδένες, όπου είναι δυνατόν φυσιολογικά να υπάρξουν μελανοκύτταρα. Σε αυτήν την κατηγορία μελανωμάτων σημαντικό ρόλο παίζει η εύρεση της πρωτογενούς εστίας

## Μελάνωμα και εγκυμοσύνη

Το μελάνωμα συγκαταλέγεται στους συνηθέστερους καρκίνους που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για την επίδραση της εγκυμοσύνης -με τις ορμονικές μεταβολές- στην κλινική πορεία της νόσου, εντούτοις, οι έως τώρα μελέτες δείχνουν ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει τη συνολική επιβίωση. Η χειρουργική αντιμετώπιση των εγκύων με μελάνωμα δε διαφέρει από αυτή του υπόλοιπου πληθυσμού, ενώ μικρές διαφοροποιήσεις απαιτούνται στη θεραπεία σε προχωρημένα στάδια της νόσου, καθώς ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί και ανοσολογικοί παράγοντες αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Για τις ασθενείς με ιστορικό μελανώματος που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες. Η κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά με βάση τον κίνδυνο υποτροπής και την επιθυμία για τεκνοποίηση. Σε γενικές γραμμές, ένα διάστημα 2-5 ετών ελεύθερο νόσου θεωρείται επιθυμητό.

## Πρόγνωση και σταδιοποίηση

Η πρόγνωση της νόσου καθορίζεται πρωτίστως από το στάδιο στο οποίο τίθεται η διάγνωση. Εκτιμάται ότι περίπου το 90% των μελανωμάτων διαγιγνώσκονται στο στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου, στο οποίο η 10ετής επιβίωση υπολογίζεται στο 75-85%. Γύρω στο 15-36% των ασθενών με νόσο σταδίου I και II αναμένεται να παρουσιάσει κάποια στιγμή υποτροπή ή μεταστατική νόσο. Η πλειοψηφία των υποτροπών εμφανίζεται μέσα στα 5 πρώτα χρόνια από την αρχική διάγνωση. Ωστόσο ένα ποσοστό 1-5% αναμένεται να παρουσιάσει υποτροπή 10 ή και περισσότερα χρόνια μετά.

Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί δείκτες για τα πρωτοπαθή μελανώματα είναι οι εξής:

1. Το πάχος του όγκου (δείκτης Breslow) μετράται σε χιλιοστά από το ανώτερο τμήμα της κοκκιώδους στιβάδας της επιδερμίδας μέχρι το τελευταίο κακόηθες μελανοκύτταρο. Η θνητότητα αυξάνεται σχεδόν γραμμικά με το πάχος του όγκου.

2. Η ύπαρξη εξέγκωσης συνήθως σχετίζεται με το πάχος της βλάβης (συνηθέστερη σε μεγαλύτερου πάχους μελανώματα) και συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης νόσου και χαμηλότερη επιβίωση.
3. Ο μιτωτικός δείκτης εκφράζει τον αριθμό των μιτώσεων ανά τετραγωνικό χιλιοστό νεοπλασματικού ιστού και αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη. Η αύξηση της τιμής του δείκτη σχετίζεται με χαμηλότερη επιβίωση.
4. Το επίπεδο διήθησης κατά Clark συνυπολογίζεται μόνο σε περιπτώσεις μελανωμάτων με δείκτη Breslow < 1 mm. Μετράται με βάση 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 IV επεκτείνεται στο δικτυωτό χόριο και στο επίπεδο V διηθεί και το υποδόριο λίπος.

Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση είναι η διήθηση των μικρών αγγείων και των λεμφαγγείων του δέρματος, που φαίνεται να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, εμφάνισης λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων καθώς και αυξημένη θνητότητα.

Τα μελανώματα μεθίστανται μέσω της λεμφικής οδού ή αιματογενώς. Περίπου τα 2/3 των μεταστάσεων ανευρίσκονται αρχικά στους περιοχικούς λεμφαδένες. Οι τοπικές μεταστάσεις παρουσιάζονται με τις εξής μορφές:

- Μικρομεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες: ανιχνεύονται με βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Σε αντίθεση με τις μακρομεταστάσεις δεν είναι δυνατόν ν'ανιχνευτούν με την κλινική εξέταση ή τον απεικονιστικό έλεγχο.
- Δορυφόρες μεταστάσεις: ανιχνεύονται μέχρι και 2 cm από τον πρωτοπαθή όγκο.
- In-transit μεταστάσεις: εντοπίζονται στο δέρμα ή το υποδόριο ανάμεσα στην πρωτοπαθή βλάβη και τον πρώτο λεμφαδένα του σταθμού.
- Κλινικά ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Στο στάδιο III σημαντική προγνωστική αξία έχουν ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων και η διήθηση της λεμφαδενικής κάψας. Η εντόπιση σε κάποιο άκρο φαίνεται να είναι καλύτερης πρόγνωσης. Οι υποτροπές εμφανίζονται κατά μέσο όρο σε διάστημα < 1 έτους, ενώ η 5ετής επιβίωση μπορεί να κυμαίνεται από 40-78%<sup>(11)</sup>.

Για τους ασθενείς με μικρομεταστάσεις η 10ετής επιβίωση υπολογίζεται στο 30-70%, ενώ για τους ασθενείς με δορυφόρες ή in-transit μεταστάσεις στο 30-50%. Στην περίπτωση των κλινικά ανιχνεύσιμων λεμφαδενικών μεταστάσεων η 10ετής επιβίωση κυμαίνεται στο 20-40%.

Στο στάδιο των απομακρυσμένων μεταστάσεων η πρόγνωση είναι δυσμενής, καθώς για ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία το προσδόκιμο επιβίωσης κυμαίνεται από 6-9 μήνες. Η εντόπιση των μεταστάσεων στο δέρμα, το υποδόριο και τους απομακρυσμένους λεμφαδένες έχει καλύτερη πρόγνωση από την εντόπιση στους πνεύμονες, ενώ

δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση για την εντόπιση σε άλλα σημεία.

Τέλος, υπάρχουν ορισμένοι ακόμη βιοχημικοί δείκτες που φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία σε προχωρημένα στάδια. Σύμφωνα με τους Smith LH et al. η ανίχνευση της πρωτεΐνης S-100B στον ορό φαίνεται να αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, την πρόγνωση και την εκτίμηση της πιθανότητας υποτροπής της νόσου σε απομακρυσμένη περιοχή<sup>(12)</sup>.

Σύμφωνα με την American Joint Commission on Cancer διακρίνουμε 5 ανατομικά στάδια:

Το στάδιο 0 αντιστοιχεί σε in situ μελάνωμα, τα στάδια I και II σε εντοπισμένη νόσο, το στάδιο III σε περιοχική νόσο και το στάδιο IV σε απομακρυσμένη μεταστατική νόσο.

Στην κατάταξη με βάση το σύστημα TNM το T αντιστοιχεί στην έκταση του πρωτοπαθούς όγκου και καθορίζεται με βάση το πάχος του όγκου, την ύπαρξη ή μη μεταστάσεων και τον αριθμό των μιτώσεων. Το N αναφέρεται στην έκταση των λεμφαδενικών μεταστάσεων και καθορίζεται κυρίως από τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων και το οζώδες μεταστατικό φορτίο (nodal metastatic burden). Με το M περιγράφεται η έκταση των απομακρυσμένων μεταστάσεων στην οποία πρωταρχικό ρόλο έχουν η εντόπιση και τα επίπεδα LDH στον ορό.

## Διαγνωστική Προσέγγιση

### Κλινική διάγνωση

Η κλινική εξέταση παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον εντοπισμό της ύποπτης βλάβης, που συνήθως αφορά μία μελαγχρωματική βλάβη που μεταβάλλεται ως προς το σχήμα το μέγεθος και το χρώμα. Για την ευχερέστερη διάγνωση χρησιμοποιούνται ορισμένοι μημοτεχνικοί κανόνες όπως, το ABCD (Asymmetry, Borders, Color, Diameter) -όπου το A αντιπροσωπεύει την ασυμμετρία στους δύο άξονες, το B τα ανώμαλα όρια της βλάβης, το C το ανομοιογενές χρώμα, το D τη μεγαλύτερη από 6 mm διάμετρο-, το ABCDE -όπου το E αντιπροσωπεύει την αλλαγή της βλάβης-, η ύπαρξη ενός σπίλου διαφορετικού από τους άλλους στη συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ενός ασθενούς<sup>(13)</sup>. Η ευαισθησία της κλινικής διάγνωσης από έμπειρους δερματολόγους υπολογίζεται γύρω στο 70%.

Σπουδαίο ρόλο κατέχει η δερματοσκόπηση, με την οποία παρέχεται η δυνατότητα ανάλυσης της δομής μιας βλάβης, και η οποία αυξάνει σημαντικά το ποσοστό διαγνωστικής ακρίβειας. Αποτελεί μία μη επεμβατική τεχνική, κατά την οποία μία βλάβη εξετάζεται με τη βοήθεια ενός ειδικού φακού που μεγεθύνει κατά 10 φορές. Το ποσοστό ευαισθησίας ανέρχεται στο 89% και ειδικότητας στο 79%. Η ψηφιακή δερματοσκόπηση δίνει τη δυνατότητα καταγραφής των ύποπτων βλαβών και επανεξέτασής τους μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα προκειμένου να εντοπιστούν τυχόν αλλαγές στη δερματοσκοπική τους εικόνα.

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση πρωτοπαθούς μελανώματος  
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

T-Ταξινόμηση	Πάχος όγκου	Πρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες
Tis		Insitu μελάνωμα, μη διηθητικό
Tx	Χωρίς πληροφορίες	Δεν μπορεί να καθοριστεί το 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

\* Το πάχος του όγκου ή οι πληροφορίες για την εξέλκωση δε διατίθενται ή πρόκειται για μελάνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας

**Πίνακας 4.** N Ταξινόμηση των επιχώριων λεμφαδένων  
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

N-Ταξινόμηση	Αριθμός μεταστατικών επιχώριων λεμφαδένων	Έκταση λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	1 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 5.** M Ταξινόμηση απομακρυσμένων μεταστάσεων  
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

M-Ταξινόμηση	Τύπος απομακρυσμένης μετάστασης	LDH
M1a	Δέρμα, υποδόριος ιστός ή απομακρυσμένος λεμφαδένας	Φυσιολογική
M1b	Πνεύμονες	Φυσιολογική
M1c	Άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις Οποιαδήποτε απομακρυσμένη μετάσταση	Φυσιολογική Αυξημένη

**Πίνακας 6.** Σταδιοποίηση του μελανώματος  
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

Στάδιο	Πρωτοπαθής όγκος (T)	Μετάσταση επιχώριων λεμφαδένων (N)	Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)
0	Μελάνωμα in situ	Καμία	Καμία
IA	≤1,0 mm χωρίς εξέλκωση	Καμία	Καμία
IB	≤1,0 mm με εξέλκωση ή μιτωτικό δείκτη ≥1/mm <sup>2</sup>	Καμία	Καμία
	1,01-2,0 mm χωρίς εξέλκωση		
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

## Ιστολογική διάγνωση

Η ιστολογική εξέταση εκτός από την τελική διάγνωση παρέχει και πληροφορίες πολύτιμες για την ταξινόμηση, την πρόγνωση, τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπευτικής αντιμετώπισης (εφόσον είναι απαραίτητη) και παρακολούθησης του ασθενούς. Η ιστολογική διάγνωση τίθεται με βάση κυτταρολογικά και χαρακτηριστικά αρχιτεκτονικής. Απαραίτητα στοιχεία είναι η κυτταρική ατυπία και η παρουσία μιτώσεων στο χόριο. Η πλήρης ιστολογική έκθεση περιλαμβάνει τον τύπο του μελανώματος, το πάχος του όγκου σε mm, την ύπαρξη εξέλκωσης, τον αριθμό των μιτώσεων ανά mm<sup>2</sup>, το επίπεδο διήθησης κατά Clark, την ύπαρξη μικρομεταστάσεων ή δορυφόρων εστιών και τα όρια εκτομής. Σημαντική είναι και η ύπαρξη συμπληρωματικών πληροφοριών, όπως η φάση ανάπτυξης (οριζόντια ή κάθετη), η παρουσία υποστρόφης, λεμφοκυτταρικής διήθησης, λεμφικών εμβόλων, αγγειακής ή περινευρικής διήθησης.

Σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει και η ανοσοϊστοχημεία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αχρωμικών μελανωμάτων, επιβεβαιώνοντας την μελανοκυτταρική προέλευση του όγκου. Ο ρόλος της είναι καθοριστικός για την ανίχνευση μικρομεταστάσεων. Η πρωτεΐνη S-100 δυναμικά εκφράζεται απ' όλους τους τύπους μελανωμάτων, παράλληλα όμως και από τους μελανοκυτταρικούς σπύλους, τα κύτταρα του Langerhans και τους νευροδερματικούς όγκους. Το μονοκλωνικό αντίσωμα HMB-45 έχει μεγάλη ειδικότητα για τα κύτταρα του μελανώματος, είναι όμως συχνά αρνητικό στο δεσμοπλαστικό μελάνωμα. Περισσότερο ευαίσθητο από το HMB-45 και ειδικό από την S-100 είναι το αντίσωμα Melan-A, που εκφράζεται τόσο σε καλοήθεις όσο και κακοήθεις μελανοκυτταρικές βλάβες, όχι όμως στα περισσότερα δεσμοπλαστικά μελανώματα. Τέλος, χρήσιμη μπορεί να φανεί και η αναζήτηση του παράγοντα MIB-1 ως δείκτης πολλαπλασιασμού κυττάρων.

## Μοριακή διάγνωση

Οι ασθενείς με απομακρυσμένες ή τοπικές χειρουργικά μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις, που είναι υποψήφιοι για στοχευμένη βιολογική θεραπεία, ενδείκνυται να υποβάλλονται σε μοριακή ανάλυση. Μία από τις μεταλλάξεις που αναζητούνται είναι η BRAFV600 προκειμένου να εξεταστεί η δυνατότητα θεραπείας με αναστολείς BRAF (vemurafenib) πιθανώς και με αναστολείς MEK. Σε περιπτώσεις μελανωμάτων των άκρων και των βλεννογόνων αναζητούνται μεταλλάξεις του CKIT προκειμένου να εφαρμοστεί θεραπεία με αναστολείς CKIT (imatinib) ή άλλους αναστολείς τυροσινικής κίνησης.

## Επιπρόσθετες εξετάσεις σταδιοποίησης

### Στάδια I και II

Η υποβολή των ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους σε επιπρόσθετες εξετάσεις σταδιοποίησης αποτελεί θέμα αντι-κρουόμενων απόψεων. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες

δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα. Η αξονική τομογραφία δε συστήνεται σε ασθενείς σταδίου I και II, καθώς παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα υψηλού κινδύνου δύναται να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο, εφόσον κριθεί απαραίτητο από την εξειδικευμένη ομάδα μελανώματος.

### Στάδια III και IV

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου, θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας συστήνεται στους ασθενείς σταδίου III προκειμένου να αποκλειστούν μεταστάσεις, πριν από το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Συστήνεται επίσης στους ασθενείς σταδίου IV, στους οποίους ο περαιτέρω έλεγχος καθορίζεται από τα συμπτώματα και την πιθανή ένταξη σε κάποια κλινική μελέτη. Στους ασθενείς σταδίου IV θα πρέπει να προσδιορίζονται και τα επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH), ενώ το σπινθηρογράφημα οστών ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις υποψίας οστικής προσβολής. Σε ορισμένα κέντρα χρησιμοποιείται και η πρωτεΐνη S-100 ως δείκτης υποτροπής.

## Βιβλιογραφία

1. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27: 3-9
2. De Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2355-2366
3. Lasithiotakis K, Krüger-Kragasakis S, Manousaki A, Ioannidou D, Panagiotides I, Tosca A. The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece. *Int J Dermatol* 2006; 45: 397-401
4. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 1-7
5. Tsai T, Vu C, Henson DE. Cutaneous, ocular and visceral melanoma in African Americans and Caucasians. *Melanoma Res* 2005; 15: 213-217
6. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 204-209
7. Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980's to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 72-75
8. Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, Terzidis A, Katsambas A, Chrousos GP et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. *Ann Oncol* 2008; 19: 384-389
9. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008; 5: e120
10. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffel D. Fitzpatrick's Dermatology in Internal Medicine. Mc Graw Hill 7th edition; 1134-1157
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206
12. Smith LH, Nieweg OE, Mooi WJ, Bonfrer JM, Haanen JB, Kroon BB et al. Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage IIIB/IIIC melanoma. *Anticancer Res* 2008; 28: 2297-2302
13. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Masson 5th edition; 667-681