



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**Ογκολογία**

**....απο την Ογκογένεση έως τη Θεραπεία**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Μελέτη κλινικο-παθολογοανατομικών παραγόντων κινδύνου για τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού σε ασθενείς με μελάνωμα του δέρματος**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: κ. EELCO DE BREE, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ**

**AM 1140016**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2022**



UNIVERSITY OF CRETE

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

DEPARTMENT OF MEDICINE



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION

FOUNDATION OF CHEMICAL BIOLOGY

**INTERINSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES IN  
ONCOLOGY**

**FROM THE STAGE OF ONCOGENESIS UNTIL THE TREATMENT**



**MASTER THESIS**

**A study of the risk factors (clinical and pathological) for positive sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma**

**SUPERVISOR: EELCO DE BREE, PROFESSOR OF GENERAL SURGERY-  
SURGICAL ONCOLOGY**

**ANASTASIADIS CHARALAMPOS**

**AM 1140016**

**HERAKLION, 2022**



Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης που απονέμει το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε από τη κάτωθι τριμελή εξεταστική επιτροπή:

#### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ</b>
EELCO DE BREE	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΜΑΡΙΑ ΤΖΑΡΔΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΣΟΦΙΑ ΚΟΥΚΟΥΡΑΚΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Στον καθηγητή Γενικής Χειρουργικής-Χειρουργικής Ογκολογίας κ. Eelco de Bree, ο οποίος πάντοτε αποτελούσε ένα φωτεινό παράδειγμα και έδινε κάθε μέρα μαθήματα για το πώς πρέπει να εργάζεται κανείς στην ιατρική, ανεξαρτήτως της βαθμίδας από την οποία το κάνει.

Στον κ. Ιωάννη Γκιώνη, χειρουργό, οποίος μου έδωσε πρόσβαση στη βάση δεδομένων που είχε φτιάξει με πολύ κόπο και αφιέρωσε αρκετό από τον πολύτιμο χρόνο του για να μου δείξει πώς λειτουργεί.

Στον καθηγητή κ. Βασίλειο Δαφέρμο του Τμήματος Πολιτικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Κρήτης ο οποίος με δέχτηκε χωρίς δεύτερη σκέψη στα μαθήματά του, και μου έμαθε όσα ξέρω για τη στατιστική ανάλυση και την ανάλυση δεδομένων.

Στον καθηγητή κύριο Οδυσσέα Ζώρα για την υποστήριξη και την αγάπη που μου έχει δείξει όλα αυτά τα χρόνια.





## ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Στους γονείς μου και την πάντα καλοπροαίρετη γκρίνια τους, η οποία έχει πάντα σαν στόχο να με παρακινήσει για να επιτύχω όσα ξέρουν ότι μπορώ να επιτύχω, ακόμα και όταν εγώ ο ίδιος αμφισβητώ τον εαυτό μου.

Στην αδερφή μου, η οποία πάντα με στηρίζει και πιστεύει σε εμένα.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΑΦΙΕΡΩΣΗ .....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: .....	9
ΣΚΟΠΟΣ.....	9
1. Εισαγωγή.....	10
1.1 Ιστορία .....	10
1.2 Επιδημιολογία .....	10
1.3 Παράγοντες κινδύνου .....	11
1.4 Διάγνωση .....	14
1.5 Αρχική αντιμετώπιση .....	15
1.6 Ιστολογία-Παθολογοανατομικά στοιχεία .....	15
1.7 Οριστική αντιμετώπιση .....	18
1.8 Τελική σταδιοποίηση του μελανώματος.....	21
2. Υλικό και μέθοδος .....	23
2.1 Η βάση δεδομένων-Ο πληθυσμός.....	23
2.2 Οι μεταβλητές.....	25
2.3 Η τεχνική του φρουρού.....	25
2.4 Η στατιστική ανάλυση.....	26
3. Αποτελέσματα.....	27
3.1 Ο πληθυσμός .....	27
3.2 Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών και η συσχέτιση τους με το λεμφαδένα φρουρό .....	27

3.3 Μονοπαραγοντική ανάλυση.....	30
3.4 Πολυπαραγοντική ανάλυση .....	31
4. Συζήτηση .....	33
4.1 Σύγκριση αποτελεσμάτων μας με άλλες μελέτες.....	33
4.2 Περιορισμοί της μελέτης .....	35
4.3 Συμπεράσματα.....	35
4.4 Ιδέες για το μέλλον .....	36
5. Έγκριση .....	36
6. Βιβλιογραφία.....	37

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος παρουσιάζει μία συνεχή αύξηση σε παγκόσμιο επίπεδο, με ρυθμούς μεγαλύτερους από αυτούς οποιοδήποτε άλλου τύπου καρκίνου. Το 2018 στην Ευρώπη παρατηρήθηκαν 144.200 νέα περιστατικά μελανώματος, κάτι που το καθιστά την 6η πιο συχνή κακοήθεια μετά από τον καρκίνο του μαστού, τον ορθοκολικό καρκίνο, τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.

Ένας τόσο μεγάλος όγκος ασθενών επιβάλλει την ύπαρξη ενός αξιόπιστου συστήματος σταδιοποίησης (T,N,M), με βάση το οποίο θα επιτυγχάνεται η επιλογή του ιδανικού θεραπευτικού πλάνου για τον κάθε ασθενή. Η ταξινόμηση ως προς το στάδιο T γίνεται με βάση τα ιστολογικά στοιχεία της πρωτοπαθούς βλάβης και για το M με βάση τα αποτελέσματα των απεικονιστικών εξετάσεων. Όσον αφορά το στάτους των λεμφαδένων (N), η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού έχει γίνει αναπόσπαστο μέρος της καθημερινής πρακτικής για τη σταδιοποίηση ασθενών με μελάνωμα σταδίου T2, T3 και T4 (και ορισμένους σταδίου T1b) και κλινικά μη ψηλαφητούς λεμφαδένες. Η θεωρία πίσω από το λεμφαδένα φρουρό στο μελάνωμα περιγράφηκε πρώτη φορά από το 1992 από τον Morton, ο οποίος περιέγραψε και την τεχνική για την αναγνώριση και εκτομή του λεμφαδένα φρουρού σε ασθενείς με μελάνωμα.

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι μία αναδρομική μελέτη που ασχολείται με ασθενείς με κακήθες μελάνωμα του δέρματος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού στην κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου από το 2000 έως και το 2020. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανεύρεσης διηθημένου λεμφαδένα φρουρού σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Οι μεταβλητές που θα αναλυθούν σχετίζονται με δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό τους και παθολογοανατομικά στοιχεία της πρωτοπαθούς βλάβης. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η νεαρότερη ηλικία, το πάχος διήθησης κατά Breslow πάνω από 2mm (δηλαδή τα μελάνωμα σταδίου T3 και T4), η παρουσία εξέλκωσης και η λεμφαγγειακή διήθηση αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την ανεύρεση διηθημένου λεμφαδένα φρουρού.

## **ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:**

**Μελάνωμα, Λεμφαδένας φρουρός, Παράγοντες κινδύνου, Ηλικία, Εξέλκωση, Πάχος διήθησης, Διήθηση λεμφαγγείου**

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Η συγκεκριμένη μελέτη αποσκοπεί στην ανεύρεση των κλινικών και παθολογοανατομικών παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα διήθησης του λεμφαδένα φρουρού σε έναν ελληνικό πληθυσμό ασθενών με κακόηθες μελάνωμα του δέρματος. Η ελπίδα είναι ότι, με βάση αυτά τα αποτελέσματα, θα μπορέσει μελλοντικά να γίνεται μια πιο σωστή επιλογή των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού.

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Ιστορία

Στις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα, το μελάνωμα εξακολουθεί να παραμένει μια δυνητικά θανατηφόρα κακοήθεια. Ωστόσο δεν πρόκειται για μια νοσολογική οντότητα που είναι καινούρια στις ζωές μας. Αντιθέτως, αποτελεί μία από τις πρώτες καταγεγραμμένες κακοήθειες. Ήδη από τον 5<sup>ο</sup> αιώνα προ Χριστού ο Ιπποκράτης είχε περιγράψει στα γραπτά του ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από ένα θανατηφόρο όγκο μαύρου χρώματος. Ο Ιπποκράτης υπήρξε μάλιστα και ο «νονός» του μελανώματος, καθώς, βασιζόμενος σε αυτή την κλινική εικόνα, ονόμασε την παθολογία αυτή «μελάνωμα» από το αρχαίο ελληνικό επίθετο «μέλας» (μαύρο) και το επίθημα «ώμα» (όγκος). (1) Παρά την τόσο πρώιμη περιγραφή της νοσολογικής αυτής οντότητας, η πρώτη φορά που το μελάνωμα περιγράφηκε ως ασθένεια ήταν το 1804 από τον René Laënnec (πατέρα του σύγχρονου στηθοσκοπίου), ο οποίος σε ομιλία του στο Παρίσι χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο «μελάνωση» (από την ελληνική λέξη μελανό) αναφερόμενος σε πνευμονικές μεταστάσεις. Ενώ, όμως, το μελάνωμα περιγράφηκε για πρώτη φορά σε λευκούς ασθενείς ευρωπαϊκής φυλής, οι οποίοι ακόμα και σήμερα αποτελούν την ομάδα με την μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μελάνωμα, οι αρχαιότεροι ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο ανευρέθηκαν στη Νότιο Αμερική και δη στο μακρινό Περού. Εκεί, στους πρόποδες των Άνδεων, ανευρέθηκαν μούμιες με πρωτοπαθείς εστίες στο δέρμα αλλά και διάχυτη μεταστατική νόσο από μελάνωμα, οι οποίες, μετά από ανάλυση με ραδιενεργό άνθρακα, χρονολούνται στο 400 π.Χ. και, συνεπώς, άνηκαν σε προκολομβιανούς ιθαγενείς πληθυσμούς της ηπείρου. (2)

## 1.2 Επιδημιολογία

Σύμφωνα με δεδομένα του Παγκόσμιου Παρατηρητηρίου για τον Καρκίνο (GLOBOCAN) του 2020, μεταξύ 36 συγκεκριμένων καρκίνων σε 185 χώρες παγκοσμίως το μελάνωμα αποτελεί το 19<sup>ο</sup> κατά σειράς επίπτωσης για νέα περιστατικά το 2020, με 324.635 νέα περιστατικά τα οποία αποτελούν το 1,7% του συνόλου των νέων καρκίνων παγκοσμίως, ενώ, με 57043 θανάτους, ευθυνόταν για το 0,6% των νέων θανάτων. Η επίπτωσή του είναι ελαφρώς μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες (173.844 έναντι 150.791), κάτι που μεταφράζεται σε μια επίπτωση των 3,8 νέων περιστατικών ανά 100.000 πληθυσμού στους άνδρες και 3,0 ανά 100.000 στις γυναίκες. (3)

Η επίπτωσή του αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο στους λευκούς πληθυσμούς και κυρίως στις περιοχές όπου άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα εκτίθενται παρατεταμένα στην ηλιακή ακτινοβολία. Η Αυστραλία παρουσιάζει την υψηλότερη επίπτωση, με 50-60 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως, με τα ποσοστά όμως να εμφανίζουν πτωτική πορεία από το 2005 και έπειτα, πιθανότα χάρη στις καμπάνιες ευαισθητοποίησης του πληθυσμού για τους κινδύνους της παρατεταμένης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. (4) Στη Βόρεια Αμερική, το μελάνωμα αποτελεί την 5<sup>η</sup> πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες και την 6<sup>η</sup> πιο συχνή στις γυναίκες, ενώ η επίπτωσή του είχε παρατηρήσει άνοδο 270% από το 1973 έως το 2002. (5) Στην Ευρώπη, η νόσος είναι συχνότερη στις Σκανδιναβικές χώρες και την Ελβετία, ενώ στην Ελλάδα, όπως και στις υπόλοιπες μεσογειακές χώρες, τα ποσοστά είναι μικρότερα σε σχέση με άλλα ευρωπαϊκά κράτη, με περίπου 4-5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Παρ'όλα αυτά, σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο αριθμός των νέων περιστατικών μελανώματος έχει τετραπλασιαστεί στη χώρα μας την τελευταία 20ετία. Παράλληλα, το μελάνωμα θεωρείται σπάνια νόσος στην Αφρική, τη Νότιο Αμερική και την Ασία. (4)

Η αυξημένη επίπτωση αφορά κατά βάση τα «λεπτά» μελανώματα, αυτά με πάχος λιγότερο του 1mm κατά Breslow. Η αύξηση αυτή μπορεί να οφείλεται στο υπερβολικό μαύρισμα, σε πιθανή έκθεση σε χημικές ουσίες και σε πιο αποτελεσματικό διαγνωστικό έλεγχο. Το τελευταίο θα εξηγούσε και το γεγονός ότι η επίπτωση των μελανωμάτων που κατηγοριοποιούνται ως «παχιά» (πάχος > 4mm κατά Breslow) είναι σταθερή ή ηπιώς ανοδική. (6)

### 1.3 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τους επίκτητους παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με έκθεση του ασθενούς σε εξωγενείς παράγοντες, σε αυτούς που σχετίζονται με το φαινότυπο του ασθενούς και στους γονιδιακούς-ενδογενείς παράγοντες. (4)

Όσον αφορά τους εξωγενείς παράγοντες κινδύνου, η έκθεση στην ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία, ιδίως στην ακτινοβολία του φάσματος UVB, αποτελεί τον κυριότερο περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος. (7) Δεν είναι όμως τόσο η χρόνια συνεχής έκθεση στον ήλιο που ευθύνεται για αυτό, καθώς αυτή οδηγεί συνήθως σε ακτινική κεράτωση και άλλους καρκίνους του δέρματος (8). Αντιθέτως, η έντονη και διαλείπουσα έκθεση στην



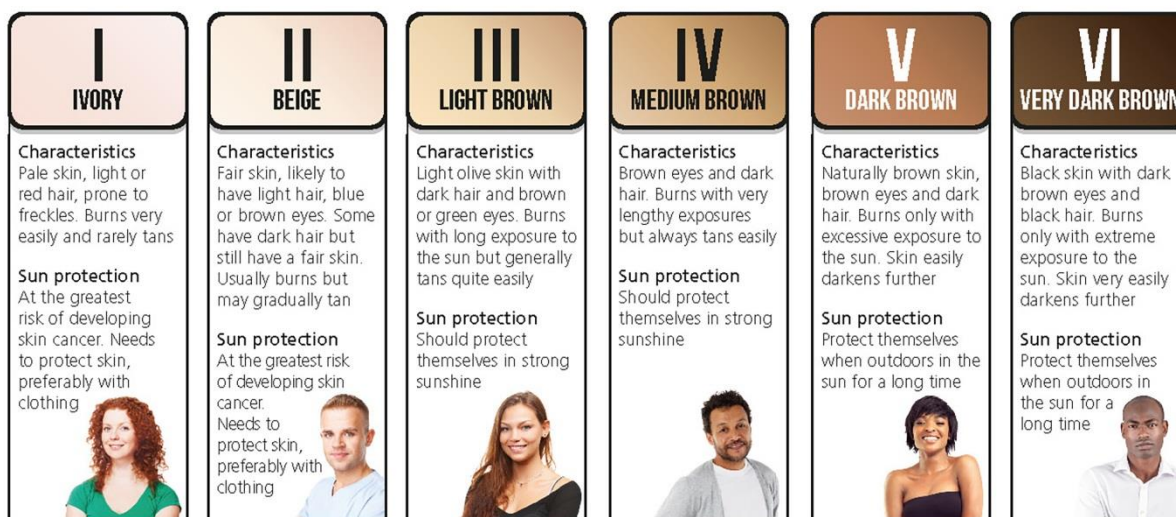
υπεριώδη ακτινοβολία με τυπικό ιστορικό εγκαυμάτων από τον ήλιο είναι αυτή που σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης μελανώματος. (9) Επιπλέον, εγκαύματα κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία έχουν ακόμα μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος και όσοι αναφέρουν στο ιστορικό τους πάνω από 5 περιπτώσεις ηλιακού εγκαύματος έχουν διπλάσιο κίνδυνο από το γενικό πληθυσμό. (9) Έκθεση, όμως, και σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία (UV-A), όπως είναι οι θάλαμοι τεχνητού μαυρίσματος, αλλά και η έκθεση για φωτοθεραπεία σε ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση έχουν ενοχοποιηθεί για μελάνωμα, με την υπεριώδη ακτινοβολία που χρησιμοποιείται στους θαλάμους τεχνητού μαυρίσματος να έχει κατηγοριοποιηθεί πλέον ως ανθρώπινο καρκινογόνο. (5, 10-12) Πέρα από την υπεριώδη ακτινοβολία, μικρότερες μελέτες έχουν δείξει ότι έκθεση σε πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) και σε χρώμιο μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος, αλλά αυτό είναι κάτι που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. (6) Έως τώρα δεν έχει συσχετιστεί κάποιος άλλος περιβαλλοντικός παράγοντας με την εμφάνιση μελανώματος. (7)

Όσον αφορά το φαινότυπο του ασθενούς, μας ενδιαφέρουν κατά βάση τα χαρακτηριστικά του δέρματός του και, ιδίως, ο φωτότυπός του, οι φακίδες, η παρουσία σπίλων και ο αριθμός αυτών. Για το φωτότυπο του δέρματος χρησιμοποιείται η ταξινόμηση Fitzpatrick (πίνακας 1), η οποία περιλαμβάνει το χρώμα του δέρματος, την πιθανότητα εμφάνισης ηλιακών εγκαυμάτων και την πιθανότητα μαυρίσματος. Ανοιχτόχρωμο δέρμα, ξανθό ή κόκκινο χρώμα μαλλιών, ανοιχτόχρωμα μάτια και η παρουσία φακίδων έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος, όπως επίσης έχει συσχετιστεί και η αδυναμία μαυρίσματος, η οποία επιφέρει αύξηση του κινδύνου κατά 2 φορές. (6) Ο πιο σημαντικός όμως παράγοντας κινδύνου στο σώμα του κάθε ανθρώπου είναι ο αριθμός των σπίλων, και δη των άτυπων, και όχι τόσο το μέγεθος ή η εντόπισή τους, με ένα ποσοστό 22-57% των μελανωμάτων να αναπτύσσονται σε έδαφος προϋπάρχοντος μελαγχρωματικού σπίλου. (4) Όσον αφορά την επίδραση του συνολικού αριθμού των σπίλων, ασθενείς με πάνω από 100 σπίλους έχουν περίπου επταπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν μελάνωμα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. (13) Σπίλοι διαμέτρου άνω των 5mm έχουν επίσης μεγαλύτερη πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής σε μελάνωμα. (5)

<b>Τύπος</b>	<b>Χαρακτηριστικά δέρματος</b>	<b>Ικανότητα μαυρίσματος</b>
I	Αλαβάστρινο χρώμα	Καίγεται εύκολα, Δεν μαυρίζει
II	Λευκό δέρμα	Καίγεται εύκολα, Μαυρίζει ελάχιστα και με δυσκολία
III	Λευκό δέρμα	Καίγεται μέτρια, Μαυρίζει μέτρια
IV	Ανοικτό καφέ δέρμα	Καίγεται ήπια, Μαυρίζει μέτρια προς εύκολα
V	Καφέ δέρμα	Σπανίως καίγεται, Μαυρίζει πολύ
VI	Σκούρο καφέ/Μάυρο δέρμα	Δεν καίγεται ποτέ, Μαυρίζει πολύ

**Πίνακας 1:** Ταξινόμηση Fitzpatrick

### THE FITZPATRICK SKIN TYPE SCALE



**Εικόνα 1:** Η ταξινόμηση Fitzpatrick

Τέλος, αναφορικά με τους γενετικούς/γονιδιακούς παράγοντες, το οικογενειακό ιστορικό παίζει πολύ σημαντικό ρόλο, καθότι έχει δείχθει ότι 7-15% των μελανωμάτων αναπτύσσονται σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό αναμνηστικό (14), με τη συνηθέστερη μετάλλαξη σε αυτές τις οικογένειες να είναι αυτή του γονιδίου CDKN2A και σπανιότερα του γονιδίου CDK4. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, έχουν μελανώματα μικρότερου πάχους, ιστορικό δυσπλαστικών σπύλων και έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν πολλαπλά πρωτοπαθή μελανώματα. (6) Αυξημένη επίπτωση

μελανώματος εμφανίζεται και σε ασθενείς που πάσχουν από οικογενή σύνδρομο που οδηγούν σε ανάπτυξη άλλων κακοηθειών, όπως, για παράδειγμα, το οικογενές ρετινοβλάστωμα, το σύνδρομο Li-Fraumeni και το σύνδρομο Lynch τύπου II. (15) Τέλος, κάποιοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) σε γονίδια όπως το MC1R έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης μελανώματος. (6)

## 1.4 Διάγνωση

Παρά το ότι η οριστική διάγνωση του μελανώματος γίνεται από τον παθολογοανατόμο, δεν πρέπει να παραβλέπουμε το γεγονός ότι η κλινική υποψία και η πρώιμη διάγνωση του μελανώματος αποτελούν το σημείο-κλειδί για την ελάττωση της θνητότητας της νόσου. Αυτό συμβαίνει γιατί η πρόγνωση του μελανώματος εξαρτάται από το πάχος διήθησης της πρωτοπαθούς βλάβης, το οποίο αυξάνεται με το πέρασμα του χρόνου. Πρωταρχικό ρόλο σε αυτή την προσέγγιση έχει η αυτοεξέταση του δέρματος από το γενικό πληθυσμό μέσω της χρήσης διαφόρων κλιμάκων και κριτηρίων όπως τα κριτήρια ABCDE, δηλαδή η ύπαρξη ασυμμετρίας, τα ασαφή όρια, η παρουσία διαφόρων χρωμάτων, διάμετρος πάνω από 6mm και η εξέλιξη της βλάβης στο χρόνο. (5) Πέρα από την αυτοεξέταση, όμως, καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση έχει η λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού και, ακολούθως, η ενδελεχής κλινική εξέταση και δερματοσκόπηση από ειδικό. Με τη δερματοσκόπηση μπορούν να αναγνωριστούν μορφολογικά στοιχεία των επιπολής στοιβάδων του δέρματος τα οποία δεν είναι ορατά με το γυμνό μάτι και σχετίζονται με συγκεκριμένο υπότυπο του μελανώματος. Έχει βρεθεί ότι η δερματοσκόπηση αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σχεδόν κατά 20%, συγκριτικά με την απλή κλινική εξέταση. (4) Σε ασθενείς με πολλαπλούς σπίλους, η τυπική προσέγγιση είναι η ανεύρεση του «χαρακτηριστικού» σπίλου, ο οποίος είναι αυτός με τον οποίο όλοι οι υπόλοιποι ομοιάζουν. Έχοντας αυτόν κατά νου, περνάμε στο δεύτερο βήμα, το οποίο είναι το «σημείο του ασχημόπαπου», η ανεύρεση, δηλαδή, ενός σπίλου ο οποίος διαφέρει αρκετά από τον «χαρακτηριστικό σπίλο» και είναι ύποπτος για μελάνωμα. (16) Εναλλακτική μέθοδος είναι η φωτογράφιση ολόκληρου του σώματος και η επανεκτίμηση σε μικρό χρονικό διάστημα με επανάληψη της φωτογράφισης και σύγκριση των δύο σετ εικόνων, με στόχο την ανεύρεση σπύλων οι οποίοι εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου σε μελανώματα. Τέλος, για επιλεγμένους ασθενείς στους οποίους η κλινική εξέταση και η δερματοσκόπηση δεν μας οδηγούν σε κάποιο συμπέρασμα υπάρχουν και πιο σύγχρονες μέθοδοι όπως η συνεστιακή μικροσκοπία ανάκλασης (reflectance confocal microscopy, RCM) η οποία μπορεί να αναδείξει αλλαγές του δέρματος σε κυτταρικό επίπεδο. (5)

## 1.5 Αρχική αντιμετώπιση

Για να αντιμετωπίσουμε ένα μελάνωμα πρέπει πρώτα να το διαγνώσουμε. Σε ασθενείς με βλάβες του δέρματος με άτυπη εικόνα ή ασθενείς, στους οποίους υποψιαζόμαστε κακοήθεια, πρέπει να γίνεται εκτομή της βλάβης και να αποστέλλεται σε παθολογοανατόμο. Ιδανικά πρέπει να υποβληθεί ο ασθενής σε βιοψία εκτομής της βλάβης, με περιφερικό όριο τα 2mm, την τομή κατά μήκος των γραμμών Langer του δέρματος για καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα και με την εκτομή να φτάνει έως το υποδόριο. Πολλή προσοχή πρέπει να δίνεται στην εκτομή του εν τω βάθει ορίου της βλάβης για να επιτευχθεί η σωστή σταδιοποίηση αυτής. Εναλλακτική επιλογή για λήψη δείγματος για ιστολογική ανάλυση αποτελούν λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, όπως η “punch biopsy” ή μια επιφανειακή “shaving biopsy”. Το μειονέκτημα αυτών των τεχνικών είναι ότι υπάρχει ο κίνδυνος λήψης ανεπαρκούς δείγματος και υποσταδιοποίησης της νόσου και η αδυναμία εκτίμησης κάποιων ιστοπαθολογικών παραγόντων, όπως π.χ. η παρουσία υποστροφής. (4) Επιπλέον, με την “punch biopsy” υπάρχει κίνδυνος διασποράς των κακοήθων κυττάρων προς βαθύτερο επίπεδο του δέρματος. Ως εκ τούτου οι τελευταίες μέθοδοι γενικώς αντενδείκνυνται.

## 1.6 Ιστολογία-Παθολογοανατομικά στοιχεία

Όπως έχουμε αναφέρει προηγουμένως, η ιστολογική εξέταση της πρωτοπαθούς βλάβης αποτελεί το θεμέλιο λίθο ολόκληρης της αντιμετώπισης του μελανώματος, καθώς (α) θα προσδιορίσει τον ιστολογικό υπότυπο, (β) θα καθορίσει το στάδιο T της νόσου, (γ) θα προσδιορίσει τα όρια της συμπληρωματικής, ευρύτερης, εκτομής, (δ) θα προϊδεάσει για την πιθανότητα διήθησης του λεμφαδένα φρουρού και (ε) θα δώσει μια πρώτη εικόνα για το μεταστατικό δυναμικό της νόσου. Η οριστική αντιμετώπιση του μελανώματος θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν έχουμε στα χέρια μας το πόρισμα της παθολογοανατομικής εξέτασης. (6)

Το μελάνωμα έχει κάποιους κύριους ιστολογικούς υπότυπους και αρκετούς ακόμα πιο σπάνιους. Ο συχνότερος είναι το επιπολής εξαπλούμενο μελάνωμα, το οποίο εμφανίζεται σε 70% των περιστατικών, σχετίζεται με περιοδική έκθεση στον ήλιο, και εντοπίζεται κυρίως στην οπίσθια επιφάνεια των κάτω άκρων στις γυναίκες και στη ράχη στους άνδρες. Οι επόμενοι δύο σε συχνότητα υπότυποι είναι το οζώδες μελάνωμα, που εντοπίζεται σε ποσοστό περίπου 5%, συχνότερα στον κορμό και τα άκρα ασθενών στην 5<sup>η</sup>-6<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους και το

μελάνωμα επί κακοήθους φακής, σε ποσοστό 4-15%, που σχετίζεται με συνεχή έκθεση στον ήλιο και αυξημένη ηλικία. Άλλοι λιγότεροι συχνοί υπότυποι αποτελούν το μελάνωμα των άκρων, το οποίο, αν και σπάνιο στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, αποτελεί τον συχνότερο υπότυπο σε ασθενείς με καταγωγή από την Ασία, την Αφρική ή τη Λατινική Αμερική, καθώς και το δεσμοπλαστικό μελάνωμα, το μελάνωμα ζωικού τύπου και το μελάνωμα τύπου Spitz. (5)

Άλλο ένα στοιχείο που μας απασχολεί είναι η φάση ανάπτυξης του μελανώματος, η οποία μπορεί να είναι είτε οριζόντια, είτε κάθετη, κάτι που έχει σημασία καθώς το μελάνωμα θα δώσει μεταστάσεις όταν βρίσκεται σε κάθετη φάση ανάπτυξης. (4)

Καίριας προγνωστικής σημασίας είναι η σωστή εκτίμηση του πάχους διήθησης του μελανώματος κατά Breslow, το οποίο υπολογίζεται τραβώντας μια ευθεία γραμμή με γωνία 90 μοιρών από την επιδερμίδα έως το βαθύτερο σημείο διήθησης του μελανώματος. Το πάχος διείσδυσης σε συνδυασμό με την παρουσία ή απουσία εξέγκωσης δίνει το στάδιο T του μελανώματος, και καθορίζει όλες τις επόμενες κινήσεις μας. (Πίνακας 2)

<b>Στάδιο T</b>	<b>Πάχος διήθησης-Breslow</b>	<b>Εξέγκωση</b>
T0 (καμία ένδειξη πρωτοπαθούς βλάβης)	-	-
Tx (αδυναμία εκτίμησης πρωτοπαθούς βλάβης)	-	-
Tis (μελάνωμα in situ)	-	-
T1a	<0.8mm	Όχι
T1b	<0.8 mm	Ναι
T1b	0.8-1.0 mm	Ναι ή Όχι
T2a	1.0-2.0 mm	Όχι
T2b	1.0-2.0 mm	Ναι
T3a	2.0-4.0 mm	Όχι
T3b	2.0-4.0 mm	Ναι
T4a	>4.0 mm	Όχι
T4b	>4.0 mm	Ναι

**Πίνακας 2:** Στάδιο T, AJCC 8<sup>η</sup> έκδοση

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος στο παρελθόν θεωρούνταν μεγάλης προγνωστικής αξίας αλλά πλέον τείνει να εγκαταλειφθεί αποτελεί το επίπεδο Clark του μελανώματος, το οποίο περιγράφει το επίπεδο στιβάδας του δέρματος μέχρι το οποίο έχει διηθήσει το μελάνωμα. Με βάση αυτό χωρίζεται σε 5 επίπεδα (17):

- Επίπεδο I: όλα τα κύτταρα του μελανώματος βρίσκονται πάνω από τη βασική μεμβράνη. Πρόκειται βασικά για το in situ μελάνωμα.
- Επίπεδο II: τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν διηθήσει τη βασική μεμβράνη και έχουν επεκταθεί στο θηλώδες χόριο
- Επίπεδο III: τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν διηθήσει πλήρως το θηλώδες χόριο και έχουν επεκταθεί έως το όριο με το δικτυωτό χόριο
- Επίπεδο IV: τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν διεισδύσει εις βάθος ανάμεσα στις ίνες κολλαγόνου του δικτυωτού χορίου
- Επίπεδο V: το μελάνωμα έχει διηθήσει το υποδόριο

Κλείνοντας, άλλοι παράγοντες που αξιολογούνται από τον παθολογοανατόμο είναι η παρουσία και ο αριθμός των μιτώσεων, η διήθηση του όγκου από λεμφοκύτταρα, η παρουσία

υποστροφής, μικροδορυφορικών εστιών, λεμφαγγειακής διήθησης και περινευρικής διήθησης (νευροτροπισμός). (4)

### 1.7 Οριστική αντιμετώπιση

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, το στάδιο T του μελανώματος θα κατευθύνει τα επόμενα μας βήματα. Με βάση αυτό καθορίζονται τα όρια εκτομής τα οποία θα πρέπει να προσέξει ο χειρουργός στη συμπληρωματική ευρεία εκτομή του όγκου, όπως, επίσης, και η διαχείριση των περιοχικών λεμφαδένων, και δη του λεμφαδένα φρουρού. Η συμπληρωματική ευρεία εκτομή και η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (όπου αυτή απαιτείται) γίνονται στον ίδιο, με τη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού, όμως, να πρέπει πάντα να προηγείται για να μην υπάρξει διαταραχή της λεμφικής παροχέτευσης της περιοχής, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία ανεύρεσης του φρουρού. (4)

Σύμφωνα με τις οδηγίες του NCCN, σε περίπτωση που έχουμε μελάνωμα *in situ*, αρκούν όρια εκτομής 0,5-1,0 cm περιμετρικά του όγκου. Σε ασθενείς με T1 νόσο, το όριό μας θα είναι 1 cm, σε T2 η οδηγία είναι για 1,0-2,0 cm αναλόγως των ανατομικών περιορισμών που μπορεί να υπάρχουν (ιδανικά 2,0 cm), ενώ για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου T3 και T4 το όριο μας οφείλει να είναι στα 2,0 cm. (18) Στο παρελθόν και ειδικά για μελάνωμα με πάχος άνω του 1,0 mm (T2-T4), τα όρια εκτομής ήταν αρκετά μεγαλύτερα και έφταναν έως τα 5 cm. Συνεπώς, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων απαιτούνταν μοσχεύματα μερικού πάχους για τη σύγκλιση του τραύματος και υπήρχε μεγάλο ποσοστό επιπλοκών σχετιζόμενες με το τραύμα, όπως διαπύησή του και η νέκρωση του μοσχεύματος. (6) Αυτό συνεχίστηκε έως ότου μία σειρά από μελέτες ανέδειξαν ότι όρια μεγαλύτερα από 2,0 cm δεν έχουν στατιστικά σημαντική επίπτωση στην τοπική υποτροπή, την επιβίωση απουσία νόσου και την ολική επιβίωση. (19-21) Το εν τω βάθει όριο της εκτομής μας οφείλει να περιλαμβάνει την εν τω βάθει λιπώδη στιβάδα του υποδορίου, έως και την περιτονία του μύος. (4)

Η διαχείριση των περιοχικών λεμφαδένων σε ασθενείς με μελάνωμα, οι οποίοι δεν έχουν κλινικά εμφανείς λεμφαδενικές μεταστάσεις, ούτε απομακρυσμένες μεταστάσεις, είναι καίρια, καθώς θα μας διευκρινίσει το στάδιο N της νόσου και την ανάγκη συμπληρωματικής χειρουργικής ή/και συστηματικής θεραπείας, και έχει αλλάξει ριζικά τα τελευταία περίπου 30 χρόνια. (22) Στο όχι και τόσο μακρινό παρελθόν, λοιπόν, η μέθοδος εκλογής ήταν ο ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός της περιοχής στην οποία φαινόταν ότι καταλήγει η λεμφική παροχέτευση του όγκου. Εφόσον μόνο περίπου 20% των ασθενών με κλινικά μη διηθημένους

λεμφαδένες παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, 80% αυτών των ασθενών εκτέθηκαν στην πιθανή νοσηρότητα και στο κόστος του ριζικού λεμφαδενικού καθαρισμού, χωρίς να υπάρχει δυνητικό όφελος. Αυτό ξεκίνησε να αλλάζει το 1992 όταν, με μία πρωτοποριακή μελέτη, ο Donald Morton και οι συνεργάτες τους περιέγραψαν για πρώτη φορά τη θεωρία του λεμφαδένα φρουρού για το μελάνωμα (23), βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι για κάθε περιοχή του δέρματος υπάρχει ένας περιοχικός λεμφαδένας ο οποίος λαμβάνει πρώτος τη λεμφική απορροή από την περιοχή (ο λεμφαδένας φρουρός), πριν αυτή καταλήξει στους υπόλοιπους λεμφαδένες της περιοχής. Έτσι, αποτελεί τον πρώτο σταθμό για λεμφαδενικές μεταστάσεις του μελανώματος. Φάνηκε, δε, ότι, εφόσον ο λεμφαδένας φρουρός είναι ελεύθερης μεταστατικής διήθησης, τότε και οι υπόλοιποι λεμφαδένες της περιοχής είναι απίθανο να έχουν μικρομεταστάσεις. Στην περίπτωση που ο λεμφαδένας φρουρός ήταν διηθημένος ακολούθησε επιχώριος ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός, η αξιά του οποίου αμφισβητείται τα τελευταία χρόνια (βλέπε συζήτηση πάρα κάτω). Η προγνωστική αξία του λεμφαδένα φρουρού επιβεβαιώθηκε ακολούθως το 1999 από τον Gershenwald και τους συνεργάτες του σε μία πολυϊδρυματική μελέτη. (24) Έκτοτε ακολούθησε μια σειρά από μελέτες, οι οποίες είχαν ως στόχο να προσδιορίσουν σε ποια μελανώματα έχει ένδειξη η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού. Η σημαντικότερη από αυτές τις μελέτες υπήρξε η MSLT-1, της οποίας ηγήθηκε ο Morton (25). Η MSLT-1 απέδειξε ότι σε μελανώματα, τα οποία χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσου πάχους (Breslow μεταξύ 1-4 mm, στη μελέτη 1,2-3,5 mm) και παχιά (Breslow>4 mm, στη μελέτη >3,5 mm), η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού προσφέρει ακριβείς και ιδιαίτερες σημαντικές πληροφορίες για τη σταδιοποίηση της νόσου, συνεισφέρει σημαντικά στον έλεγχο της περιοχικής νόσου και, σε ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες και μελάνωμα ενδιάμεσου πάχους, αυξάνει σημαντικά την επιβίωση που σχετίζεται με τη νόσο. Επιπλέον, η MSLT-1 έδειξε ότι το στάτους του λεμφαδένα φρουρού αποτελεί το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα υποτροπής της νόσου και θνητότητας σχετιζόμενη με τη νόσο. Όσον αφορά τους ασθενείς με λεπτό μελάνωμα (Breslow<1 mm), τα πράγματα δεν είναι εξίσου ξεκάθαρα, καθώς, πέρα από το πάχος διήθησης, πρέπει να αξιολογηθούν και άλλοι παράγοντες πριν ληφθεί η απόφαση για το κατά πόσο θα λάβει χώρα βιοψία του λεμφαδένα φρουρού. Οι κυριότεροι εξ αυτών είναι η ύπαρξη ή όχι εξέγκωσης, το επίπεδο Clark και ο αριθμός των μιτώσεων (26). Σύμφωνα με τις σημερινές οδηγίες του NCCN, έκδοση 3.2022 (18), σε ασθενείς με στάδιο IA κατά T (Πίνακας 2) αρκεί μόνο η συμπληρωματική ευρεία εκτομή και δεν είναι απαραίτητη η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού. Αντίθετα, σε ασθενείς σταδίου IB κατά T συστήνεται να εξεταστεί (discuss and consider) η πραγματοποίηση της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού, ιδίως όταν υπάρχουν κάποιοι από τους παράγοντες κινδύνου που προαναφέραμε.



Η περαιτέρω διαχείριση των ασθενών με διηθημένο λεμφαδένα φρουρό είναι όμως αυτή που τραβάει τα φώτα της δημοσιότητας τα τελευταία χρόνια. Πιο παλιά, ο χρυσός κανόνας αντιμετώπισης σε τέτοια περιστατικά ήταν πάντοτε να υποβληθεί ο ασθενής σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό. Για να αποσαφηνιστεί οριστικά το κατά πόσο ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός, με όλες τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές του, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (π.χ. λεμφοίδημα), είναι απολύτως απαραίτητος, ερευνητές προχώρησαν σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, τη MSLT-2 (27) και τη DeCOG-SLT (28), οι οποίες δημοσιεύτηκαν με ένα χρόνο διαφορά μεταξύ τους. Στις μελέτες αυτές, ασθενείς με διηθημένο λεμφαδένα φρουρό τυχαιοποιούνταν σε δύο ομάδες: στην ομάδα που υποβαλλόταν άμεσα σε συμπληρωματικό λεμφαδενικό καθαρισμό και στην ομάδα στην οποία ο ασθενής υποβαλλόταν σε στενή κλινική και υπερηχογραφική παρακολούθηση της ομάδας λεμφαδένων όπου βρέθηκε ο λεμφαδένας φρουρός. Καμία από τις δύο αυτές μελέτες δεν ανέδειξε υπεροχή ενός άμεσου λεμφαδενικού καθαρισμού, όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, σε σχέση με παρακολούθηση και παρέμβαση μόνο επί υποτροπής της νόσου. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι στην DeCOG-SLT μελέτη ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός για την ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στην έκβαση μεταξύ των δύο ομάδων ('underpowered'), ενώ οι ασθενείς που περιελάμβανε η MSLT-2 μελέτη είχαν κατά μέσο όρο πολύ μικρότερο μεταστατικό φορτίο στον λεμφαδένα φρουρό από αυτό που παρατηρείται στην καθημερινή πράξη και συνεπώς πολύ καλύτερη έκβαση, έχοντας έτσι μικρότερη πιθανότητα ανάδειξης διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Εν τούτοις, ο συμπληρωματικός ριζικός επιχώριος λεμφαδενικός καθαρισμός προσέφερε πιο λεπτομερή σταδιοποίηση της λεμφαδενικής νόσου και καλύτερο τοπικοπεριοχικό έλεγχο της νόσου. Με βάση αυτές τις μελέτες, οι οδηγίες του NCCN (18) αναφέρουν και τις δύο αυτές επιλογές, με το λεμφαδενικό καθαρισμό να επιλέγεται σε περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η τακτική παρακολούθηση του ασθενούς και η πιθανότητα μεταστάσεων στους υπόλοιπους επιχώριους λεμφαδένες είναι υψηλή.

Παρά τις ριζικές αλλαγές στη διαχείριση των ασθενών με μη κλινικά φανερά μεταστατική νόσο στους λεμφαδένες, η αντιμετώπιση των ασθενών με κλινικά ψηλαφητούς λεμφαδένες δεν έχει αλλάξει και οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό μετά από κυτταρολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση. (26)

## 1.8 Τελική σταδιοποίηση του μελανώματος

Μετά λοιπόν από την παρέμβαση στους περιοχικούς λεμφαδένες καταλήγουμε στο οριστικό στάδιο N του μελανώματος. (Πίνακας 3)

<b>Στάδιο N</b>	<b>Περιγραφή</b>
N0	Χωρίς περιοχικές μεταστάσεις
N1	A: 1 όχι κλινικά ψηλαφητός λεμφαδένας
	B: 1 κλινικά ψηλαφητός λεμφαδένας
	C: καθ' οδόν ή δορυφορικές μεταστάσεις, χωρίς διηθημένους λεμφαδένες
N2	A: 2-3 όχι κλινικά ψηλαφητοί λεμφαδένες
	B: 2-3 λεμφαδένες με τουλάχιστον τον ένα από αυτούς να είναι κλινικά ψηλαφητός
	C: 1 διηθημένος λεμφαδένας και καθ' οδόν ή δορυφορικές μεταστάσεις
N3	A: >4 όχι κλινικά ψηλαφητοί λεμφαδένες
	B: >4 λεμφαδένες με τουλάχιστον τον ένα από αυτούς να είναι κλινικά ψηλαφητός, ή λεμφαδενικό block
	C: $\geq$ 2 διηθημένοι λεμφαδένες και καθ' οδόν ή δορυφορικές μεταστάσεις

Πίνακας 3: Στάδιο N, AJCC 8<sup>η</sup> έκδοση

Το στάδιο M προκύπτει από την παρουσία ή όχι απομακρυσμένων δευτεροπαθών εντοπίσεων της νόσου οι οποίες θα αναδειχθούν κατά τη φάση της σταδιοποίησης της νόσου με αξονικές τομογραφίες, υπερηχητική τομογραφία και PET-FDG scan. (Πίνακας 4).

<b>Στάδιο M</b>	<b>Περιγραφή</b>
M0	Χωρίς ένδειξη απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1a	Μεταστάσεις σε δέρμα, μαλακά μόρια (π.χ. μύες) και μη περιοχικούς λεμφαδένες
M1b	Πνευμονικές μεταστάσεις
M1c	Σπλαγγχνικές μεταστάσεις-πλην ΚΝΣ
M1d	Μετάσταση στο ΚΝΣ

**Πίνακας 4:** Στάδιο M, AJCC 8<sup>η</sup> έκδοση, ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα)

Από τη στιγμή λοιπόν που θα έχουμε στα χέρια μας το στάδιο T, N και M καταλήγουμε και στο τελικό στάδιο της νόσου (Πίνακας 5), το οποίο θα κατευθύνει τις περαιτέρω θεραπευτικές αποφάσεις όσον αφορά την επικουρική θεραπεία που πιθανώς θα χρειαστεί να λάβει ο ασθενής.

<b>ΣΤΑΔΙΟ T</b>	<b>ΣΤΑΔΙΟ N</b>	<b>ΣΤΑΔΙΟ M</b>	<b>ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ</b>
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Οποιοδήποτε T	≥N1	M0	III
Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1	IV

**Πίνακας 5:** Τελικό στάδιο της νόσου, AJCC 8<sup>η</sup> έκδοση

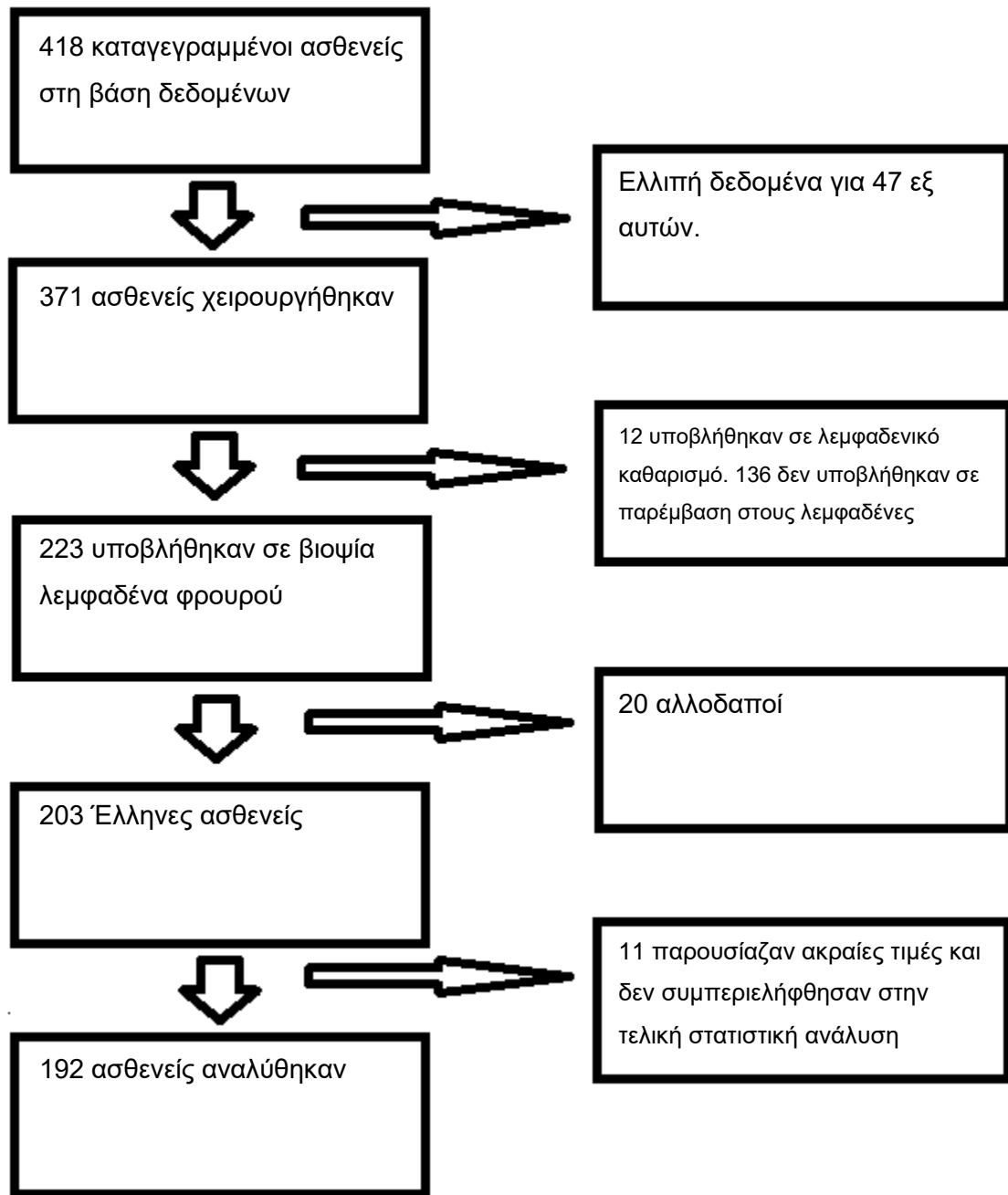


## 2. Υλικό και μέθοδος

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε ως μία αναδρομική μελέτηση παρατήρησης.

### 2.1 Η βάση δεδομένων-Ο πληθυσμός

Από τον έλεγχο της βάσης δεδομένων για το μελάνωμα της κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) διαπιστώθηκε ότι στο χρονικό διάστημα 2000-2020 παρουσιάστηκαν 418 ενήλικες ασθενείς με μελάνωμα. Από αυτούς εν τέλει οδηγήθηκαν στο χειρουργείο του ΠαΓΝΗ οι 371. Σε 136 ασθενείς δεν υπήρξε κάποια παρέμβαση στους λεμφαδένες λόγω χαμηλού σταδίου T της νόσου (π.χ. Tis, T1a), σε 12 έγινε κατευθείαν λεμφαδενικός καθαρισμός λόγω κλινικά φανερών λεμφαδενικών μεταστάσεων και, τέλος, 223 ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού. Η παρούσα μελέτη επιζητεί να καταδείξει τους παράγοντες κινδύνου για διήθηση του λεμφαδένα φρουρού σε ελληνικό πληθυσμό. Συνεπώς, από τους 223 ασθενείς συνολικά που υποβλήθηκαν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού δεν αναλύθηκαν τα δεδομένα για 20 εξ αυτών, καθώς ήταν αλλοδαποί. Εν τέλει, μετά από έλεγχο για ακραίες τιμές, 11 ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στην τελική στατιστική ανάλυση (π.χ., ένας ασθενής παρουσιάστηκε με πάχος διήθησης κατά Breslow 18 mm), κατεβάζοντας έτσι τον τελικό αριθμό στους 192 ασθενείς.



**Εικόνα 2:** Η βάση δεδομένων και ο πληθυσμός

## 2.2 Οι μεταβλητές

Στη συγκεκριμένη μελέτη, εξαρτημένη μεταβλητή υπήρξε η κατάσταση (status) του λεμφαδένα φρουρού (διήθημένος ή όχι). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές, οι οποίες αναλύθηκαν για να εκτιμηθεί η συσχέτισή τους με τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού, σχετίζονταν με δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς, όπως το φύλο και η ηλικία, με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας, η οποία είχε κατηγοριοποιηθεί σε 4 ομάδες (κεφαλή/τράχηλος, κορμός, άνω άκρα, κάτω άκρα) και με στοιχεία που είχαν προκύψει από την παθολογοανατομική εξέταση της πρωτοπαθούς βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε το ιστορικό μελανώματος, η ανάπτυξη σε έδαφος σπίλου, το πάχος διήθησης κατά Breslow (τόσο ως συνεχής μεταβλητή, όσο και χωρισμένο σε κατηγορίες: <1mm, 1-2mm, 2-4mm, >4mm), το επίπεδο Clark, ο ιστολογικός υπότυπος του μελανώματος, η παρουσία και ο αριθμός μιτώσεων ανά mm<sup>2</sup>, η παρουσία εξέλκωσης, το στάδιο T του όγκου, η παρουσία κάθετης ανάπτυξης, η παρουσία λεμφοκυτταρικής αντίδρασης, η παρουσία υποστροφής, η διήθηση αιμοφόρου αγγείου και η διήθηση λεμφαγγείου.

## 2.3 Η τεχνική του φρουρού

Οι ασθενείς οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού οδηγούνταν 2 έως το πολύ 18 ώρες πριν το χειρουργείο στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του ΠαΓΝΗ. Εκεί γινόταν έγχυση ενός ραδιενεργού κολλοειδούς με βάση το technetium-99 στο χόριο πέριξ της ουλής, η οποία είχε μείνει από τη διαγνωστική βιοψία εκτομής της πρωτοπαθούς βλάβης, ή, πιο σπάνιο, πέριξ της πρωτοπαθούς βλάβης, όταν είχε προηγηθεί μερική βιοψία για να τεθεί η διάγνωση. Μετά από την έγχυση η ραδιενεργή ουσία μεταφέρεται μέσω των λεμφαγγείων του χορίου στο λεμφαδένα φρουρό. Κατόπιν, ο ασθενής υποβαλλόταν σε λεμφοσπινθηρογράφημα το οποίο αναδεικνυε τη θέση του λεμφαδένα φρουρού, καθώς είχε ήδη προσλάβει το ραδιενεργό δείκτη. Ακολούθως ο ασθενής οδηγούνταν στο χειρουργείο. Διεγχειρητικά, για την ανεύρεση του λεμφαδένα φρουρού, καίριο ρόλο είχε ένα gamma-probe το οποίο αναγνώριζε τη γάμμα-ακτινοβολία που εξέπεμπε το technetium-99 που είχε απορροφήσει ο λεμφαδένας φρουρός. Σε ορισμένες περιπτώσεις, πέραν της διαδικασίας που μόλις περιγράφηκε, γινόταν και έγχυση μπλε χρωστικής η οποία χρωμάτιζε το λεμφαδένα φρουρό δίνοντας έτσι δύο στοιχεία (το μπλε χρώμα και τη ραδιενέργεια) στο χειρουργό για την εκτομή του. Με αυτή τη μέθοδο γινόταν εκτομή ενός έως και τριών λεμφαδένων οι οποίοι στη συνέχεια αποστέλλονταν στο παθολογοανατομικό εργαστήριο για ανάλυση.

Μετά από την ανεύρεση του λεμφαδένα φρουρού, ακολουθούσε η συμπληρωματική χειρουργική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς βλάβης, με συμπληρωματική ευρεία εκτομή.

## 2.4 Η στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έλαβε χώρα με τη βοήθεια του λογισμικού IBM SPSS 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Τα περιγραφικά στατιστικά που αναζητήθηκαν ήταν η συχνότητα κάθε μεταβλητής για τις ποιοτικές, ενώ, για τις ποσοτικές, αναζητήθηκε η μέση τιμή, η συχνότητα, το εύρος και, όπου αυτό κατέστη δυνατό, ομαδοποιήθηκαν σε τεταρτημόρια. Πριν προχωρήσουμε σε μονοπαραγοντική ανάλυση, έγινε έλεγχος κανονικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές, ο οποίος έδειξε ότι, ενώ η ηλικία ακολουθεί την κανονική κατανομή, ο αριθμός των μιώσεων και το πάχος διήθησης κατά Breslow δεν την ακολουθούν. Ακολούθως, αναλύθηκαν οι ποσοτικές μεταβλητές με τη βοήθεια των Student's t-test για μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και Mann-Whitney test για μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Για τις ποιοτικές μεταβλητές, έγινε έλεγχος του  $\chi^2$  για να ελεγχθεί η συσχέτισή τους με τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού. Ένα  $p < 0.05$  αναδεικνυε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Η επίδραση της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη μεταβλητή ποσοτικοποιήθηκε με το Odds Ratio (OR) και το 95% Confidence Interval (95% CI). Μετά το πέρας αυτών των αναλύσεων ακολούθησε πολυπαραγοντική ανάλυση μεταξύ των μεταβλητών οι οποίες, στη μονοπαραγοντική ανάλυση, είχαν φανεί ότι είναι στατιστικά σημαντικές.



## 3. Αποτελέσματα

### 3.1 Ο πληθυσμός

Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν σχεδόν εξ ημισείας χωρισμένος σε άνδρες και γυναίκες, με 95 άνδρες (49,5%) και 97 γυναίκες (50,5%) να τον απαρτίζουν. Η μέση ηλικία ήταν τα 56,7 έτη, ενώ το ηλικιακό εύρος κυμαινόταν από τα 18 έως και τα 93 έτη. Κατά την ανάλυση της ηλικίας προέκυψαν τα εξής τεταρτημόρια: 18-45 έτη, 45-59 έτη, 59-69 έτη και 69-93 έτη. Στην πλειοψηφία των ασθενών μας, η πρωτοπαθής βλάβη εντοπιζόταν στον κορμό (46,4%) και, ακολούθως, σε κάτω άκρα (30,7%), άνω άκρα (12,0%) και σε κεφαλή/τράχηλο (10,9%).

### 3.2 Τα παθολογονατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών και η συσχέτιση τους με το λεμφαδένα φρουρό

Διηθημένος λεμφαδένας φρουρός ανευρέθη σε 31 από τους 192 ασθενείς, δηλαδή στο 16,1% του πληθυσμού της μελέτης μας. Το μέσο πάχος διήθησης κατά Breslow ήταν στα 1,8 mm με περίπου το 40,0% του πληθυσμού να παρουσιάζεται με “λεπτό” μελάνωμα (<1mm) και μόλις ένα ποσοστό 7,4% να εμφανίζεται με “παχύ” μελάνωμα (>4mm). Ο επικρατής ιστολογικός υπότυπος ήταν το επιφανειακά εξαπλούμενο μελάνωμα σε ποσοστό 64,4%, με δεύτερο το οζώδες μελάνωμα σε ποσοστό 19,6%, ενώ 42,2% των βλαβών να αναπτύσσονται σε έδαφος προϋπάρχοντος σπίλου. Σχεδόν στις μισές πρωτοπαθείς βλάβες το επίπεδο κατά Clark ήταν IV (48,7%). Μιτώσεις ανευρέθησαν στο 78,1% του πληθυσμού, με μέση τιμή τις 4 μιτώσεις/mm<sup>2</sup> και εύρος από 0 έως 9 μιτώσεις/mm<sup>2</sup>. Εξέλκωση ανευρέθη σε 37,2% του πληθυσμού, ενώ σε 22,6% υπήρχαν ενδείξεις υποστροφής κατά την ιστολογική εξέταση. Τέλος, τόσο η διήθηση κάποιου αιμοφόρου άγγειου και όσο και η διήθηση κάποιου λεμφαγγείου αναγνωρίστηκαν σε ποσοστό 4,2%.

Από τον έλεγχο του  $\chi^2$  για τις ποσοτικές μεταβλητές και των Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και Mann-Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της διήθησης του λεμφαδένα φρουρού με την ηλικία του ασθενούς, το πάχος διήθησης κατά Breslow, το επίπεδο Clark, τον αριθμό μιτώσεων, την παρουσία εξέλκωσης και τη διήθηση κάποιου λεμφαγγείου.

Η συσχέτιση των παθολογοανατομικών δεδομένων του μελανώματος με τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.

	<i>N</i>	%	<i>p-value</i>
<b>Φύλο</b>			0,894
Άνδρες	95	49,5%	
Γυναίκες	97	50,5%	
<b>Ηλικία (έτη)</b>			0,002
Μέση	56,7		
Ελάχιστη	18		
Μέγιστη	93		
<b>Διήθηση λεμφαδένα φρουρού</b>			
Ναι	31	16,1%	
Όχι	163	83,9%	
<b>Ιστορικό μελανώματος</b>			0,660
Ναι	1	0,05%	
Όχι	191	99,5%	
<b>Ανάπτυξη σε έδαφος σπίλου</b>			0,119
Ναι	81	42,2%	
Όχι	111	57,8%	
<b>Εντόπιση</b>			0,126
Κεφαλή-Τράχηλος	21	10,9%	
Κορμός	89	46,4%	
Άνω άκρα	23	12,0%	
Κάτω άκρα	59	30,7%	
<b>Πάχος διήθησης-Breslow (mm)</b>			<0,001
Μέσο	1,8 mm		
Ελάχιστη	0 mm		
Μέγιστη	6,5 mm		
<b>Πάχος διήθησης κατηγοριοποιημένο (mm)</b>			<0,001
<1 mm	76	40,2%	

1-2 mm	51	27,0%	
2-4 mm	48	25,4%	
>4 mm	14	7,4%	
<b>Επίπεδο Clark</b>			0,004
I	5	2,7%	
II	35	18,7%	
III	56	29,9%	
IV	91	48,7%	
V	0	0,0%	
<b>Ιστολογικός υπότυπος</b>			0,616
Επιπολής εξαπλούμενο	105	64,4%	
Οζώδες	32	19,6%	
Επί κακοήθους φακής	9	5,5%	
Των άκρων	7	4,3%	
Spitz	3	1,8%	
Υπούχιο	2	1,2%	
Δεσμοπλαστικό	2	1,2%	
Ζωικού τύπου	2	1,2%	
Μελανωμα ελάχιστης απόκλισης	1	0,6%	
<b>Παρουσία μιτώσεων</b>			0,187
Ναι	150	78,1%	
Όχι	42	21,9%	
<b>Αριθμός μιτώσεων (/mm<sup>2</sup>)</b>			0,009
Μέσος	4		
Ελάχιστη	0		
Μέγιστη	9		
<b>Παρουσία εξέλκωσης</b>			0,001
Ναι	71	37,2%	
Όχι	120	62,8%	
<b>Κάθετη ανάπτυξη</b>			0,258
Ναι	145	75,9%	
Όχι	46	24,1%	
<b>Λεμφοκυτταρική αντίδραση</b>			0,274

Brisk	73	45,1%	
Non-brisk	89	54,9%	
<b>Παρουσία υποστροφής</b>			0,157
Ναι	43	22,6%	
Όχι	147	77,4%	
<b>Διήθηση αγγείου</b>			0,098
Ναι	8	4,2%	
Όχι	182	95,8%	
<b>Διήθηση λεμφαγγείου</b>			0,008
Ναι	8	4,2%	
Όχι	182	95,8%	

**Πίνακας 6:** Κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού και συσχέτιση με τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού

### 3.3 Μονοπαραγοντική ανάλυση

Ακολούθησε μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που είχαν φανεί στατιστικά σημαντικές με τη μέθοδο της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Η μικρότερη ηλικία, το αυξημένο πάχος διήθησης η παρουσία εξέλκωσης και λεμφαγγειακής διήθησης έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ανεύρεση διηθημένου λεμφαδένα φρουρού. Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 7.

Μεταβλητή	n (%)	Odds Ratio	95% CI	p-value
<b>Ηλικία</b>	192	0,963	0,939-0,987	0,002
<b>Πάχος διήθησης</b>	192	1,646	1,275-2,125	<0,001
<b>Πάχος διήθησης κατηγοριοποιημένο</b>				
<1 mm	76 (40,2%)	Ref		
1-2 mm	51 (27,0%)	3,871	0,952-15,750	0,059
2-4 mm	48 (25,4%)	11,061	2,996-40,829	<0,001
>4 mm	14 (7,4%)	18,250	3,811-87,404	<0,001
<b>Επίπεδο Clark</b>				
I	5 (2,7%)	Ref		
II	35 (18,7%)	0	0	0,998
III	56 (29,9%)	0,214	0,030-0,156	0,123
IV	91 (48,7%)	0,478	0,075-0,3049	0,435
<b>Αριθμός μιτώσεων</b>	192	1,112	0,996-1,242	0,059
<b>Παρουσία εξέλκωσης</b>	192			
Όχι	120 (62,8%)	Ref		
Ναι	71 (37,2%)	3,886	1,733-8,712	0,001
<b>Διήθηση λεμφαγγείου</b>	190			
Όχι	182 (95,8%)	Ref		
Ναι	8 (4,2%)	5,714	1,353-24,349	0,018

**Πίνακας 7:** Μονοπαραγοντική ανάλυση, 95% CI=95% διάστημα εμπιστοσύνης, Ref=reference (η τιμή της μεταβλητής που χρησιμοποιείται ως μέσο σύγκρισης)

### 3.4 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Τέλος, προχωρήσαμε σε πολυπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που είχαν φανεί στατιστικά σημαντικές από την μονοπαραγοντική ανάλυση. Η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η μικρότερη ηλικία ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,947$ ), το πάχος διήθησης πάνω από 2 mm, η παρουσία εξέλκωσης ( $p = 0,007$ ,  $OR = 4,553$ ) και η διήθηση κάποιου λεμφαγγείου ( $p = 0,017$ ,

OR=7,710) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού. Χρησιμοποιώντας ως μέτρο αναφοράς ένα μελάνωμα πάχους <1mm, δείξαμε ότι όσο αυξάνεται το πάχος διήθησης, αυξάνεται μαζί του και το OR. Πιο συγκεκριμένα, μελανώματα πάχους 1-2 mm έχουν τριπλάσιο κίνδυνο ανεύρεσης διηθημένου λεμφαδένα φρουρού (παρόλο που δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά σε αυτό το πάχος διήθησης), αυτά με πάχος διήθησης 2-4 mm έχουν επταπλάσιο κίνδυνο και τα “παχιά” με πάχος >4 mm έχουν δεκαπλάσιο. Παρουσία εξέλκωσης σχετίζεται με πάνω από τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου, ενώ, εφόσον βρεθεί στην ιστολογική εξέταση διηθημένο λεμφαγγείο, ο κίνδυνος να βρεθεί διηθημένος λεμφαδένας φρουρός είναι σχεδόν οκταπλάσιος. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

<i>Μεταβλητή</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-value</i>
<b>Ηλικία</b>	0,947	0,919-0,977	0,001
<b>Πάχος διήθησης κατηγοριοποιημένο</b>			
<1 mm	Ref		
1-2 mm	3,048	0,637-14,583	0,163
2-4 mm	7,355	1,764-30,669	0,006
>4 mm	10,040	1,499-67,246	0,017
<b>Παρουσία εξέλκωσης</b>			
Όχι	Ref		
Ναι	4,553	1,527-13,574	0,007
<b>Διήθηση λεμφαγγείου</b>			
Όχι	Ref		
Ναι	7,710	1,440-41,280	0,017

**Πίνακας 8:** Πολυπαραγοντική ανάλυση, 95% CI=95% διάστημα εμπιστοσύνης,  
Ref=reference (η τιμή της μεταβλητής που χρησιμοποιείται ως μέσο σύγκρισης)

## 4. Συζήτηση

### 4.1 Σύγκριση αποτελεσμάτων μας με άλλες μελέτες

Από τους 192 ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, στους 31 ανευρέθηκε διηθημένος λεμφαδένας φρουρός κάτι που αντιστοιχεί σε ένα ποσοστό 16,1%. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε αυτό που περιγράφεται στη βιβλιογραφία από άλλες μεγάλες μελέτες, όπως σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη των White *et al.* με σχεδόν 3500 ασθενείς από τις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ολλανδία και την Αργεντινή στην οποία ανευρέθηκε διηθημένος λεμφαδένας φρουρός σε ποσοστό 16,3%. (29) Αντίστοιχα ποσοστά διήθησης του λεμφαδένα φρουρού ανέδειξαν και άλλες σειρές ασθενών σε Ιταλία (16,9%) (30), Αυστραλία (18,8%) (31) και Ηνωμένες Πολιτείες (16,9%). Τέλος, σε μία αναδρομική μελέτη στη Γερμανία με 545 ασθενείς από τους Erdmann *et al.* (33) το ποσοστό ήταν 17,6%.

Όσον αφορά τους δημογραφικούς παράγοντες του πληθυσμού μας, στη δική μας σειρά ασθενών δεν φάνηκε ότι το φύλο του ασθενούς αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για διήθηση του λεμφαδένα φρουρού. Αυτό έρχεται σε αντιδιαστολή με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών όπως αυτές των Erdman *et al.* (33) και Berghe *et al.* (34), στις οποίες το ανδρικό φύλο αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου, αλλά και με τη μελέτη των Sinammon *et al.* (35), στην οποία, σε ασθενείς με λεπτό μελάνωμα (<1 mm), φάνηκε ότι το γυναικείο φύλο εμφάνιζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διηθημένου λεμφαδένα φρουρού. Πάντως, στο μεγαλύτερο μέρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας δεν περιγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φύλου του ασθενούς με τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού.

Στη παρούσα μελέτη, η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την ηλικία ως έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για διήθηση του φρουρού, με ασθενείς μικρότερων ηλικιών να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με γηραιότερους. Αυτό το εύρημά μας συνάδει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, καθώς έχει αναδειχθεί σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες όπως των White *et al.* (29) αλλά και στα αποτελέσματα από την πρώτη φάση της Sunbelt trial (36) από τους McMasters *et al.*, όπου ασθενείς κάτω των 60 ετών εμφάνιζαν αυξημένη πιθανότητα διήθησης του λεμφαδένα φρουρού. Επιπλέον, μελέτες που εστίαζαν συγκεκριμένα σε λεπτά μελανώματα, Sinammon *et al.* (35), αλλά και μελέτες που εστίαζαν σε παχιά μελανώματα, Boada *et al.* (37), ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο στις μικρότερες ηλικίες.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο διαχωρισμός των ασθενών με μελάνωμα αναλόγως της εντόπισης της πρωτοπαθούς βλάβης έγινε σε τέσσερις ομάδες (κορμός, κεφαλή/τραχήλος, άνω άκρα, κάτω άκρα). Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση της εντόπισης της πρωτοπαθούς βλάβης με την πιθανότητα διήθησης του λεμφαδένα φρουρού. Στη μελέτη των White *et al.* (29) φάνηκε ότι η εντόπιση του μελανώματος στον κορμό αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου όταν συγκρίνεται με μελανώματα κεφαλής και τραχήλου, χωρίς ωστόσο να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά όταν συγκρίνεται με μελανώματα των άκρων.

Στον πληθυσμό, τον οποίο μελετήσαμε, δεν βρέθηκε συσχέτιση του ιστολογικού υπότυπου με την πιθανότητα διήθησης του λεμφαδένα φρουρού. Αντιθέτως, στη μελέτη τους, οι White *et al.* (29) έδειξαν ότι ασθενείς με υπότυπο οζώδους μελανώματος ή μελανώματος των άκρων έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν διήθηση του λεμφαδένα φρουρού. Αυξημένο κίνδυνο για τους ασθενείς με οζώδες μελάνωμα έδειξε και η μελέτη των Kunte *et al.* (38) με 1050 ασθενείς στη Γερμανία. Τέλος, και σε έλεγχο ομάδας ασθενών με παχύ μελάνωμα φάνηκε ότι ο υπότυπος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. (37)

Το πάχος διήθησης κατά Breslow πάνω από 2 mm, η παρουσία εξέλκωσης και η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης αποδείχθηκε, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ότι αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για διήθηση του λεμφαδένα φρουρού. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τη διεθνή βιβλιογραφία, στην οποία το πάχος διήθησης και η παρουσία εξέλκωσης περιγράφονται ως οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για διήθηση του λεμφαδένα φρουρού. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν φανεί και σε μελέτες που εστίαζαν συγκεκριμένα σε λεπτά και παχιά μελανώματα. (29, 33-37, 39-40)

Το επίπεδο Clark δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στη μελέτη του πληθυσμού μας, παρά το ότι στα πρώτα αποτελέσματα της Sunbelt trial (36) είχε φανεί ότι μελανώματα επιπέδου Clark πάνω από III οδηγούσαν σε αυξημένο κίνδυνο διήθησης του φρουρού.

Όσον αφορά τις μιτώσεις, ούτε η παρουσία έναντι απουσίας μιτώσεων, ούτε η αύξηση του αριθμού των παρατηρούμενων μιτώσεων φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντική επίπτωση στην πιθανότητα διήθησης του λεμφαδένα φρουρού. Η παρουσία μιτώσεων έχει φανεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου σε μελέτες όπως αυτή των Sinammon *et al.* (35) σε ασθενείς με λεπτά μελανώματα και σε μετα-ανάλυση των Huang *et al.* (40). Μία μελέτη των Tejera-Vaqueirizo *et al.* (41) από την Ισπανία σε ασθενείς με λεπτό μελάνωμα έδειξε



ότι ασθενείς με παραπάνω από 2 μιτώσεις/ $\text{mm}^2$  είχαν αυξημένη πιθανότητα μετάστασης στο λεμφαδένα φρουρό και η μελέτη των Jokic *et al.* (39) στη Σερβία έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ασθενείς με τουλάχιστον 6 μιτώσεις/ $\text{mm}^2$ .

Κλείνοντας, η λεμφοκυτταρική αντίδραση, η κάθετη φάση ανάπτυξης, η παρουσία υποστροφής και η παρουσία αγγειακής διήθησης δεν αποτελούν παράγοντες κινδύνου για διήθηση του λεμφαδένα φρουρού στην παρούσα στατιστική ανάλυση.

## 4.2 Περιορισμοί της μελέτης

Ένας περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν ότι διεξήχθη σε ένα μόνο τριτοβάθμιο νοσοκομείο και, επομένως, η εξωτερική εγκυρότητα των ασθενών που αξιολογήθηκαν ενδέχεται να είναι περιορισμένη. Παρατηρήθηκαν επίσης μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης που μπορούν να εξηγηθούν από ένα σχετικά μικρό δείγμα ασθενών σε σχέση με το πλήθος των μεταβλητών που αξιολογήθηκαν. Επιπλέον, επειδή οι ιστολογικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν από διάφορους παθολογοανατόμους εντός και εκτός ΠαΓΝΗ δύναται να υπάρχουν διαφορές στον τρόπο εξέτασης και αναφοράς στο πόρισμα. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, η σημασία των οποίων, ωστόσο, θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. Τέλος, όπως συμβαίνει με οποιαδήποτε μελέτη παρατήρησης, οι μη παρατηρούμενες συγχυτικές μεταβλητές είναι γνωστό ότι αποτελούν απειλή για την εσωτερική εγκυρότητα μιας μελέτης.

## 4.3 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, από την πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε ότι, στους ασθενείς μας, η μικρότερη ηλικία, το πάχος διήθησης κατά Breslow πάνω από 2 mm (δηλαδή τα μελανώματα σταδίου T3 και T4), η παρουσία εξέλκωσης και η λεμφαγγειακή διήθηση αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την ανεύρεση διηθημένου λεμφαδένα φρουρού, αποτελέσματα που συνάδουν με την ήδη δημοσιευμένη διεθνή βιβλιογραφία πάνω στο αντικείμενο. Τα ευρήματα αυτά έρχονται να επιβεβαιώσουν για ακόμα μία φορά την καθοριστική σημασία που έχει η ενδεδειγμένη παθολογοανατομική ανάλυση της πρωτοπαθούς βλάβης, και η συγγραφή ενός αναλυτικού πορίσματος αυτής, στην αντιμετώπιση ασθενών με μελάνωμα. Περαιτέρω ανάλυση αυτού του αντικειμένου θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε τροποποίηση των κριτηρίων με βάση τα οποία επιλέγονται οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού. Θα μπορέσει έτσι, πιθανώς, να αποφευχθεί η

χειρουργική επέμβαση σε ηλικιωμένους ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες, οι οποίοι θα έχουν παρουσιαστεί με λεπτό μελάνωμα χωρίς παράγοντες κινδύνου, ελαπώνοντας έτσι το διεγχειρητικό κίνδυνο καθώς και την πιθανότητα επιπλοκών και το κόστος της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού.. Αντιθέτως, νέος ασθενής με λεπτό μελάνωμα αλλά αρκετούς παθολογοανατομικούς παράγοντες κινδύνου, ίσως εν τέλει αποδειχθεί προτιμότερο να υποβληθεί σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού.

#### 4.4 Ιδέες για το μέλλον

Μελλοντικά θα μπορούσε να γίνει περαιτέρω ανάλυση και σύγκριση των παραγόντων κινδύνου για τα λεπτά και παχιά μελανώματα, καθώς και περαιτέρω ανάλυση σύμφωνα με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας και με βάση την ηλικιακή ομάδα. Θα μπορούσε, επίσης, να ακολουθήσει μία πολυκεντρική μελέτη για τους παράγοντες κινδύνου για τη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού στον ελληνικό πληθυσμό και το πώς αυτοί σχετίζονται με την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων και την επιβίωση, σε συνεργασία με άλλα Πανεπιστημιακά νοσοκομεία και τριτοβάθμια νοσηλευτικά ιδρύματα της Ελλάδας και της Κύπρου, καθώς δεν υπάρχει κάτι αντίστοιχο έως τώρα στη βιβλιογραφία.

## 5. Έγκριση

Το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου μετά από θετική εισήγηση της Ομάδας Εργασίας της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας (αριθμός πρωτοκόλλου 19919/18-11-2021).

## 6. Βιβλιογραφία

1. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* 2012;22(2):114-122. doi:10.1097/CMR.0b013e328351fa4d
2. Urteaga O, Pack G. On the Antiquity of Melanoma. *Cancer.* 1966;19:607–610
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
4. Ferdinando Cafiero - Current Management of Melanoma-Springer (2020)
5. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11. PMID: 25398793.
6. Adam I. Riker - Melanoma-Springer International Publishing (2018)
7. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2018 Apr;52(4):1071-1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29532857; PMCID: PMC5843392.
8. Elwood JM, Gallagher RP, Worth AJ, Wood WS and Pearson JC: Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst* 78: 37-44, 1987.
9. Elwood JM and Jopson J: Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73: 198-203, 1997.
10. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE and Warshaw EM: Indoor tanning and risk of melanoma: A case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 1557-1568, 2010.
11. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, Aractingi S, Bachelez H, Cribier B, Joly P, *et al.* Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26 (Suppl 3): 22-31, 2012.
12. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer: The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 120: 1116-1122, 2007.

13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005a;41:28–44
14. Goldstein AM and Tucker MA: Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: A global perspective. *Arch Dermatol* 137: 1493-1496, 2001.
15. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET and Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center: Malignant melanoma in the 21<sup>st</sup> century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, revention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 3: 364-380, 2007.
16. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):103–4.
17. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705–27.
18. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Cutaneous melanoma, version 3.2022 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
19. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1–4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*. 1993;218(3):262–7.
20. Balch CM, Soong SJ, Ross MI, et al. Long term results of a prospective trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:101–8.
21. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:322–8.
22. David E. Fisher, Boris C. Bastian - Melanoma-Springer New York (2019)
23. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127(4):392–399
24. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF et al. (1999) Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 17(3):976–983
25. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599–609. (MLST-1)

26. Bartlett EK. Current management of regional lymph nodes in patients with melanoma. *J Surg Oncol*. 2019 Jan;119(2):200-207. doi: 10.1002/jso.25316. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30481384; PMCID: PMC7485600
27. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211–22. (MLST-2)
28. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757-767. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8. Epub 2016 May 5. PMID: 27161539.
29. White RL Jr, Ayers GD, Stell VH, Ding S, Gershenwald JE, Salo JC, Pockaj BA, Essner R, Faries M, Charney KJ, Avisar E, Hauschild A, Egberts F, Averbook BJ, Garberoglio CA, Vetto JT, Ross MI, Chu D, Trisal V, Hoekstra H, Whitman E, Wanebo HJ, Debonis D, Vezeridis M, Chevinsky A, Kashani-Sabet M, Shyr Y, Berry L, Zhao Z, Soong SJ, Leong SP; Sentinel Lymph Node Working Group. Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec;18(13):3593-600. doi: 10.1245/s10434-011-1826-9. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21647761; PMCID: PMC3461951.
30. Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2018–27.
31. Sassen S, Shaw HM, Colman MH, Scolyer RA, Thompson JF. The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:630–7
32. Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:569–74.
33. Erdmann M, Sigler D, Uslu U, Göhl J, Grützmann R, Schuler G, Schellerer V. Risk Factors for Regional and Systemic Metastases in Patients with Sentinel Lymph Node-negative Melanoma. *Anticancer Res*. 2018 Nov;38(11):6571-6577. doi: 10.21873/anticancerres.13024. PMID: 30396988

34. Berghe AS, Cobzac G, Dindelegan G, Șenilă SC, Baican CI, Solomon CM, Rogojan L, Leucuța DC, Drugan TC, Bolboacă SD. Risk factors for positive sentinel lymph node, lymphatic or hematogenous dissemination over time in patients with cutaneous melanoma. *Exp Ther Med*. 2021 Jul;22(1):730. doi: 10.3892/etm.2021.10162. Epub 2021 May 5. PMID: 34055049; PMCID: PMC8145265.
35. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, Gimotty P, Elder DE, Xu X, Kelz RR, Roses RE, Chu EY, Ming ME, Fraker DL, Karakousis GC. Association Between Patient Age and Lymph Node Positivity in Thin Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2017 Sep 1;153(9):866-873. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2497. PMID: 28724122; PMCID: PMC5710422.
36. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001 Aug;130(2):151-6. doi: 10.1067/msy.2001.115830. PMID: 11490343.
37. Boada A, Tejera-Vaquero A, Ribero S, Puig S, Moreno-Ramírez D, Quagliano P, Osella-Abate S, Cassoni P, Malveyh J, Carrera C, Pigem R, Barreiro-Capurro A, Requena C, Traves V, Manrique-Silva E, Fernández-Orland A, Ferrandiz L, García-Senosian O, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C, Nagore E; SENTIMEL study group. Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Feb;46(2):263-271. doi: 10.1016/j.ejso.2019.09.189. Epub 2019 Oct 2. Erratum in: *Eur J Surg Oncol*. 2020 May;46(5):928. PMID: 31594672.
38. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid-Wendtner MH. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2010 Aug;20(4):330-7. doi: 10.1097/CMR.0b013e32833ba9ff. PMID: 20526218.
39. Jokic S, Markovic I, Bukumiric Z, Jokic V, Rakovic M, Tripkovic J, Stojiljkovic D, Spurnic I, Jevric M, Matic M, Dobrosavljevic D. Predictors of sentinel lymph node status of cutaneous melanoma in Serbian patients. *J BUON*. 2018 Mar-Apr;23(2):468-474. PMID: 29745094.
40. Huang H, Fu Z, Ji J, Huang J, Long X. Predictive Values of Pathological and Clinical Risk Factors for Positivity of Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022 Jan 27;12:817510. doi: 10.3389/fonc.2022.817510. PMID: 35155254; PMCID: PMC8829564.

41. Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradelo S, Moreno-Ramírez D, Cañueto J, de Unamuno B, Brinca A, Descalzo-Gallego MA, Osella-Abate S, Cassoni P, Carrera C, Vidal-Sicart S, Bennáassar A, Rull R, Alos L, Requena C, Bolumar I, Traves V, Pla Á, Fernández-Orland A, Jaka A, Fernández-Figueres MT, Hilari JM, Giménez-Xavier P, Vieira R, Botella-Estrada R, Román-Curto C, Ferrándiz L, Iglesias-Pena N, Ferrándiz C, Malvey J, Quaglino P, Nagore E; SENTIMEL group. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med.* 2019 Aug;8(9):4235-4244. doi: 10.1002/cam4.2358. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31215168; PMCID: PMC6675713.