

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης  
Κλινική Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας

Διδακτορική Διατριβή με θέμα:

**“Μελέτη των επιδημιολογικών δεδομένων του  
μελανώματος δέρματος στον πληθυσμό της  
Κρήτης”.**

του

**Κωνσταντίνου Λασιθιωτάκη**

Ηράκλειο  
2008

Επιβλέπουσα: καθηγήτρια δερματολογίας: Α. Τόσκα  
Συνεπιβλέποντες: 1. καθηγητής παθολογικής ανατομίας: Γ. Δελίδης  
2. καθηγητής χειρουργικής ογκολογίας: Δ. Τσιφτσής

# Περιεχόμενα

---

Περιεχόμενα .....	1
Ευχαριστίες.....	4
Κεφάλαιο 1 .....	6
Το μελάνωμα δέρματος. Κλινική εικόνα και ιστολογικά χαρακτηριστικά.....	6
Επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα (superficial spreading melanoma, SSM) .....	6
Οζώδες μελάνωμα (nodular melanoma, NM).....	7
Μελάνωμα επί κακοήθους φακής (lentigo maligna melanoma, LMM) .....	7
Μελάνωμα των άκρων (φακοειδές μελάνωμα των άκρων, acral lentiginous melanoma, ALM) ..	8
Ιστολογική εικόνα του μελανώματος.....	9
Ακτινωτή φάση ανάπτυξης.....	9
Κάθετη φάση ανάπτυξης.....	12
Σπάνιοι τύποι μελανώματος. ....	12
Μεταστατικό μελάνωμα .....	14
Φυσική πορεία του μελανώματος .....	15
Κεφάλαιο 2 .....	17
Σταδιοποίηση και προγνωστικοί παράγοντες του μελανώματος.....	17
Σταδιοποίηση του πρώιμου εντοπισμένου μελανώματος (στάδια I/II) .....	17
Σταδιοποίηση προχωρημένου μελανώματος (στάδια III και IV) .....	20
Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για το μελάνωμα του δέρματος που δεν περιλαμβάνονται στο πρόσφατο σύστημα σταδιοποίησης. ....	21
Κεφάλαιο 3 .....	23
Σπίλοι και υπερπλασίες μελανοκυττάρων .....	23
Μελανοκυτταρικός σπίλος (κοινός επίκτητος μελανοκυτταρικός σπίλος).....	23
Ο συγγενής σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος .....	25
Το Μογγολιανό στίγμα (Mongolian spot) .....	26
Ο σπίλος του Ότα .....	26
Ο σπίλος του Sutton .....	27
Επιθηλιοειδής ή ατρακτοκυτταρικός σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος (EMΣ).....	27
Ο μελαγχρωματικός ατρακτοκυτταρικός σπίλος (Reed nevus) .....	28
Ο κυανός σπίλος.....	29
Η φακή (Lentigo) .....	30
Απλή φακή (lentigo simplex) .....	30
Σπιλοκυτταρικός σπίλος (Nevus spilus).....	31

Συρρέουσες φακίδες (Agminated lentigines).....	31
Ακτινική φακή (Solar lentigo) .....	32
Ο δυσπλαστικός μελανοκυτταρικός σπίλος.....	33
Η ακτινική υπερκεράτωση (solar ή actinic keratosis) .....	35
Κεφάλαιο 4 .....	36
Επιδημιολογικά στοιχεία για το μελάνωμα .....	36
Επίπτωση .....	36
Θνησιμότητα .....	38
Το φύλο και η ηλικία .....	40
Ανατομική περιοχή.....	41
Το πάχος του όγκου.....	42
Ο ιστολογικός τύπος του μελανώματος.....	44
Κεφάλαιο 5 .....	46
Παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος.....	46
Οι κοινοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι.....	46
Άτυποι μελανοκυτταρικοί σπίλοι.....	49
Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.....	51
Επίπτωση και Γεωγραφικό πλάτος.....	51
Ανατομική κατανομή των μελανωμάτων και ενδείξεις του κινδύνου ηλιοέκθεσης.....	52
Διαλείπουσα, συνεχής και ολική ηλιοέκθεση.....	53
Το ηλιακό έγκαυμα.....	55
Η έκθεση στον ήλιο κατά την παιδική ηλικία.....	56
Συμπεράσματα για τη σχέση ηλιοέκθεσης-μελανώματος.....	58
Μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά .....	58
Οι εφηλίδες και η ακτινική φακή.....	62
Οικογενειακό ιστορικό μελανώματος.....	63
Ακτινικές υπερκερατώσεις .....	64
Κεφάλαιο 6 .....	67
Δείκτες επίπτωσης του μελανώματος στην Κρήτη .....	67
Περίληψη.....	67
Εισαγωγή .....	68
Μέθοδος.....	68
Αποτελέσματα .....	70
Συζήτηση.....	73
Κεφάλαιο 7 .....	77

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος στην Κρήτη. Διαφορές επιδημιολογικών χαρακτηριστικών του μελανώματος σε ένα σχετικά σκουρόχρωμο πληθυσμό με χρόνια ηλιοέκθεση.....	77
Περίληψη.....	77
Εισαγωγή.....	77
Πληθυσμός υπό μελέτη.....	78
Διαγνωστικά κριτήρια και ορισμοί μεταβλητών.....	79
Στατιστική ανάλυση.....	80
Αποτελέσματα.....	80
Συζήτηση.....	82
Κεφάλαιο 8.....	86
Συγκριτική ανάλυση της επίπτωσης και των κλινικών χαρακτηριστικών του μελανώματος στην Κρήτη και τη Νότια Γερμανία (central Baden-Württemberg).....	86
Περίληψη.....	86
Εισαγωγή.....	87
Ασθενείς και μέθοδος.....	88
Αποτελέσματα.....	89
Συζήτηση.....	90
Πίνακες.....	95
Εικόνες.....	115
Παράρτημα.....	125
Βιβλιογραφία.....	136

# Ευχαριστίες

---

Θα ήθελα όχι μόνο να αναγνωρίσω την προσφορά αλλά να ευχαριστήσω ειλικρινώς δασκάλους, συνεργάτες και φίλους για τη βοήθεια, την εμπύχωση και την υπομονή που επέδειξαν κατά τη διάρκεια της παρούσης διατριβής. Είναι σίγουρο ότι χωρίς τη συμβολή τους, η παρούσα εργασία δε θα είχε δει το φως της ολοκλήρωσης.

Πρωτίστως και κυρίως ευχαριστώ την μεντόρισά μου καθηγήτρια Κα Ανδρονίκη Τόσκα η οποία ήταν η δύναμη που με εισήγαγε στην επιστημονική έρευνα της ιατρικής, με καθοδήγησε στα πρώτα και κρίσιμα βήματα μου και διηύρηνε οριστικά τους πνευματικούς μου ορίζοντες σε θεωρητικό αλλά και σε πρακτικό επίπεδο. Ευχαριστώ επίσης τη δρ. Σαμπίνε Κρύγκερ-Κρασαγάκη που προσέφερε την έμπνευση, το χρόνο και τις γνώσεις της καθ'όλη τη διάρκεια της διατριβής. Τον δρ. Κώστα Κρασαγάκη για την βοήθεια του σε πρακτικά θέματα στατιστικής ανάλυσης και για τις συμβουλές του που έκαναν την εγκατάσταση και διαμονή μου στο εξωτερικό λιγότερο δύσκολες. Την δρ. Δέσποινα Ιωαννίδου για τη συμπαράστασή της στις δύσκολες περιόδους αναζήτησης και εξέτασης των ασθενών και μαρτύρων και την δρ. Μαρία Στεφανίδου για την ανοχή της στο συνωστισμό που αρκετές φορές δημιούργησα στα εξωτερικά ιατρεία του τμήματος Δερματολογίας. Τον δρ. Ιωάννη Πεδιαδίτη για τη ανεκτίμητη βοήθεια του σε θέματα στατιστικής ανάλυσης, ο οποίος τόσο νωρίς έφυγε από κοντά μας και τόσο πολύ λείπει από την επιστημονική κοινότητα του τόπου μας.

Θα ήταν μεγάλη παράληψη να μην αναγνωρίσω τη συμβολή του πλαστικού μας χειρουργού δρ. Ανδρέα Μανιού, ο οποίος ήταν από τους πρωτεργάτες της ίδρυσης του ιατρείου σπύλων και μελανώματος στα στοιχεία του οποίου στηρίχθηκε μεγάλο μέρος της διατριβής αλλά και την δρ. Αγγαΐα Μανουσάκη για την απλόχερη και ανιδιοτελή προσφορά δεδομένων για το μελάνωμα από το αρχείο της.

Επίσης ευχαριστώ τους συνεργάτες μας από το Πανεπιστήμιο του Τουμπιγκεν, τον καθηγητή Ko Claus Garbe και την προϊσταμένη του αρχείου καταγραφής του μελανώματος στη Γερμανία δρ Ulrike Leiter για τη συνεργασία, την εμπιστοσύνη και τη φιλοξενία που μου έδειξαν κατά τη διάρκεια της παραμονής μου στη Γερμανία.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου για την οικονομική και ηθική υποστήριξη και τη σύζυγό μου που μου έδειξε τις μη επιστημονικές ευχαριστίσεις στη ζωή και έφερε τη λεπτή ισορροπία που προϋποθέτει η δημιουργικότητα στην επιστήμη της ιατρικής. Σε αυτούς αφιερώνεται η παρούσα διατριβή.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

# Κεφάλαιο 1

---

*Το μελάνωμα δέρματος. Κλινική εικόνα και ιστολογικά χαρακτηριστικά.*

Το μελάνωμα του δέρματος αποτελεί κακοήγη νεοπλασία που προέρχεται από τα μελανοκύτταρα του δέρματος και ευθύνεται για το πλείστο των θανάτων από κακοήθεις νεοπλασίες του δέρματος. Εντούτοις, το μελάνωμα του δέρματος διαθέτει κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία το καθιστούν ανιχνεύσιμο σε πρώιμο στάδιο οπότε είναι δυνατή η θεραπεία του με επαρκή χειρουργική αφαίρεση. Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό του μελανώματος είναι η μεταβολή μιας μελαγχρωματικής βλάβης σε περίοδο μηνών έως ετών. Οι μεταβολές στο σχήμα, στο περίγραμμα, στο χρώμα και στο μέγεθος των μελαγχρωματικών βλαβών συνοψίζονται στο μνημονικό κανόνα ABCD (Asymmetry, Border, Color, Diameter) ο οποίος επινοήθηκε για να βοηθήσει την πρώιμη διάγνωση του μελανώματος. Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την προσθήκη του E στον μνημονικό κανόνα για την έπαρση (Elevation) της δερματικής βλάβης. Ωστόσο μιας και η έπαρση του μελανώματος συχνά σχετίζεται με κάθετη ανάπτυξη και αυξημένο δυναμικό για μετάσταση θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι δεν αποτελεί σημείο του πρώιμου μελανώματος. Συμπτώματα που σχετίζονται με το μελάνωμα του δέρματος είναι η τοπική αιμορραγία και τοπικός κνησμός ή ευαισθησία. Η παρουσία αιμορραγίας ή εξέλκωσης εμφανίζεται συνήθως σε προχωρημένο μελάνωμα του δέρματος. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του μελανώματος του δέρματος ποικίλλουν ανάλογα με την ανατομική εντόπιση και τον ιστογενετικό τύπο. Οι τέσσερις κύριοι ιστογενετικοί τύποι του μελανώματος του δέρματος είναι το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα, το οζώδες μελάνωμα, το μελάνωμα επί κακοήθους φακής και το μελάνωμα των άκρων.

## **Επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα (superficial spreading melanoma, SSM)**

Το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα είναι ο πιο συχνός τύπος μελανώματος (60-70%). Εμφανίζεται σε άτομα 30-50 ετών με ανοικτό χρώμα δέρματος και αναπτύσσεται με βραδείς ρυθμούς για πολλά χρόνια. Το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα του δέρματος εμφανίζεται



συχνότερα στην άνω ράχη των ανδρών και στην κνήμη των γυναικών. Σύνηθες ιστορικό σε ασθενείς με SSM αποτελεί η μεταβολή προϋπάρχουσας μελανοκυτταρικής βλάβης (δυσπλαστικός σπίλος, συγγενής μελανοκυτταρικός σπίλος, επίκτητος κοινός μελανοκυτταρικός σπίλος). Το SSM εμφανίζεται συνήθως ως ποικιλόχρωμη πλάκα με ακανόνιστα όρια και μέγεθος που κυμαίνεται από μερικά χιλιοστά μέχρι αρκετά εκατοστά. Το χρώμα της *δερματικής βλάβης* ποικίλλει από σκούρο καστανό έως στυλινό μαύρο. Επίσης παρατηρούνται εντός της *δερματικής βλάβης* περιοχές χρώματος ερυθρού έως κυανού χρώματος. Η ανάπτυξη του επιφανειακώς εξαπλούμενου μελανώματος είναι φυγόκεντρη και εκδηλώνεται κλινικά ως ασύμμετρη διεύρυνση της βλάβης. Η κλινική εμφάνιση βλατίδας ή οζιδίου συμπίπτει συνήθως με την διήθηση του χορίου από κύτταρα του μελανώματος .

### **Οζώδες μελάνωμα (nodular melanoma, NM)**

Το οζώδες μελάνωμα είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος μελανώματος του δέρματος σε Καυκάσιους πληθυσμούς (10-20%). Εμφανίζεται συνήθως σε άτομα διάμεσης ηλικίας περίπου 50 ετών με ανοικτό χρώμα δέρματος και συνήθως σε μη ηλιοεκτεθειμένες ανατομικές περιοχές. Το οζώδες μελάνωμα βρίσκεται εξ'αρχής σε κάθετη φάση ανάπτυξης και σύμφωνα με τον Fitzpatrick, θα μπορούσε πιο εύστοχα να ονομάζεται βαθύτατα διεισδυτικό μελάνωμα (deeply penetrating melanoma) σε αντιδιαστολή με το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα [1; 2]. Το οζώδες μελάνωμα αναπτύσσεται συχνότερα *de novo*, δηλαδή σε προηγουμένως φυσιολογικό δέρμα, αλλά μπορεί να αναπτυχθεί και επί προϋπάρχοντος σπίλου. Σε σύγκριση με το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα, το NM χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη σε διάστημα μηνών.

### **Μελάνωμα επί κακοήθους φακής (lentigo maligna melanoma, LMM)**

Το μελάνωμα επί κακοήθους φακής είναι ο τρίτος πιο συχνός τύπος μελανώματος σε Καυκάσιους πληθυσμούς (5-10%). Η διάμεση ηλικία εμφάνισης είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με το επιφανειακώς εξαπλούμενο και το οζώδες μελάνωμα του δέρματος. Εμφανίζεται *συχνότερα* σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος όπως είναι το πρόσωπο, το μέτωπο και η ράχη του χεριού και αναπτύσσεται επί εδάφους κακοήθους φακής με βραδείς ρυθμούς. Η κακοήθους φακή αποτελεί μια ακανόνιστη επίπεδη κηλίδα καφέ έως μαύρου χρώματος που εμφανίζεται σε ηλιοεκτεθειμένες

ανατομικές περιοχές και αποτελεί ενδοεπιδερμική νεοπλασία (μελάνωμα in situ) και πρόδρομη βλάβη του LMM. Η κλινική μεταβολή που υποδηλώνει πιθανή μετάπτωση από την κακοήγη φακή στο LMM είναι η σκούραση του χρώματος σε κάποιο σημείο της, η εμφάνιση βλατίδων ή πλακών, η εμφάνιση αποχρώσεων του γκρίζου (η οποίες υποδηλώνουν εστιακή υποστρόφη του όγκου) αλλά και οι κυανόχρωμες περιοχές που αποτελούν ένδειξη παρουσίας χρωστικής στο χόριο. Σπάνιότερα, το LMM μπορεί να είναι αμελανωτικό. Το σχήμα του είναι ακανόνιστο, με εντομές και προσεκβολές, αλλά με σαφώς οριζόμενα όρια. Το μέγεθος του LMM συνήθως κυμαίνεται από 3 έως 20 εκατοστά αλλά μπορεί να ξεπεράσει κατά πολύ αυτά τα όρια [2; 3].

### **Μελάνωμα των άκρων (φακοειδές μελάνωμα των άκρων, acral lentiginous melanoma, ALM).**

Το μελάνωμα των άκρων αναπτύσσεται στα πέλματα, τις παλάμες και τις κοίτες των ονύχων. Παρατηρείται συχνότερα σε Ασιάτες, Αφρικανούς κατοίκους περιοχών Νοτιότερων της Σαχάρας και σε Αφροαμερικάνους στους οποίους αποτελεί το 50-70% του συνόλου των μελανωμάτων. Αντιθέτως, σε λευκούς πληθυσμούς το ποσοστό εμφάνισης του ALM είναι μικρότερο του 10% (2-8%). Η διάμεση ηλικία εμφάνισης είναι τα 65 έτη και η αναλογία ανδρών:γυναικών 3:1. Το μελάνωμα των άκρων αποτελεί μια βραδέως αναπτυσσόμενη βλάβη του δέρματος που εμφανίζεται ως προοδευτικά μεγεθυνόμενη κηλίδα, με χρώμα καφέ-μαύρο ή υποκύανο και μπορεί να καταλαμβάνει σχετικά μεγάλη επιφάνεια (έως 10 εκατοστά) κυρίως στο πέλμα. Το υπονύχιο μελάνωμα των άκρων (subungual ALM) εμφανίζεται αρχικά στην κοίτη του όνυχος και, σε περίοδο 1-2 ετών, διηθεί την μήτρα, το επωνύχιο και τον δίσκο του όνυχος. Σε πιο προχωρημένες βλάβες, παρατηρούνται οζίδια, περιοχές εξέλκωσης και δυστροφία των ονύχων. Ενίοτε τα οζίδια εμφανίζουν υπομελάγχρωση ή είναι αμελανωτικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το σχήμα του ALM είναι ακανόνιστο και τα όρια του σαφή. Σπάνιως, το μελάνωμα των άκρων είναι αμελανωτικό οπότε διαλάθει της προσοχής των ασθενών και των κλινικών και η διάγνωση του μπορεί να καθυστερήσει αρκετούς μήνες. Στην περίπτωση του υπονύχιου μελανώματος, οι υπονύχιες δυσχρωμίες αρκετές

φορές θεωρούνται ως τραυματικής αιτιολογίας υπονύχιες αιμορραγίες γεγονός που καθυστερεί επίσης την διάγνωση τους [2; 4].

### **Ιστολογική εικόνα του μελανώματος**

Ιστολογικώς, διακρίνονται τρεις φάσεις ανάπτυξης του μελάνωματος του δέρματος. Κατά την πρώτη φάση το μελάνωμα περιορίζεται πάνω από την βασική μεμβράνη της επιδερμίδας και βρίσκεται σε ακτινωτή φάση ανάπτυξης (radial growth phase/in situ melanoma). Στη δεύτερη, το μελάνωμα διηθεί τη βασική μεμβράνη του δέρματος και το επιφανειακό θηλώδες χόριο και αποτελεί ένα μικροδιηθητικό όγκο σε ακτινωτή φάση ανάπτυξης. Στην τρίτη φάση, το μελάνωμα βρίσκεται σε κάθετη φάση ανάπτυξης (vertical growth phase), διηθεί το χόριο με τη μορφή συνήθως οζιδίου και διαθέτει πλήρες μεταστατικό δυναμικό. Οι τρεις φάσεις ανάπτυξης του μελανώματος δεν είναι παρούσες σε όλους τους ιστογενετικούς τύπους αλλά η αναγνώριση τους είναι σημαντική για την ακριβή ταξινόμηση του όγκου και την εκτίμηση της πρόγνωσης του.

Το μελάνωμα του δέρματος συχνά εμφανίζεται ως ενδοεπιδερμική συνάθροιση κακοήθων μελανοκυττάρων που περιορίζεται για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα στην επιδερμίδα ή στο επιπολής χόριο. Σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης (ακτινωτή ή οριζόντια φάση ανάπτυξης) το μελάνωμα είναι σχεδόν πάντα ιάσιμο με επαρκή χειρουργική αφαίρεση. Όταν δεν υπάρχει εμφανής υποστροφή της δερματικής βλάβης, το μελάνωμα σε ακτινωτή φάση ανάπτυξης δεν διαθέτει την ικανότητα μετάστασης παρά μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις. Σε πιο όψιμα στάδια εξέλιξης, το μελάνωμα του δέρματος παρουσιάζει επεκτεινόμενα οζίδια που διηθούν επιθετικά το χόριο και επεκτείνονται στο υποδόριο λίπος. Τότε το μελάνωμα βρίσκεται σε κάθετη φάση ανάπτυξης και έχει αποκτήσει την ικανότητα μετάστασης. Το οζώδες μελάνωμα δε διαθέτει προϋπάρχουσα ακτινωτή φάση ανάπτυξης και θεωρείται ότι βρίσκεται εξαρχής σε κάθετη φάση ανάπτυξης [2].

### **Ακτινωτή φάση ανάπτυξης.**

#### *Επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα του δέρματος.*

Το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα διαθέτει εξ' ορισμού σημεία ακτινωτής φάσης ανάπτυξης η οποία περιορίζεται συνήθως στην επιδερμίδα και εκδηλώνεται με 4 κύριους τύπους

ενδοεπιδερμικής ανάπτυξης. Ο κύριος τύπος ακτινωτής ανάπτυξης του SSM χαρακτηρίζεται από την παρουσία επιθηλιοειδών κυττάρων που αναπτύσσονται παζετοειδώς και διηθούν την επιδερμίδα προς την κεράτινη της στιβάδα. Ο δεύτερος τύπος ενδοεπιδερμικής ανάπτυξης χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό μονήρων κυττάρων κατά μήκος της δερμοεπιδερμικής συμβολής, εξάλειψη του δικτύου ακρολοφιών και ελάττωση των κερατινοκυττάρων της βασικής στιβάδας (φακοειδής ανάπτυξη). Ο τρίτος τύπος χαρακτηρίζεται από την παρουσία επιμήκων δικτύων υπερχρωματικών ατρακτοειδών κυττάρων που διαπλέκονται μεταξύ τους ενώ ο τέταρτος τύπος αποτελεί συνδυασμό των πρώτων τριών τύπων ανάπτυξης του μελανώματος. Κοινό χαρακτηριστικό της ακτινωτής φάσης ανάπτυξης είναι η μικρή ποικιλομορφία μεταξύ των κακοήθων κυττάρων.

Το μικροδιηθητικό μελάνωμα του δέρματος παρουσιάζεται ως όγκος που επεκτείνεται προς το θηλώδες χόριο και περιλαμβάνει κύτταρα μονήρη και κατά δίκτυα με μορφολογία που παρόμοια αυτής των επιδερμικών κακοήθων κυττάρων. Τα δίκτυα κυττάρων στο χόριο δεν ξεπερνούν σε μέγεθος τα δίκτυα της δερμοεπιδερμικής συμβολής και δεν εμφανίζουν μιτωτική δραστηριότητα μιας και αυτά τα χαρακτηριστικά σηματοδοτούν την έναρξη της κάθετης ανάπτυξης του μελανώματος. Όταν το μελάνωμα αναπτύσσεται επι εδάφους προϋπάρχοντος σπίλου, ανευρίσκονται υπολειπόμενες εστίες δυσπλαστικού σπίλου συνήθως στην περιφέρεια του μελανώματος. Η οριζόντια επέκταση του ενδοεπιδερμικού στοιχείου σε απόσταση μεγαλύτερη από 3 επιδερμικές ακρολοφίες αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό του επιφανειακώς εξαπλούμενου μελανώματος [2].

#### *Κακοήθης φακή και μελάνωμα επί κακοήθους φακής*

Η κακοήθης φακή αναπτύσσεται σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος όπως είναι το πρόσωπο και ο τράχηλος ατόμων περασμένης ηλικίας. Η κακοήθης φακή θεωρείται μελάνωμα *in situ*. Ο δια βίου κίνδυνος μετάπτωσης της κακοήθους φακής σε διηθητικό μελάνωμα εκτιμάται περίπου στο 5%. Η ιστολογική εικόνα της κακοήθους φακής χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυγωνικών μελανοκυττάρων με υπερχρωματικούς πυρήνες που περιορίζονται αρχικά στη

βασική στιβάδα της επιδερμίδας και επεκτείνονται φακοειδώς προς τους πόρους των εκκρινών αδένων και των τριχοθυλακίων. Η επιδερμίδα γύρω από την κακοήθη φακή είναι χαρακτηριστικά ατροφική και εμφανίζει λέπτυνση και εξάλειψη του δικτύου των ακρολοφιών, υπερελάστωση, τηλεαγγειεκτασίες και μελανινοφάγα. Προοδευτικά, παρατηρείται μελανοκυτταρικός πολλαπλασιασμός που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μελανοκυτταρικών δικτύων και φωλέων κατά μήκος της δερμοεπιδερμικής συμβολής. Με την πρόοδο της βλάβης εμφανίζεται παζετοειδής διήθηση της επιδερμίδας από κύτταρα της κακοήθους φακής. Το επόμενο στάδιο ανάπτυξης είναι η εμφάνιση διήθησης του χορίου με παζετοειδή ανάπτυξη και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στο επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα. Τελικά, η μετάπτωση του μελανώματος επί κακοήθους φακής από οριζόντια σε κάθετη φάση ανάπτυξης χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση οζιδίου μέσα στο χόριο τα κύτταρα του οποίου συχνά έχουν ατρακτοειδές σχήμα. Στο μελάνωμα επί κακοήθους φακής συχνά παρατηρείται σημαντική δεσμοπλασία και νευροτροπισμός [2].

#### *Φακοειδές μελάνωμα των άκρων*

Το φακοειδές μελάνωμα των άκρων εμφανίζεται κυρίως στα πέλματα, τις παλάμες, τα δάκτυλα και το υπονύχιο ατόμων Ασιατικής ή Αφρικανικής καταγωγής. Αρχικώς, χαρακτηρίζεται από την παρουσία άτυπων μελανοκυττάρων που διασπείρονται μονήρη κατά μήκος της βασικής στιβάδας. Περιοχές επιδερμικής υπερπλασίας εναλλάσσονται με περιοχές εξάλειψης της επιδερμίδας. Συχνά παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση του χορίου. Η πρόοδος της ακτινωτής φάσης του μελανώματος σχετίζεται με παζετοειδή διήθηση της επιδερμίδας από επιθηλιοειδή μελανοκύτταρα. Η ανάπτυξη του όγκου κατά μονήρη κύτταρα επικρατεί αυτής των δικτύων των μελανοκυττάρων, τα δε δίκτυα ποικίλλουν σε μέγεθος και σχήμα και αποτελούνται από επιθηλιοειδή ή ατρακτοειδή κύτταρα. Το μικροδιηθητικό φακοειδές μελάνωμα σε οριζόντια φάση ανάπτυξης χαρακτηρίζεται από παρουσία κακοήθων κυττάρων στο χόριο, μονήρη ή κατά δίκτυα και μιτωτική δραστηριότητα στη δερμοεπιδερμική συμβολή. Η επικράτηση φωλέων μελανοκυττάρων που εμφανίζουν χοριακή μιτωτική δραστηριότητα σηματοδοτεί την έναρξη της κάθετης φάσης ανάπτυξης του μελανώματος[2].

## Κάθετη φάση ανάπτυξης

Η εμφάνιση της κάθετης φάσης ανάπτυξης του μελανώματος σηματοδοτεί την απόκτηση δυνατότητας μετάστασης του όγκου. Κλινικώς, η κάθετη φάση ανάπτυξης του μελανώματος εκδηλώνεται με την εμφάνιση σκουρόχρωμου ή αμελανωτικού οζιδίου πάνω σε προϋπάρχουσα κηλίδα ή πλάκα. Εξαιρεση αποτελεί το οζώδες μελάνωμα που εμφανίζεται με τη μορφή ταχέως αναπτυσσόμενου de novo οζιδίου. Η κάθετη φάση ανάπτυξη του μελανώματος περιγράφηκε αρχικώς από τους Clark και συν. οι οποίοι την διέκριναν από την οριζόντια φάση ανάπτυξης με κριτήρια που περιελάμβαναν κυρίως την ύπαρξη δικτύων μελανοκυττάρων στο θηλώδες χόριο τα οποία είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος από τα δίκτυα της επιδερμίδας και σχηματίζουν ένα μικρό επεκτεινόμενο οζίδιο το οποίο διακρίνεται σαφώς από τα περίξ δίκτυα μελανοκυττάρων. Ενώ η κυρίαρχη μορφολογία των κυττάρων της επιδερμικής συνιστώσας του μελανώματος είναι επιθηλιοειδής, τα κύτταρα του οζιδίου μπορεί να είναι ατρακτοειδή, μικρά σε μέγεθος ή επιθηλιοειδή και το κυτταρόπλασμα τους περισσότερο κεχρωσμένο. Η παρουσία εκτεταμένης υποστροφής του οζιδίου (>75%) σχετίζεται με μεταστατική δραστηριότητα του μελανώματος.

## Σπάνιοι τύποι μελανώματος.

### *Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα*

Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες και σε άτομα με ανοικτό φωτότυπο δέρματος και φωτογήρανση. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι 56 έτη και η συχνότερη ανατομική εντόπιση είναι η κεφαλή και ο τραχηλός (85%). Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα αναπτύσσεται βραδέως και μπορεί να διαγιγνώσκεται λαθεμένα ως δερματοΐνωμα ή νευρίνωμα εξαιτίας της απουσίας χρωστικής. Συνήθως είναι ασυμπτωματικό και παραβλέπεται από τον ασθενή ακόμη και όταν εντοπίζεται στην κεφαλή ή τον τράχηλο. Οι πρώιμες βλάβες εμφανίζονται ως ποικίλες φακοειδείς κηλίδες, ενίοτε με μικρά γκριζοκύανα χοριακά οζίδια. Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα μπορεί να αναπτυχθεί επί κακοήθους φακής. Όπως αναφέρθηκε οι όγκοι συχνά δεν φέρουν χρωστική μελανίνη ή εμφανίζουν γκρίζα ή κυανή χροιά λόγω του ότι η χρωστική μπορεί να περιέχεται σε μελανοκύτταρα του χορίου. Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα θεωρείται ότι είναι μη

ψηλαφητό σε πρώιμα στάδια ενώ τα οζίδια που εμφανίζονται αρκετά αργότερα μοιάζουν με δερματική ουλή ή δερματοΐνωμα. Αρκετές φορές μπορεί να λάβει μεγάλες διαστάσεις το οποίο φαίνεται ότι οφείλεται περισσότερο στην καθυστέρηση σωστής διάγνωσης [2; 3]. Κοινά παθολογοανατομικά γνωρίσματα του δεσμοπλατικού μελανώματος είναι η ανάπτυξη στο χόριο η οποία χαρακτηρίζεται από δεσμοπλασία (ανάπτυξη ινώδους ιστού), μικρή ή απύσχα χοριακή μελανοκυτταρική ανάπτυξη στη δερμοεπιδερμική συμβολή και νευροτροπισμό (η ανεύρεση κυττάρων που μοιάζουν με ινοβλάστες γύρω ή μέσα στο ενδονεύριο μικρών νεύρων) [2; 3; 5].

#### *Μελάνωμα ελάχιστης παρέκκλισης (minimal deviation melanoma, MDM)*

Το μελάνωμα ελάχιστης παρέκκλισης είναι μελάνωμα κάθετης φάσης ανάπτυξης του οποίου τα κύτταρα παρουσιάζουν μικρή κυτταρολογική απόκλιση από τα φυσιολογικά σπιλοκύτταρα. Λόγω της σπανιότητας του όγκου, δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια. Οι παραδοσιακοί ιστολογικοί προγνωστικοί παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί πλήρως για το μελάνωμα (βάθος, εξέλιξη, απάντηση του ξενιστή) δεν εφαρμόζονται στο MDM. Το MDM συχνά εμφανίζεται de novo αλλά μπορεί να εμφανιστεί και επί προϋπάρχοντος σπίλου. Ιστολογικώς, η βλάβη εμφανίζεται ως ένα οζίδιο που εκτείνεται στο θηλώδες χόριο. Τα κύτταρα μοιάζουν με τα επιθηλιοειδή και ατρακτοειδή κύτταρα των σπύλων. Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται διήθηση του δικτυωτού χορίου από μονήρη κύτταρα. Η ομοιομορφία του κυτταρικού πληθυσμού του MDM έρχεται σε αντίθεση με τον πλεομορφισμό του συμβατικού μελανώματος. Μιτώσεις παρατηρούνται αλλά είναι ελάχιστες σε αριθμό. Τέλος, μερικές φορές υπάρχει ακτινωτή φάση ανάπτυξης και σε αντίθεση με το κοινό μελάνωμα, τα κύτταρα της ακτινωτής φάσης είναι πανομοιότυπα με αυτά της κάθετης φάσης ανάπτυξης του όγκου [3; 6].

#### *Σπιλοειδές μελάνωμα (nevroid melanoma)*

Το σπιλοειδές μελάνωμα οφείλει την ονομασία του στην κλινική και ιστολογική ομοιότητά του με τον μελανοκυτταρικό σπίλο. Σε αντίθεση όμως με τον καλοήγη μελανοκυτταρικό σπίλο, η συμπεριφορά του είναι παρόμοια με το κοινό μελάνωμα του δέρματος αφού διαθέτει πλήρες μεταστατικό δυναμικό. Κλινικώς το σπιλοειδές μελάνωμα εμφανίζεται ως ακροχορδόνια ή κωδωνοειδές οζίδιο στον κορμό ή στα εγγύς μέλη νεαρών ενηλίκων. Το σπιλοειδές μελάνωμα, όπως

το μελάνωμα ελάχιστης παρέκκλισης, έχει μεγάλη χοριακή συνιστώσα η οποία όμως, σε αντίθεση με το τελευταίο, αντιπροσωπεύει καθαρή κάθετη φάση ανάπτυξης του όγκου. Κυτταρολογικά αναγνωρίζονται δύο τύποι σπιλοειδούς μελανώματος: ένας με μεγάλα κύτταρα όπως αυτά του σπίλου Spitz και ένας με μικρά κύτταρα τα οποία μοιάζουν με σπιλοκύτταρα. Σε αμφότερους τους τύπους παρατηρείται έντονη κυτταροβρίθεια και υπέρχρωση. Σε αντίθεση με τους κοινούς σπίλους, στο σπιλοειδές μελάνωμα δεν υπάρχει σαφής ωρίμανση των κυττάρων. Η «ψευδοωρίμανση» της βλάβης αποκαλύπτεται από την κακοήγη κυτταρολογία κυττάρων εν τω βάθει του όγκου και από τις μιτώσεις που εύκολα μπορούν να παρατηρηθούν. Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις με αντιγόνα πολλαπλασιασμού και HMB-45 μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση του σπιλοειδούς μελανώματος [3; 7; 8].

#### *Μελάνωμα με έντονη σύνθεση χρωστικής (pigment-synthesizing ή equine-type melanoma)*

Το μελάνωμα με έντονη σύνθεση χρωστικής πρωτοπεριγράφηκε σε ίππους. Δεδομένου του μικρού αριθμού ασθενών που περιγράφονται στη βιβλιογραφία δεν είναι δυνατό ακόμη να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την συνήθη ανατομική εντόπιση του όγκου, τη συχνότητα εμφάνισης του στα δύο φύλα και τα λοιπά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του. Πάντως, αποτελείται από εντόνως κεχρωσμένα, δεσμοειδή ατρακτόμορφα κύτταρα τα οποία τυπικά εκτείνονται στο υποδόριο λίπος [3; 9].

#### **Μεταστατικό μελάνωμα**

Το δέρμα αποτελεί συνήθη ανατομική εντόπιση μεταστάσεων μελανώματος οι οποίες παρουσιάζονται συνήθως ως οζίδια ή βλάβες που μοιάζουν με πλάκες συνήθως κοντά στον πρωτοπαθή όγκο. Ενίοτε δεν ανευρίσκεται πρωτοπαθής εστία (μεταστατικό μελάνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας). Χαρακτηριστικό του μεταστατικού μελανώματος είναι η παρουσία δερματικών οζιδίων ποικίλου μεγέθους που συνήθως δε σχετίζονται με την επιδερμίδα και συχνά δεν παρουσιάζουν λεμφοκυτταρική αντίδραση [3; 10].



## Φυσική πορεία του μελανώματος

Ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα του δέρματος χωρίς κλινική ένδειξη μεταστάσεων αναπτύσσουν μεταστατική νόσο σε ποσοστό 15-30%. Η μετάσταση στο μελάνωμα εμφανίζεται με τη μορφή δορυφόρων ή καθ'οδόν μεταστάσεων, μεταστάσεων στους επιχώριους λεμφαδένες ή απευθείας σε απομακρυσμένες ανατομικές περιοχές. Δορυφόρες ονομάζονται οι μεταστάσεις που εμφανίζονται σε απόσταση μικρότερη των 2 εκατοστών από το σημείο του πρωτοπαθούς όγκου, ενώ καθ'οδόν ονομάζονται οι μεταστάσεις που αναπτύσσονται στην περιοχή λεμφικής παροχέυσης του όγκου και πριν από την πρώτη ομάδα επιχώριων λεμφαδένων. Σε ορισμένους ασθενείς αυτό το είδος μετάστασης προηγείται της ανάπτυξης επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων. Σε ασθενείς που διεγνώσθησαν αρχικά σε στάδιο I και II (μη μεταστατικό μελάνωμα) το 50% των μεταστάσεων αναπτύσσεται στους επιχώριους λεμφαδένες, 30% απευθείας σε απομακρυσμένες ανατομικές περιοχές σχεδόν 20% είναι δορυφόρες ή καθ'οδόν μεταστάσεις. Οι ασθενείς με μελάνωμα του κορμού αναπτύσσουν συχνότερα απευθείας απομακρυσμένες μεταστάσεις σε σύγκριση με ασθενείς με μελάνωμα στην κεφαλή, τον τράχηλο ή το κάτω μέλος. Σε ασθενείς με μελάνωμα κεφαλής/τραχήλου είναι συχνότερη η τοπική υποτροπή του μελανώματος, ενώ οι καθ'οδόν μεταστάσεις αναπτύσσονται συχνότερα σε ασθενείς με μελάνωμα των κάτω μελών. Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν τη σημασία της ανατομικής εντόπισης του μελανώματος για την πρόγνωση της νόσου, οι οποίες φαίνεται ότι οφείλονται, τουλάχιστο εν μέρει, στη διαφορετική ανατομία του λεμφικού δικτύου διαφόρων ανατομικών περιοχών. Το μήκος των λεμφικών οδών και ο αριθμός των λεμφαδένων που πρέπει να διέλθει η λέμφος προτού εκβάλλει στη συστηματική κυκλοφορία θεωρείται ότι διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού απέναντι στα μεταστατικά κύτταρα του μελανώματος.

Το φύλο, επίσης, φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη μεταστάσεων. Μέρος των διαφορών στα μονοπάτια της μετάστασης μεταξύ των δύο φύλων αποδίδεται στις διαφορές στην ανατομική εντόπιση του μελανώματος μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η πλειοψηφία των μελανωμάτων στις γυναίκες αναπτύσσεται στα κάτω μέλη ενώ στους άνδρες στη ράχη. Οι

καθ'οδόν και δορυφόρες μεταστάσεις είναι συχνότερες στις γυναίκες. Οι άνδρες εμφανίζουν εντονότερη τάση εξέλιξης της νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες. Η πρόγνωση της τοπικής υποτροπής του μελανώματος είναι γενικώς δυσμενής. Η πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 50%. Η τοπική υποτροπή του μελανώματος οδηγεί σε λεμφαδενική υποτροπή στο 30% των περιπτώσεων και σε απομακρυσμένες μεταστάσεις στο 20% των περιπτώσεων. Η υποτροπή στους επιχώριους λεμφαδένες έχει δυσμενή πρόγνωση που δε διαφέρει κατά πολύ αυτή της τοπικής υποτροπής. Η πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 50-60%.

Οι συχνότερες ανατομικές εντοπίσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων του μελανώματος του δέρματος είναι το δέρμα (10-40%), οι απομακρυσμένοι λεμφαδένες (5-30%), οι πνεύμονες (20-40%), το ήπαρ (15-20%), το κεντρικό νευρικό σύστημα (5-20%) και τα οστά (5-20%). Σπανιότερα το μελάνωμα μεθίσταται σε όργανα του γαστρεντερικού συστήματος (1-10%), τα επινεφρίδια (1-10%) και τις πλευρές (1-5%) [18].

# Κεφάλαιο 2

---

## *Σταδιοποίηση και προγνωστικοί παράγοντες του μελανώματος.*

Το πιο πρόσφατο σύστημα σταδιοποίησης του μελανώματος του δέρματος εκπονήθηκε από την Επιτροπή για τη Σταδιοποίηση του Μελανώματος (Melanoma Staging Committee) η οποία αποτελεί τμήμα της Ενιαίας Αμερικάνικης Επιτροπής για τον Καρκίνο (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Η νέα σταδιοποίηση αρχικά υιοθετήθηκε από την AJCC και τη Διεθνή Ένωση κατά του Καρκίνου (International Union Against Cancer, UICC) και στη συνέχεια από την Ευρωπαϊκή Οργάνωση για την Έρευνα και την Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC, European Organization for the Research and Treatment of Cancer) και το πρόγραμμα του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας για το Μελάνωμα [11].

### **Σταδιοποίηση του πρώιμου εντοπισμένου μελανώματος (στάδια I/II)**

Τα κύρια κριτήρια για τη κατάταξη κατά T (Tumor) είναι το πάχος του πρωτοταγούς όγκου μετρούμενο σε χιλιοστόμετρα και η παρουσία ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένης εξέγκωσης. Η δεκαετής επιβίωση για κάθε μια από τις κατηγορίες T σε ασθενείς με κλινικώς σταδιοποιημένη νόσο παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.1. Οι ομάδες σταδίων για το εντοπισμένο μελάνωμα του δέρματος φαίνονται στους Πίνακες 2.1 έως 2.3. Η διαφορά μεταξύ κλινικής και παθολογοανατομικής σταδιοποίησης είναι η ταξινόμηση των επιχώριων λεμφαδένων με κλινική/ακτινολογική εξέταση (κλινική σταδιοποίηση) ή με ιστολογική εξέταση μετά από μερική ή ολική λεμφαδεκτομή (ιστολογική σταδιοποίηση).

Το πάχος του όγκου χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο σταδιοποίησης του μελανώματος για πρώτη φορά το 1970 από τον δρ Alexander Breslow και από τότε αποτέλεσε τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα ασθενών σταδίου I και II σε όλες σχεδόν τις μελέτες σχετικά με την πρόγνωση του μελανώματος. Το πάχος του μελανώματος σχετίζεται με τον κίνδυνο για ανάπτυξη μεταστάσεων και με την ολική επιβίωση των ασθενών με πρωτοπαθές μελάνωμα. Το πάχος του μελανώματος

αποτελεί συνεχή μεταβλητή για την οποία δεν υπάρχουν τιμές πέρα από τις οποίες να μεταβάλλεται διαφορετικά ο κίνδυνος για θνησιμότητα από μελάνωμα. Δηλαδή, όσο αυξάνεται το πάχος τόσο ελαττώνεται η επιβίωση του ασθενούς και αυτό ισχύει για όλες τις τιμές του πάχους του πρωτοπαθούς όγκου.

Στο παλαιότερο σύστημα σταδιοποίησης του όγκου η τιμή ουδός του πάχους του όγκου για τα στάδια I και II ήταν τα 0.75mm. Αυτή η τιμή είχε καθοριστεί με εμπειρικό τρόπο από τον ίδιο τον Breslow ήδη από το 1970. Στο νέο σύστημα οι τιμές του πάχους του όγκου για την διάκριση των σταδίων καθορίζονται στα 1.0mm, 2.0mm και 4.0mm. Αυτές οι τιμές έχουν καλύτερη «στατιστική προσαρμογή» στην πρόγνωση της νόσου σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες (Στάδιο N0) [12; 13].

Η εξέλκωση ορίζεται ως η απουσία άθικτης επιδερμίδας πάνω από το κύριο τμήμα του πρωτοπαθούς όγκου και βασίζεται στην μικροσκοπική εξέταση ιστολογικών τομών [14]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα εξελκωμένα μελανώματα του δέρματος δεν έχουν κρατήρα έλκους [14]. Η παρουσία δε της εξέλκωσης σηματοδοτεί αυξημένο κίνδυνο για μεταστάσεις ώστε αυξάνει το στάδιο της νόσου σε σχέση με ασθενείς με μελάνωμα ισοδυναμού πάχους χωρίς εξέλκωση. Αν και η εξέλκωση του μελανώματος αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, η συχνότητα της αυξάνεται με την αύξηση του πάχους του πρωτοπαθούς όγκου κυμαινόμενη από 6% για τα λεπτά μελανώματα ( $\leq 1.0\text{mm}$ ) μέχρι το 63% για τα μελανώματα πάνω από 4.0mm. Οι δείκτες επιβίωσης ασθενών με εξελκωμένο μελάνωμα είναι αναλογικά χαμηλότεροι σε σχέση με μη εξελκωμένους όγκους του ίδιου σταδίου T και είναι παρόμοιες με τις καμπύλες επιβίωσης ασθενών με μη εξελκωμένο μελάνωμα του αμέσως υψηλότερου σταδίου T [11].

Ο καθορισμός του επιπέδου διήθησης του μελανώματος πρωτοπεριγράφηκε από τον δρ Wallace Clark από τη δεκαετία του 1960 και αποτέλεσε δε τον κυριότερο παράγοντα σταδιοποίησης της νόσου για δεκαετίες [15]. Σήμερα, η χρήση του στο σταδιοποίηση του μελανώματος έχει περιοριστεί αρκετά. Η εκτίμηση του μεγίστου επιπέδου διήθησης του όγκου (ιδίως για τα επίπεδα III και IV κατά Clark), δεν λαμβάνει υπόψη το ποικίλο πάχος του δέρματος στα διάφορα μέρη του σώματος (λ.χ.

ράχη σε σχέση με το πρόσωπο) ώστε ορισμένες φορές το ίδιο επίπεδο διήθησης αντιστοιχεί σε μεγάλο εύρος πάχους του μελανώματος. Η εξέγκωση μαζί με το πάχος του όγκου αποτελούν πιο ακριβείς προγνωστικούς παράγοντες από το επίπεδο διήθησης κατά Clark [16]. Η συνεκτίμηση του πάχους του όγκου, της εξέγκωσης και του επιπέδου διήθησης κατά Clark φαίνεται ότι αποκτά μεγαλύτερη σημασία για σχετικά λεπτούς όγκους (<1.0mm) [17]. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, το επίπεδο διήθησης κατά Clark αποτελεί στατιστικά σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη από την εξέγκωση το οποίο δε συμβαίνει στις ομάδες ασθενών με μελανώματα μεγαλύτερου πάχους. Ωστόσο δεδομένα από ευρωπαϊκούς πληθυσμούς υποστηρίζουν ότι το επίπεδο διήθησης κατά Clark δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ούτε σε λεπτούς όγκους [18].

Το ενδοεπιδερμικό μελάνωμα (in situ) κατηγοριοποιείται ως Tis ενώ ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η μικροσκοπική σταδιοποίηση του όγκου κατηγοριοποιούνται ως Tx. Οι τελευταίοι είναι ασθενείς στους οποίους για παράδειγμα έγινε shave ή curettage βιοψία κατά την οποία διετάμη η βάση του μελανώματος. Όταν οι ασθενείς παρουσιάζονται με πολλαπλά πρωτοπαθή μελανώματα η κατηγοριοποίηση T γίνεται με βάση το μελάνωμα με τα δυσμενέστερα προγνωστικά χαρακτηριστικά.

Η φάση ανάπτυξης του μελανώματος (ακτινωτή, κάθετη) δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιες μορφές μελανώματος όπως το μελάνωμα επικακοήθους φακής, το μελάνωμα των άκρων ή το δεσμοπλαστικό μελάνωμα μπορεί να έχουν διαφορετική αιτιολογία και πρόγνωση, ωστόσο το νέο σύστημα σταδιοποίησης είναι κοινό για όλους τους τύπους και όλες τις φάσεις των μελανωμάτων [19-21]. Στους πίνακες 2.1 και 2.2 παρουσιάζεται η ιστοπαθολογική σταδιοποίηση του μελανώματος η οποία διαφέρει σε σχέση με την κλινική σταδιοποίηση (Πίνακας 2.3) στο ότι οι επιχώριοι λεμφαδένες εκτιμώνται με ιστολογική εξέταση μετά από ολική ή μερική λεμφαδεκτομή. Στο ερώτημα πως καθορίζεται το στάδιο για όγκους T4bN0M0 η απάντηση είναι δύσκολη μιας και αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο και για επιχώριες αλλά και για απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα μεγάλα πάχους, εξελκωμένα μελανώματα είναι βιολογικά επιθετικά και συμπεριφέρονται ως καρκίνος με πτωχή

διαφοροποίηση ή προχωρημένου σταδίου σε τοπικό επίπεδο. Η πιθανότητα επιβίωσης αυτών των ασθενών μπορεί να είναι ίδια με εκείνη ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις και ή ακόμη χαμηλότερη. Στο νέο σύστημα σταδιοποίησης πάντως οι όγκοι T4bN0M0 κατηγοριοποιούνται ως στάδιο IIC επειδή αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε ιδιαιτέρως υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση υποκλινικών λεμφαδενικών αλλά και συστηματικών μεταστάσεων.

### **Σταδιοποίηση προχωρημένου μελανώματος (στάδια III και IV)**

Σε ασθενείς σταδίου III, οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες είναι ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων καθώς και το φορτίο των λεμφαδενικών μεταστάσεων (μικροσκοπικό/αψηλάφητοι λεμφαδένες έναντι μακροσκοπικό/ψηλάφητοι λεμφαδένες). Η πιθανότητα επιβίωσης ασθενών με ψηλάφητες λεμφαδενικές μεταστάσεις (κατά τη διάγνωση του μελανώματος) είναι χαμηλότερη σε σχέση με ασθενείς με μικροσκοπικές (μη ψηλάφητες) λεμφαδενικές μεταστάσεις [22; 23]. Η εξέλιξη του όγκου επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση των σταδίου III. Συνολικά υπάρχουν 4 παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο στάδιο III. Αυτοί είναι: 1) ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων, 2) το φορτίο των λεμφαδενικών μεταστάσεων όπως αναλύεται παραπάνω, 3) η ύπαρξη εξέλιξης του πρωτοπαθούς όγκου και 4) η παρουσία δορυφόρων ή καθ'οδον μεταστάσεων (satellite -in transit metastases) (Πίνακες 2.1, 2.2).

Σε ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις η ανατομική εντόπιση των μεταστάσεων και τα επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογενάσης ορού (LDH) καθορίζουν το στάδιο της νόσου (Πίνακες 2.1, 2.2). Ασθενείς με μεταστάσεις στο δέρμα, το υποδόριο ή σε απομακρυσμένους λεμφαδένες κατηγοριοποιούνται ως M1a έχουν την καλύτερη πρόγνωση του σταδίου IV ενώ οι ασθενείς με μεταστάσεις στον πνεύμονα κατηγοριοποιούνται στο στάδιο M1b και έχουν διάμεση επιβίωση στο στάδιο IV. Τέλος την χειρότερη επιβίωση όλων των ασθενών έχουν εκείνοι που κατηγοριοποιούνται ως M1c δηλαδή ασθενείς με σπλαγγχνικές μεταστάσεις που δεν υποπίπτουν στις παραπάνω κατηγορίες ή ασθενείς με οποιαδήποτε σπλαγγχνική μετάσταση και αυξημένα επίπεδα LDH ορού (Πίνακες 2.1, 2.2).

## Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για το μελάνωμα του δέρματος που δεν περιλαμβάνονται στο πρόσφατο σύστημα σταδιοποίησης.

Η μιτωτική δραστηριότητα του όγκου αποτελεί σημαντική προγνωστική μεταβλητή για το μελάνωμα του δέρματος γεγονός που αναδεικνύεται με πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση ενώ αριθμός των 6 μιτώσεων ανά τετραγωνικό χιλιοστό έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση του μεταστατικού κινδύνου σε χαμηλό και υψηλό. Μάλιστα προτείνεται ότι το γινόμενο της μιτωτικής δραστηριότητας και του πάχους του όγκου μπορεί να προσφέρει έναν αρκετά χρήσιμο προγνωστικό δείκτη [24]. Εκτός από την ύπαρξη ιστολογικά επιβεβαιωμένης εξέλκωσης που περιλαμβάνεται στο νέο σύστημα σταδιοποίησης του μελανώματος, το εύρος του έλκους έχει βρεθεί ότι αποτελεί επίσης σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Συγκεκριμένα, εξέλκωση με διαστάσεις μεγαλύτερη των 6 χιλιοστών σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων [25].

Η λεμφοκυτταρική διήθηση του όγκου επίσης φαίνεται πως σχετίζεται με την πρόγνωση της νόσου. Περιγράφονται τρεις τύποι λεμφοκυτταρικής διήθησης στο μελάνωμα του δέρματος: Η «ζωηρή» (brisk) λεμφοκυτταρική διήθηση απαιτεί τα λεμφοκύτταρα να επενδύουν το μελανωματικό οζίδιο, να παρεμβάλλονται μεταξύ των μελανωματικών κυττάρων και να έρχονται σε άμεση συνέχεια με τα νεοπλασματικά κύτταρα [26]. Σε αντίθεση με τη λεμφοκυτταρική διήθηση, η παρουσία υποστροφής στο μελάνωμα, δηλαδή η εστιακή ή πλήρης αντικατάσταση του μελανώματος από ίνωση ή λεμφοκυτταρική διήθηση, σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση της νόσου. Έχει ακόμη προταθεί ότι η υποστροφή του όγκου μπορεί να οδηγεί σε υποεκτίμηση του πάχους κατά Breslow και σε λαθεμένη σταδιοποίηση της νόσου [27].

Οι πιο πρόσφατοι υποψήφιοι προγνωστικοί δείκτες για το μελάνωμα του δέρματος είναι οι μοριακοί δείκτες οι οποίοι όμως ακόμη δεν έχουν την επιστημονική τεκμηρίωση που χρειάζεται για να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται ορισμένες δομικές αλλαγές στο DNA, δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, μόρια προσκόλλησης των κυττάρων, ογκοκατασταλτικά γονίδια, αυξητικοί παράγοντες, παράγοντες απόπτωσης καθώς και διαμεσολαβητές διήθησης και μετάστασης του όγκου. Η ανευπλοειδία, ο αυξημένος πυρηνικός

όγκος των κυττάρων και οι περιοχές πυρηνιακής οργάνωσης (Nucleolar Organizing Regions-AgNORs) οι οποίες είναι χρωμοσωμικοί βρόγχοι DNA συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες, σχετίζονται άμεσα με την κακοήθεια και με χειρότερη πρόγνωση για το μελάνωμα [28]. Οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού όπως το αντίσωμα MIB-1 αντανάκλα τη μιτωτική δραστηριότητα του όγκου άρα και την πρόγνωση της νόσου [29]. Παρομοίως, έχει προταθεί ότι το πολλαπλασιαζόμενο κυτταρικό πυρηνικό αντιγόνο αλλά και η ελαττωμένη έκφραση της μελαστατίνης, ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη σχετική με τη ρύθμιση του ασβεστίου, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για μεταστάσεις [30; 31].

Οι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο όπως τα προϊόντα των γονιδίων p53 και p16 (INK4A/MTS-1/CDKN2Y) μελετώνται ευρέως ως προς τη χρησιμότητά τους ως προγνωστικοί δείκτες. Το προϊόν του γονιδίου p16 αναστέλλει την εξαρτούμενη από τις κυκλίνες κινάση-4 (cyclin dependent kinase 4) και έτσι δρα ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο του οποίου η μεταλλαγή ευνοεί την ανάπτυξη του μελανώματος [32]. Σε πειραματικά μοντέλα έχει δείχθει ότι η αύξηση της έκφρασης του πυρηνικού παράγοντα KB (Nuclear Factor κβ, NFκβ) σχετίζεται με νεοαγγειογένεση και αυξημένο κίνδυνο για μεταστάσεις [33]. Τα μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης όπως το ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule 1) έχει βρεθεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση του με την εξέλιξη του μελανώματος και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μεταστάσεις. Παρομοίως, οι ιντεγκρίνες οι οποίες είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες σημαντικές στην αλληλεπίδραση του κυττάρου με την εξωκυττάρια ουσία, επηρεάζουν την ανάπτυξη του όγκου επιδρώντας στην κυτταρική προσκόλληση, στη μεταγωγή των κυτταρικών σημάτων και την αγγειογένεση και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή και μεταστάσεις. Η β-κατενίνη είναι σημαντική για τη λειτουργία των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης και συμμετέχει σε μονοπάτια σηματοδότησης που σχετίζονται με την κακοήγη εξαλλαγή. Ελαττωμένη έκφραση της β-κατενίνης σχετίζεται με δυσμενέστερη έκβαση του μελανώματος [3]. Τέλος οι αυξητικοί παράγοντες και οι υποδοχείς τους όπως ο παράγων αύξησης της επιδερμίδας (epidermal growth factor, EGF), ο παράγοντας αύξησης της ινσουλίνης (insulin growth factor, IGF-1) και ο παράγοντας μετατροπής βήτα (transforming growth factor beta, TGFβ), έχουν προταθεί ως υποψήφιοι προγνωστικοί δείκτες για το μελάνωμα του δέρματος[34].



# Κεφάλαιο 3

---

## *Σπίλοι και υπερπλασίες μελανοκυττάρων*

Με το όρο σπίλος περιγράφεται γενικά κάθε καλοήθης όγκος από μελανοκύτταρα και σπιλοκύτταρα. Οι σπίλοι αποτελούν κοινές βλάβες που εμφανίζονται περίπου στο 75% των λευκών πληθυσμών και διακρίνονται σε διάφορους τύπους. Μια χρήσιμη ταξινόμηση των μελανοκυτταρικών σπύλων παρουσιάζεται στον πίνακα 3.1.

### **Μελανοκυτταρικός σπίλος (κοινός επίκτητος μελανοκυτταρικός σπίλος).**

Ο κοινός μελανοκυτταρικός σπίλος αποτελεί συνάθροιση μελανοκυττάρων (σπιλομελανοκυττάρων) στην επιδερμίδα (συνδεσμικός), στο χόριο (ενδοδερμικός) ή και στις δύο περιοχές (μικτός). Ο κοινός επίκτητος μελανοκυτταρικός σπίλος πρωτοεμφανίζεται μετά τους 6-12 πρώτους μήνες της ζωής, αυξάνεται με το υπόλοιπο σώμα και υποστρέφει μετά την τέταρτη δεκαετία. Η επίπτωση των σπύλων είναι σχεδόν ίση στα δύο φύλα αλλά εξαρτάται από τη φυλή. Οι σκουρόχρωμοι πληθυσμοί γενικά έχουν λιγότερους σπύλους από τους ανοιχτόχρωμους. Οι μελαγχρωματικοί σπίλοι του στοματικού βλεννογόνου είναι ασυνήθεις με εξαίρεση τα ούλα. Σπίλοι των εξωτερικών γεννητικών οργάνων είναι συχνότεροι και εμφανίζονται στο 10-15% περίπου νέων ηλικίας 17-25 ετών. Η σχέση μεταξύ σπύλων και φαινοτυπικών χαρακτηριστικών δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη. Σε λευκούς πληθυσμούς ο αριθμός σπύλων φαίνεται ότι σχετίζεται με τον ανοιχτό φωτότυπο δέρματος, το ανοιχτό χρώμα οφθαλμών και τριχωτού κεφαλής και το οικογενειακό ιστορικό σπύλων.

Οι κοινοί επίκτητοι σπίλοι εμφανίζουν σημαντική μορφολογική ποικιλία. Γενικά έχουν ομοιογενή επιφάνεια και χρώση, στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα, κανονικό περίγραμμα και σχετικά ευδιάκριτα όρια. Οι κοινοί σπίλοι μπορεί να χρειάζεται να εξεταστούν με λοξό φωτισμό για την ανίχνευση ελάχιστης διαταραχής της επιφάνειας (όπως σε συνδεσμικούς σπύλους- junctional) ή μπορεί να είναι εμφανώς επηρμένον με απλή επισκόπηση και ψηλάφηση (χοριακοί ή σύνθετοι σπίλοι).

Μελαγχρωματικοί σπίλοι των ονύχων μπορεί να έχουν χρώμα σκούρο ή ανοικτό καστανό και εκτείνονται από την εγγύς πτυχή του όνυχος έως το άπω όριο της κοίτης του. Επέκταση της χρώσης πάνω στην πτυχή του νυχιού ή πέρα από την άπω αύλακα του θα πρέπει να θεωρείται ύποπτη για μελανοκυτταρική δυσπλασία ή μελάνωμα. Σπίλοι σε πέλματα και παλάμες μπορεί να μην διαταράσσουν την επιφάνεια του δέρματος λόγω του αυξημένου πάχους της κεράτινης στιβάδας.

Οι κοινοί επίκτητοι σπίλοι μπορεί να είναι θηλωματώδεις, κωδωνοειδείς, μισχωτοί ή επίπεδοι και συνήθως έχουν καστανό χρώμα. Πολύ σκούρο καστανό και μαύρο χρώμα είναι σπάνια σε κοινούς επίκτητους σπίλους ανοικτόχρωμων ατόμων. Αντιθέτως, το σκούρο καστανό χρώμα είναι σύνηθες για κοινούς επίκτητους σπίλους σε άτομα που έχουν μελαμψό δέρμα. Το μέγεθος, το σχήμα, η διατήρηση των γραμμών του δέρματος και οι ποιότητα των τριχών σε σπίλους δε διαφέρει μεταξύ ανοικτόχρωμων και σκουρόχρωμων ατόμων.

Οι τυπικοί επίκτητοι σπίλοι συνήθως έχουν στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα και σχετικά σαφώς οριζόμενα όρια. Η επιφάνεια του σπίλου μπορεί να περιέχει τρίχες οι οποίες να είναι μικρότερες, μεγαλύτερες ή ίσες με του πέριξ δέρματος. Οι σπίλοι των παλαμών και πελμάτων συνήθως είναι άτριχοι. Ενίοτε, τρίχες επί σπίλων είναι πιο παχιές και τραχείες του πέριξ δέρματος. Οι πιο επηρμέντοι επίκτητοι σπίλοι τείνουν να είναι ελαφρώς κεχρωσμένοι ενώ οι επίπεδοι περισσότερο σκούροι. Σχετικά μεγάλοι και πολυάριθμοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι συναντώνται στο σύνδρομο Turner (ΧΟ) και στο σύνδρομο Noonan.

Ενίοτε παρατηρούνται ξαφνικές αλλαγές σε κοινούς μελανοκυτταρικούς σπίλους που δε σχετίζονται με κακοήγη εξαλλαγή. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να εμφανιστούν κατά την κύηση, την εφηβεία, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών συστηματικά, την ηλιοέκθεση κτλ. Όλοι οι σπίλοι σε ένα δεδομένο άτομο σε περιπτώσεις φυσιολογικών μεταβολών ή όλοι οι σπίλοι σε μια περιοχή σε περιπτώσεις περιβάλλοντος, τραύματος, πρέπει να αλλάζουν ταυτόχρονα. Κάθε σπίλος που φαίνεται ότι μεταβάλλεται μόνος του εγείρει την υποψία μελανώματος. Η αιφνίδια μεταβολή ενός σπίλου (χρώμα, επιφάνεια, μέγεθος, με ή χωρίς άλγος, κνησμό, εξέλκωση ή αιμορραγία) σε διάρκεια ημερών ή εβδομάδων συνήθως οφείλεται σε κυστική διάταση του τριχοθυλακίου,

σχηματισμό επιδερμίδικης κύστης, τριχοθυλακίτιδα, δημιουργία αποστηματίου, τραυματισμό και αιμορραγία και στην περίπτωση του μισχωτού σπίλου στραγγαλισμό και θρόμβωση. Τέτοιες μεταβολές μπορεί να απαιτήσουν εντατική παρακολούθηση με σειρά φωτογραφιών μέχρι να υποστρέψουν σε περίοδο 7-10 ημερών στην περίπτωση τραύματος ή φλεγμονής ή να χρειαστούν ιστολογική εξέταση [35-38].

### Ο συγγενής σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος

Ο συγγενής σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος (congenital nevocytic nevus) είναι παρών στη γέννηση όπως αποδεικνύεται με φωτογραφίες από τη βρεφική ηλικία, αρχεία και φακέλους νοσηλείας νεογνού και βρέφους ή απλώς με την παρατήρηση των γονέων. Σπανιότερα ο συγγενής σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος πρωτοεμφανίζεται μεταξύ 1 μηνός και 2 πρώτων ετών της ζωής. Σπίλοι με διάμετρο άνω του 1.5εκ. που εμφανίζονται μετά τη γέννηση αλλά μέσα στο πρώτο έτος της ζωής πρέπει να θεωρούνται συγγενείς σπίλοι όσον αφορά την αντιμετώπισή τους. Δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτός τρόπος διαχωρισμού των σπύλων σε μικρούς και μεγάλους. Ένας συγγενής σπίλος μπορεί να θεωρηθεί μικρός όταν μπορεί να εκταμεί με ευκολία και με σύγκλειση του τραύματος κατά πρώτο σκοπό χωρίς σημαντική παραμόρφωση, δερματικά μοσχεύματα ή κρημνούς. Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό, ο χαρακτηρισμός ενός σπίλου ως μικρού ή μεγάλου εξαρτάται και από την ανατομική περιοχή στην οποία βρίσκεται. Ο γιγάντιος συγγενής μελανοκυτταρικός σπίλος καταλαμβάνει σημαντικό τμήμα μιας ανατομικής περιοχής<sup>1</sup>.

Περίπου το 2.5% των νεογνών φέρει μελαγχρωματικές βλάβες και περίπου οι μισές από αυτές είναι συγγενείς σπιλομελανοκυτταρικοί σπίλοι. Με εξαίρεση το μέγεθος, η κλινική εμφάνιση του συγγενούς σπίλου δε διαφέρει σημαντικά από τον επίκτητο. Οι συγγενείς σπιλομελανοκυτταρικοί σπίλοι είναι γενικά ωοειδείς ή στρογγυλοί. Το περίγραμμα τους είναι σαφώς αφοριζόμενο. Στη γέννηση αρκετοί συγγενείς σπιλομελανοκυτταρικοί σπίλοι έχουν τραχιές και μακρές τρίχες. Παχιές, τραχιές τρίχες μπορεί να εμφανιστούν σε ένα συγγενή σπιλομελανοκυτταρικό σπίλο στα πρώτα 1-2 έτη της ζωής ή μετά από αρκετά χρόνια. Οι συγγενείς σπιλομελανοκυτταρικοί σπίλοι

<sup>1</sup> Ίση με την παλάμη του ασθενούς για την επιφάνεια του προσώπου ή του τραχήλου και διπλάσια για άλλες περιοχές, το 30% της επιφάνειας του σώματος, 930τ.εκ. στους ενήλικες (ή μικρότερο εάν καταλαμβάνει κρίσιμη περιοχή).

έχουν συνήθως ομοιόμορφο χρωματισμό και μοιάζουν με τους κοινούς επίκτητους σπίλους. Ορισμένες ξεχωριστές ποικιλίες συγγενών σπιλομελανοκυτταρικών σπύλων μπορεί να έχουν άτυπη εμφάνιση με σκούρο, κυανόμαυρο ή ανομοιογενή χρωματισμό. Σε σκουρόχρωμα άτομα οι συγγενείς σπιλομελανοκυτταρικοί σπίλοι συνήθως έχουν σκουρότερο χρώμα. Σκούροι συγγενείς σπίλοι σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα πρέπει να πάντα να εγείρουν την υποψία ατυπίας [36; 38].

### **Το Μογγολιανό στίγμα (Mongolian spot)**

Πρόκειται για μια κυανόγκριζη κηλίδα της ιερής χώρας που είναι παρούσα στη γέννηση. Στους Μογγόλους η συχνότητα εμφάνισης του φτάνει το 90% των νεογνών ενώ στους Καυκάσιους μόνο στο 1%. Τα μελανοκύτταρα του μογγολιανού στίγματος έχουν μορφή ταινίας και διασπείρονται μεταξύ των ινών κολλαγόνου και γύρω από νευραγγειακές δομές του χορίου. Διατάσσονται παράλληλα με την επιφάνεια του δέρματος και περιέχουν μικρό αριθμό λεπτών μελανοσωματίων. Δεν διαταράσσουν την αρχιτεκτονική των ινών κολλαγόνου ή των ελαστικών ινών και δε σχετίζονται με μελανοφάγα. Τα τελευταία χαρακτηριστικά διαφοροποιούν τη βλάβη από τον κυανό σπίλο. Οι βλάβες είναι συνήθως στρογγυλές ή ωοειδείς με μέγεθος 10εκ. ή παραπάνω. Η συνηθέστερη εντόπιση είναι η ιερή χώρα. Επίσης, προσβάλλονται και οι γλουτοί, η κοιλιά ή οι ώμοι. Η χρώση του Μογγολιανού στίγματος μετά από τη γέννηση και στη συνέχεια ελαττώνεται. Το μογγολιανό στίγμα συνήθως εξαλείφεται μέχρι την ηλικία των 7 ετών και σχεδόν πάντα μέχρι τα 13 έτη ζωής. Σπανίως παραμένει δια βίου [36].

### **Ο σπίλος του Ότα**

Ο όρος αναφέρεται σε διάχυτη κυανή χρώση του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού και του περιοφθαλμικού δέρματος που οφείλεται στην παρουσία χοριακών μελανοκυττάρων. Αποτελεί βλάβη που εμφανίζεται συχνότερα στους Ιάπωνες και σπάνια σε Καυκάσιους και Νέγρους. Αν και έχει την ίδια ιστολογική εικόνα με το Μογγολιανό στίγμα, ο σπίλος Ότα δεν είναι παρών στη γέννηση, σκουραίνει όλο και περισσότερο στην παιδική ηλικία και παραμένει εφ'όρου ζωής. Η μελάγχρωσή του είναι στικτή, κυανή με επιφανειακά καστανόχρωμα στοιχεία. Η ανατομική εντόπιση συνήθως περιορίζεται στις περιοχές κατανομής του πρώτου και δεύτερου κλάδου του

τριδύμου νεύρου. Οι βλεννογόνοι της υπερώας και της παρειάς μπορεί επίσης να προσβάλλονται. Η μελάγχρωση εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία, αυξάνεται κατά μέγεθος και ξεχωριστές βλάβες μπορεί να συγχωνευτούν σε ορισμένες περιοχές. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναφέρεται ανάπτυξη μελανώματος επί εδάφους σπίλου του Ota. Ο **σπίλος Ito** παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε Ιάπωνες, μοιάζει με το σπίλο Ota με εξαίρεση την κατανομή του η οποία περιλαμβάνει την ακρωμιοκλειδική και ανώτερη θωρακική περιοχή [36].

### **Ο σπίλος του Sutton**

Είναι ο σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος που περιβάλλεται από μια αποχρωματισμένη άλω (περιοχή). Αυτή η περιοχή συχνά αποτελεί ένδειξη της έναρξης υποστροφής και εξαφάνισης του κεντρικού σπίλου. Το φαινόμενο του φωτοστεφάνου (halo) εμφανίζεται σε συγγενείς αλλά και σε επίκτητους σπιλομελανοκυτταρικούς σπίλους. Η συχνότητα εμφάνισής του εκτιμάται στο 1% στους ανοιχτόχρωμους πληθυσμούς. Ο σπίλος με φωτοστέφανο σχετίζεται με τη λεύκη σε ποσοστό έως και 25%, με την πολίωση, την κακοήθη αναιμία, το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό μελανώματος του δέρματος και τους δυσπλαστικούς σπιλομελανοκυτταρικούς σπίλους.

Ο τυπικός σπίλος με φωτοστέφανο έχει ένα ροδαλό ή καστανό κεντρικό σπιλομελανοκυτταρικό σπίλο που περιβάλλεται από μια συμμετρική στρογγυλή ή ωειδή περιοχή αποχρωματισμένου δέρματος. Ο κεντρικός σπίλος μπορεί να έχει μικρό ή μεγάλο μέγεθος και να είναι συγγενής ή επίκτητος. Η ζώνη αποχρωματισμού έχει μέγεθος συνήθως 0.5-5εκ. Τα όρια της αποχρωματισμένης ζώνης είναι σαφή και για να παρατηρηθούν σε ανοιχτόχρωμα άτομα απαιτείται φωτισμός από λάμπα του Wood. Στο 50% των περιπτώσεων, οι σπίλοι με φωτοστέφανο είναι πολλαπλοί. Η υπεριώδης ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει ερύθημα ή φυσαλίδες στην αποχρωματισμένη άλω[36].

### **Επιθηλιοειδής ή ατρακτοκυτταρικός σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος (EMΣ)**

Ο επιθηλιοειδής ή ατρακτοκυτταρικός σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος (EMΣ) είναι ένας επίκτητος, καλοήθης όγκος από μελανοκύτταρα που παρουσιάζει αρκετές διαφορές σε σύγκριση

με τον κοινό επίκτητο μελανοκυτταρικό σπίλο. Η κλινική και η ιστολογική του εικόνα που προκαλεί σύγχυση με το μελάνωμα του δέρματος. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται για τον ΕΜΣ είναι ο σπίλος Spitz, το νεανικό μελάνωμα της Spitz, το προεφηβικό μελάνωμα, το ψευδομελάνωμα, σύνθετο μελανοκυττάρωμα κ.α. Δεν υπάρχει κάποιος κοινώς αποδεκτός όρος για την περιγραφή του ΕΜΣ. Η χρήση του όρου νεανικός είναι παραπλανητική διότι ο ΕΜΣ δεν περιορίζεται μόνο στην παιδική ηλικία. Σχεδόν το 15% του συνόλου τους εμφανίζεται σε εφήβους και ενήλικες. Ο όρος μελάνωμα είναι ατυχής αφού ο ΕΜΣ έχει τις περισσότερες φορές καλοήγη πορεία. Η συχνότητα εμφάνισης του ΕΜΣ στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Αποτελεί πάντως το 1-8% των σπίλων που αφαιρούνται από παιδιά. Στην Αυστραλία, η ετήσια εκτιμώμενη επίπτωση του ΕΜΣ είναι 1.4 ανά 100.000 πληθυσμού.

Ο ΕΜΣ εμφανίζεται συχνότερα ως μονήρης ασυμπτωματική, ροδαλή ή ερυθρή βλατίδα ή οζίδιο. Η υφή του είναι σκληρή και η επιφάνεια του άτριχη ή λεία και τηλεαγγειεκτατική. Ενίοτε ο ΕΜΣ παρουσιάζεται ως κωδωνοειδής, θηλωματώδης βλατίδα ή οζίδιο. Περιστασιακά οι βλάβες μπορεί να είναι πολλαπλές. Σπανίως, έχουν πολυποειδή, ή μισχωτή μορφή. Τα όρια μπορεί να είναι σαφή ή ασαφή. Αν και η επιφάνεια είναι συνήθως λεία ή θηλωματώδης, οι βλάβες μπορεί να είναι λεπιδώδεις, διάστικτες και σπανίως διαβρωμένες. Οι σκουρόχρωμες βλάβες αποτελούν τη μειονότητα των ΕΜΣ. Ενίοτε παρατηρείται περιφερική υποχρωματική άλως γύρω από τον ΕΜΣ. Η μέση διάμετρος των ΕΜΣ είναι 8 χιλ. Οι βαθειά διεισδυτικοί σπίλοι αποτελούν ποικιλία του ΕΜΣ και είναι σκουρόχρωμες, κυανόμαυρες βλατίδες ή οζίδια που εμφανίζονται συνήθως στις πρώτες τέσσερις δεκαετίες της ζωής περιλαμβανομένης της παιδικής ηλικίας κυρίως στην κεφαλή και τον τράχηλο ή τα άνω άκρα, με μέγεθος 2-10χιλ [36].

**Ο μελαγχρωματικός ατρακτοκυτταρικός σπίλος (Reed nevus)** αποτελεί ποικιλία του ΕΜΣ και είναι μια σαφώς αφοριζόμενη, ομοιογενώς σκουρόχρωμη βλατίδα ή πλάκα που αποτελείται από πυκνώς συναθροιζόμενα ατρακτοειδή μελανοκύτταρα που παράγουν μελανίνη. Τα τελευταία διακρίνονται από τα κύτταρα του μελάνωματος από την ομοιομορφία των πυρήνων τους, την ομοιογένεια του κυτταρικού πληθυσμού και τον χαρακτηριστικό τρόπο ανάπτυξης. Σχεδόν

όλες οι περιπτώσεις μελαγχρωματικού ΕΜΣ παρουσιάζουν λεμφοκυτταρική φλεγμονώδη αντίδραση. Σε αντίθεση με τους κοινούς σπίλους και το μελάνωμα, τα σπιλομελανοκύτταρα του ΕΜΣ έχουν διπλάσιο μέγεθος από τα επιδερμικά κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας. Σε αντίθεση με το μελάνωμα, τα σπιλομελανοκύτταρα του ΕΜΣ εμφανίζουν προοδευτική ωρίμανση με το βάθος, ελάττωση του μεγέθους τους και αυξανόμενη ομοιότητα με τα κοινά σπιλομελανοκύτταρα. Η αφαίρεση του ΕΜΣ με όριο υγιών ιστών 3-5 χιλ. θεωρείται η πιο συνετή αντιμετώπιση του μονήρους ΕΜΣ μιας και η κλινική διάκριση του από το μελάνωμα είναι δυσχερής. Η αντιμετώπιση ασθενών με πολλαπλούς ΕΜΣ απαιτεί τακτική παρακολούθηση από ειδικό για την ανίχνευση νέων ή ασταθών βλαβών που θα πρέπει τελικά να αφαιρεθούν [36].

### Ο κυανός σπίλος

Ο κυανός σπίλος είναι μια επίκτητη ή συγγενής κυανή, κυανόγκριζη ή κυανόμαυρη βλατίδα ή κηλίδα. Οι κυανοί σπίλοι εμφανίζονται σε 1 στο 3000 νεογνά και στο 0.3-5% του ενήλικου ανοιχτόχρωμου πληθυσμού. Το χρώμα του κυανού σπίλου είναι το οπτικό αποτέλεσμα της μελανίνης που βρίσκεται στο χόριο και γίνεται ορατή δια του υπερκειμένου δέρματος. Τα μακρότερα μήκη κύματος ορατού φωτός διεισδύουν βαθύτερα στο χόριο και απορροφώνται από τη μελανίνη ενώ τα βραχύτερα (κυανά) μήκη κύματος ανακλώνται και δίνουν το χαρακτηριστικό χρώμα του σπίλου. Διακρίνονται τρεις τύποι κυανού σπίλου: 1) ο κοινός κυανός σπίλος, 2) ο κυτταρικός κυανός σπίλος και 3) ο σύνθετος κυανός-σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος. Ο κοινός κυανός σπίλος είναι συνήθως μια επίκτητη, μονήρης ασυμπτωματική κυανή, κυανόγκριζη ή κυανόμαυρη βλατίδα μικρότερη από 10χιλ. σε διάμετρο. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ανατομική περιοχή αλλά σχεδόν οι μισές περιπτώσεις αφορούν τη ράχη χεριών και ποδών. Συνήθως οι κοινοί κυανοί σπίλοι είναι μονήρεις. Περιστασιακά μπορεί να έχουν εμφάνιση στόχου με κυανόμαυρο κεντρικό οζίδιο, σαρκόχρωμη ή υποχρωματική περιβάλλουσα περιοχή και κυανόμαυρο χείλος. Η μορφή του στόχου εμφανίζεται κυρίως στα χέρια και στα πόδια. Ο κυτταρικός κυανός είναι ένα κυανόγκριζο ή κυανο-καστανό οζίδιο ή πλάκα με διάμετρο 1-3εκ. Η επιφάνεια του συνήθως είναι λεία. Σχεδόν οι μισές περιπτώσεις ανευρίσκονται στους γλουτούς και το όσχεο. Ο κυανός σπίλος μπορεί να αναπτύσσεται

σε σχέση με σπιλομελανοκυτταρικό σπίλο και να έχει εμφάνιση στόχου. Ο σύνθετος κυανός-σπιλομελανοκυτταρικός σπίλος και η σύνθετη μορφή του κυανού σπίλου συχνά διαγιγνώσκονται κλινικά ως άτυποι σπίλοι ή μελανώματα. Αυτές οι βλάβες είναι κυανο-καστανές, ή κυανόμαυρες με ποικίλο μέγεθος και λεία ή ελαφρώς ακανόνιστη και επηρμένη επιφάνεια [36; 37; 39].

### **Η φακή (Lentigo)**

Η φακή είναι ένα καλώς περιγεγραμμένο καφέ στίγμα που οφείλεται στην άθροιση επιδερμικών μελανοκυττάρων. Διακρίνονται πέντε βασικοί τύποι φακής: η απλή φακή, ο nevus spilus, τις συρρέουσες εφηλίδες (agminated lentiginos), η ακτινική φακή (solar lentigo) και η κακοήθης φακή (lentigo maligna).

### **Απλή φακή (lentigo simplex)**

Η απλή φακή συνήθως εμφανίζεται ως μια σαφώς περιγεγραμμένη, μελαγχρωματική, ανοικτή ή σκούρα καστανή κηλίδα ποικίλου μεγέθους. Ο νεανικός τύπος της απλής φακής εμφανίζεται μέσα στην πρώτη δεκαετία ζωής οπουδήποτε στο δέρμα ή τους βλεννογόνους ως μια κηλίδα, συνήθως μικρότερη από 5χιλ. σε διάμετρο. Δε σχετίζεται με την ηλιοέκθεση. Η γενικευμένη φακή από την γέννηση ή τη βρεφική ηλικία μπορεί να εμφανίζεται στα πλαίσια του συνδρόμου της πολλαπλής φακής (LEOPARD) που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα και σχετίζεται με καρδιακές και άλλες σωματικές διαμαρτίες. Το σύνδρομο Peutz-Jeghers είναι μια αυτοσωμική επικρατής νόσος, που χαρακτηρίζεται από βλεννογονοδερματική μελάγχρωση, πολυποδίαση του κόλου, αμαρτωματώδεις και κακοήθεις νεοπλασίες σε εξωεντερικές περιοχές και πολυάριθμες φακές μπορεί παρούσες κατά τη γέννηση ή την πρώιμη παιδική ηλικία. Ο στοματικός βλεννογόνος εμπλέκεται σχεδόν πάντα. Άλλα κληρονομικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη βλεννογονοδερματικής φακής είναι το σύνδρομο μυξωμάτων LAMB (lentiginos, atrial myxoma, mucocutaneous myxomas, blue nevi) και το σύνδρομο NAME (nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibromas, ephelides). Στον καθορισμό των ορίων της απλής φακής είναι χρήσιμο το φως Wood [36].



### **Σπιλοκυτταρικός σπίλος (Nevus spilus)**

Ο σπιλοκυτταρικός σπίλος είναι μια απλή φακή μέσα στην οποία είναι παρόντα σκουρόχρωμα, επηρμένα ή επίπεδα στικτά σπιλομελανοκυτταρικά στοιχεία. Ο σπιλοκυτταρικός σπίλος εμφανίζεται σε λιγότερο από το 0.2% των νεογέννητων και σε περίπου 2% των ενηλίκων. Συνήθως εμφανίζεται μετά τη γέννηση. Τα σκουρόχρωμα στίγματα είναι συνήθως παρόντα όταν πρωτοαναγνωρίζεται η βλάβη. Νέα στίγματα μπορεί να εμφανιστούν με την πάροδο του χρόνου. Ο σπιλοκυτταρικός σπίλος εμφανίζεται συχνότερα στη ράχη των άκρων και έχει μέγεθος από 1 έως 10εκ.

Τα επίπεδα σκουρόχρωμα στίγματα του σπιλοκυτταρικού σπίλου αποτελούν συνήθως φακοειδή μελανοκυτταρική υπερπλασία. Τα επηρμένα στοιχεία περιέχουν συναθροίσεις σπιλομελανοκυττάρων στην επιδερμίδα και το χόριο και η περιβάλλουσα μελάγχρωση συνήθως οφείλεται σε αυξημένο αριθμό μελανοκυττάρων που διατάσσονται με φακοειδή τρόπο. Στίγματα του σπιλοκυτταρικού σπίλου μπορεί να χρειαστούν ιστολογική εξέταση για να καθοριστεί η παρουσία καλοήθους μελανοκυτταρικής υπερπλασίας, δυσπλασίας ή μελανώματος. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι κανόνες για την αντιμετώπιση του σπιλοκυτταρικού σπίλου. Άτυπες μορφές, μεταβολή της βλάβης και σχετική συμπτωματολογία πρέπει να οδηγούν σε ιστολογικό έλεγχο της βλάβης για να αποκλειστεί το μελάνωμα ή μελανοκυτταρική δυσπλασία. Οι συγγενείς σπιλοκυτταρικοί σπίλοι θεωρείται ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη μελανώματος από τους επίκτητους [36; 39].

### **Συρρέουσες φακίδες (Agminated lentigines)**

Οι συρρέουσες φακίδες είναι μια περιγεγραμμένη ομάδα μικρών μελαγχρωματικών κηλίδων. Κάθε μια από τις κηλίδες αποτελείται από μια φακοειδή επιδερμική ομάδα μελανοκυττάρων. Οι συρρέουσες φακίδες πρωτοεμφανίζονται στη γέννηση ή στην πρώιμη παιδική ηλικία ως μικρές περιγεγραμμένες κηλίδες μεγέθους 2-10 χιλιοστών που περιορίζονται σε μια περιοχή του δέρματος με τμηματική κατανομή και έχουν καμπυλόγραμμη ή ελικοειδή μορφή. Η φυσική πορεία της

συρρέουσας φακής δεν είναι γνωστή, ώστε θεωρείται συνετή η περιοδική παρακολούθηση της για την πρώιμη ανίχνευση ατυπίας.

### **Ακτινική φακή (Solar lentigo)**

Η ακτινική φακή είναι μια περιγεγραμμένη μελαγχρωματική κηλίδα που εμφανίζεται μετά από έκθεση στην ηλιακή ή την τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία. Συνώνυμά της είναι η ηλιοεπαγόμενη φακή ή γεροντική φακή<sup>2</sup>. Συχνά γίνεται διάκριση μεταξύ των όρων φακή, εφηλίδα και ακτινική φακή. Η φακή και η εφηλίδα είναι περιγεγραμμένες μελαγχρωματικές κηλίδες σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του δέρματος. Στα παιδιά, ο όρος αντιστοιχεί στις ηλιοεπαγόμενες φακίδες. Οι εφηλίδες οφείλονται σε υπερμελάνωση και ελαττωμένο αριθμό λειτουργικών ενεργών μελανοκυττάρων κατά μονάδα επιφάνειας του δέρματος. Οι εφηλίδες ελαττώνονται σημαντικά ή και εξαλείφονται όταν παύει η έντονη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η ακτινική φακή αντιστοιχεί στις ηλιοεπαγόμενες φακίδες που εμφανίζονται σε προχωρημένες ηλικίες και χαρακτηρίζεται από υπερμελάνωση, υπερπλασία λειτουργικών ενεργών επιδερμικών μελανοκυττάρων και επιμηκυμένο επιδερμικό δίκτυο ακρολοφιών. Αντίθετα με τις εφηλίδες, η ακτινική φακή δεν υποστρέφει σημαντικά όταν παύει η έκθεση στον ήλιο. Η φυσική πορεία της ακτινικής φακής ή των εφηλίδων δεν είναι γνωστή και προς το παρόν δεν υπάρχουν σαφή μορφολογικά χαρακτηριστικά που να διαφοροποιούν αυτές τις δύο κλινικές οντότητες.

Η ακτινική φακή εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με ανοιχτόχρωμο, φωτοευαίσθητο δέρμα και η επίπτωση της αυξάνει με την ηλικία. Ακτινική φακή μπορεί να προκληθεί επίσης από την φωτοχημειοθεραπεία (φακή από PUVA) και τη χρήση κλινών μαυρίσματος για αισθητικούς λόγους. Η ακτινική φακή αντιπροσωπεύει δείκτη έντονης διαλείπουσας και αθροιστικής έκθεσης ηλιοέκθεσης και ηλιοευαισθησίας. Η αύξηση της μελανοκυτταρικής πυκνότητας εις απάντηση στην υπεριώδη ακτινοβολία δεν εξηγεί πλήρως την περιγεγραμμένη και αμετάβλητη μορφή της ακτινικής φακής.

---

<sup>2</sup> Ο όρος γεροντική φακή μάλλον είναι ανακριβής αφού η ακτινική φακή εμφανίζεται και στις πρώτες δεκαετίες της ζωής.

Η ακτινική φακή έχει συνήθως ανοικτό καστανό χρώμα. Οι φακίδες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε φωτοχημειοθεραπεία και σε άτομα με μελαγχρωματική ξηροδερμία είναι συχνά σκουρόχρωμες και ακανόνιστα χρωματισμένες. Σε βλάβες που αρχικά είχαν διεγνωσθεί ως ακτινική φακή μπορεί να ανιχνευτεί μελανοκυτταρική δυσπλασία ακόμη και μελάνωμα *in situ*. Στο χόριο συχνά παρατηρείται μικρή περιαγγειακή μονοκυτταρική διήθηση που συνήθως σχετίζεται με διεσπαρμένα μελανοφάγα. Η ακτινική φακή δεν απαιτεί κάποια ειδική θεραπεία αλλά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος [36; 39].

### Ο δυσπλαστικός μελανοκυτταρικός σπίλος

Ο επίκτητος δυσπλαστικός μελανοκυτταρικός σπίλος (*acquired dysplastic melanocytic nevus*) είναι ένας μορφολογικώς άτυπος μελανοκυτταρικός όγκος που χαρακτηρίζεται από ενδοεπιδερμική μελανοκυτταρική δυσπλασία. Οι δυσπλαστικοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι είναι σημαντικοί επειδή αποτελούν πρόδρομες βλάβες αλλά και δείκτες αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος. Οι δυσπλαστικοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι εμφανίζονται ως ευμεγέθεις μελαγχρωματικές βλάβες στο τέλος της πρώτης δεκαετίας της ζωής. Αναπτύσσονται σε ασθενείς με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό μελανώματος σε ηλιοκτεθειμένες και μη περιοχές του δέρματος. Εμφανίζονται όμως συχνότερα σε άτομα με ανοικτό φωτότυπο δέρματος και αυξημένη ηλιοευαισθησία.

Δεν υπάρχουν προς το παρόν αξιόπιστα κλινικά κριτήρια που να προβλέπουν με βεβαιότητα την ύπαρξη ενδοεπιδερμικής μελανοκυτταρικής δυσπλασίας σε ένα δεδομένο μελανοκυτταρικό σπίλο. Οι δυσπλαστικοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι συχνά είναι πολλαπλοί και εμφανίζουν σημαντική ποικιλομορφία στον ίδιο ασθενή. Μπορεί να διαταράσσουν ελάχιστα την επιφάνεια του δέρματος ή να προκαλούν εμφανή διαταραχή που θυμίζει «λιθόστρωτο δρόμο» (“*cobblestoning*”) όταν το δέρμα εξετάζεται με λοξό φωτισμό. Μερικές βλάβες θυμίζουν τηγανητό αυγό (“*fried egg*”) με ένα κεντρικό επηρμένο στοιχείο και ένα κηλιδώδες περίγραμμα που ξεχωρίζει αμυδρά από το πέριξ δέρμα. Ενίοτε είναι πολύ σκουρόχρωμοι καθόλη την επιφάνεια. Μπορεί να διαθέτουν σαφές ή μη περίγραμμα. Το σχήμα τους συνήθως είναι ακανόνιστο.

Η ύπαρξη ατύπων ιστολογικών χαρακτηριστικών θα πρέπει να πιθανολογείται σε μελανοκυτταρικούς όγκους με πολύ σκούρο χρωματισμό ή/και τυχαία διάταξη πολλαπλών αποχρώσεων του καστανού, ερυθρού, ροδαλού χρώματος ή με διάταξη στόχου, ακανόνιστα ή πτωχά περιγραμμένα όρια και σχετικά μεγάλο μέγεθος (>5χιλ σε διάμετρο). Η παρουσία ροδόχρωμης απόχρωσης με ή χωρίς μελάγχρωση σε ένα σχετικά μεγάλο σπίλο σχετίζεται με την παρουσία δυσπλασίας των επιθηλιοειδών κυττάρων. Αντίθετα, σταθεροί στο χρόνο μελανοκυτταρικοί όγκοι με μέτρια σκούρο ή ανοικτό καστανό χρώμα, συμμετρική επιφάνεια και ομοιογενή μελάγχρωση δεν αναμένεται να εμφανίσουν ενδοεπιδερμική μελανοκυτταρική δυσπλασία. Μεταξύ ατόμων με φωτότυπο δέρματος I καθώς και σε ασθενείς με αλφισμό εμφανίζονται ποικιλίες μη μελαγχρωματικών ή ελαφρώς μελαγχρωματικών μελανοκυτταρικών όγκων που σχετίζονται με ενδοεπιδερμική μελανοκυτταρική δυσπλασία.

Η τοπογραφία επιφανείας και το μέγεθος είναι χρήσιμοι παράμετροι στην εκτίμηση του δυσπλαστικού σπύλου. Όμως η μελανοκυτταρική δυσπλασία δεν μπορεί να αποκλειστεί επί τη βάση μόνο τοπογραφικών χαρακτηριστικών της επιφανείας. Για παράδειγμα η κακοήθης φακή και οι μελανοκυτταρικές δυσπλασίες σε επιφάνειες των άκρων και των βλεννογόνων δε διαταράσσουν την επιφάνεια του δέρματος. Αν και οι σπίλοι με μέγεθος μικρότερο των 4χιλ σπανίως παρουσιάζουν μελανοκυτταρική δυσπλασία, το μέγεθος από μόνο του δεν μπορεί να αποκλείσει τη δυσπλασία.

Αν και η χαρακτηριστική κλινική εικόνα των δυσπλαστικών σπύλων μπορεί να μην είναι εμφανής μέχρι την εφηβεία οι δυσπλαστικοί σπίλοι εμφανίζονται και σε παιδιά. Η εξέταση με δερματοσκόπιο είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη της μελανοκυτταρικής δυσπλασίας σε άτυπους σπίλους καθώς και στη διαφοροποίηση τους από το μελάνωμα αλλά και από ποικιλίες καλοηθών σπύλων και μη μελανοκυτταρικών βλαβών [38; 39].

### Η ακτινική υπερκεράτωση (solar ή actinic keratosis)<sup>3</sup>

Οι ακτινικές υπερκερατώσεις είναι υπερκερατωσικές βλάβες που εμφανίζονται σε ηλιοεκτεθειμένα μέρη του δέρματος συνήθως στους ενήλικες. Οι ακτινικές υπερκερατώσεις αποτελούν χαμηλού δυναμικού προδρομικές βλάβες του ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος και δείκτες αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος. Η πλειονότητα των ακτινικών υπερκερατώσεων εμφανίζεται σε ανοιχτόχρωμα άτομα που έχουν υποστεί χρόνια έκθεση στον ήλιο. Ως εκ τούτου, παρατηρείται ποικιλία στη γεωγραφική κατανομή της ακτινικής υπερκεράτωσης η οποία οφείλεται στη διαφορά της έντασης της υπεριώδους ακτινοβολίας του περιβάλλοντος, την αναλογία των ευπαθών ατόμων ενός πληθυσμού και στο χρόνο που διατίθεται για δραστηριότητες στο ύπαιθρο υπό τον ήλιο.

Η διάγνωση της ακτινικής υπερκεράτωσης είναι κλινική. Η πρώτη κλινική ένδειξη ακτινικής υπερκεράτωσης είναι η συνάθροιση τηλεαγγειεκτατικών τριχοειδών μεγέθους 1-2χιλ. σε διάμετρο οι οποίες όμως διαλύθουν αρχικά της προσοχής των ασθενών. Συνήθως οι ακτινικές υπερκερατώσεις εμφανίζονται στον κλινικό ως βλάβες με ξηρό, τραχύ, προσκολλημένο κίτρινο ή καστανόχρωμο λέπι. Το λέπι μπορεί δυσχερώς να αποκολληθεί και να αποκαλύψει μια υπεραιμική βάση με στικτές αιμορραγίες. Τα άκρα της ακτινικής υπερκεράτωσης είναι οξέα και απότομα. Συνήθως οι βλάβες είναι πολλαπλές και εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στη ράχη των χεριών και των αντιβραχίων και στο πρόσωπο. Οι παρειές, τα ζυγωματικά και το μέτωπο προσβάλλονται συχνότερα από το κατώτερο πρόσωπο. Στους άνδρες οι ακτινικές υπερκερατώσεις παρουσιάζονται συχνότερα στο πτερύγιο του ωτός σε σχέση με τις γυναίκες. Η πιθανότητα εξαλλαγής της ακτινικής υπερκεράτωσης είναι χαμηλή και εκτιμάται στο 1% κατά έτος. Αρκετές βλάβες υποστρέφουν ή εξαφανίζονται με την αποφυγή της ηλιοέκθεσης ή τη χρήση αντιηλιακών [36].

---

<sup>3</sup> Παρόλο που η ακτινική υπερκεράτωση δεν προέρχεται από τα μελανοκύτταρα περιγράφεται σε αυτό το κεφάλαιο λόγω της σπουδαιότητας της ως δείκτης κινδύνου για το μελάνωμα ιδιαιτέρως στον πληθυσμό της Κρήτης όπως έδειξαν τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής.

# Κεφάλαιο 4

---

## *Επιδημιολογικά στοιχεία για το μελάνωμα*

### **Επίπτωση**

Σχεδόν 160.000 νέοι ασθενείς με μελάνωμα διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο και περίπου 41.000 θάνατοι αποδίδονται στο μελάνωμα του δέρματος σύμφωνα με στοιχεία της Διεθνούς Υπηρεσίας για την Έρευνα στον Καρκίνο (IARC). Εντούτοις, το μελάνωμα του δέρματος δεν βρίσκεται ανάμεσα στα 10 πιο συχνά κακοήθη νοσήματα παγκοσμίως (Εικόνα 4.1, 4.2).

Το μελάνωμα του δέρματος εμφανίζεται συχνότερα μεταξύ λευκών πληθυσμών που ζουν σε περιοχές με έντονη ηλιοφάνεια. Οι υψηλότεροι δείκτες επίπτωσης του μελανώματος ανευρίσκονται στη Νέα Ζηλανδία και την Αυστραλία, στη Νότια Αμερική και στη Βόρεια Ευρώπη. Στην Ευρώπη παρατηρείται κλιμάκωση στην επίπτωση του μελανώματος από το Νότο προς το Βορρά η οποία, προς το παρόν, μπορεί να εξηγηθεί μόνο από τον σχετικά ανοιχτόχρωμο φαινότυπο των βορειοευρωπαϊκών πληθυσμών ο οποίος φαίνεται ότι τους προσφέρει σχετικά μικρότερη προφύλαξη από την υπεριώδη ακτινοβολία [40; 41].

Σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής καταγωγής, η επίπτωση των διηθητικών μελανωμάτων έχει αυξηθεί ραγδαία τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες και οι εκτιμήσεις προβλέπουν διπλασιασμό της κάθε 10-20 έτη. Στη Γερμανία, όπου το μελάνωμα αποτελεί μόλις το 1.5-2% των κακοήθων νεοπλασιών, η επίπτωση αυξήθηκε από 3/100.000 ανθρώποετη, στην αρχή της δεκαετίας του '80, σε 8-9/100.000 ανθρώπους-έτη στα μέσα της δεκαετίας του '90. Οι αυξητικές τάσεις της επίπτωσης του μελανώματος στη Γερμανία είναι αντιπροσωπευτικές για την Κεντρική και Δυτική Ευρώπη ώστε παρόμοια δεδομένα παρουσιάζονται για το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Σκωτία και την Βόρεια Ιταλία [42; 43]. Στην Αγγλία, η αύξηση στην επίπτωση του μελανώματος είναι η μεγαλύτερη που έχει σημειωθεί μεταξύ όλων των κακοήθων νεοπλασιών από το 1970. Τα αποτελέσματα επιδημιολογικών παρεμβάσεων με σκοπό την ελάττωση της επίπτωσης του μελανώματος υπολογίζεται ότι θα

χρειαστούν περίπου 30 χρόνια για να γίνουν εμφανή οπότε και οι εκτιμώμενοι δείκτες επίπτωσης θα είναι διπλάσιοι από τους τωρινούς [44]. Στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη οι δείκτες επίπτωσης του μελανώματος είναι σχετικά χαμηλότεροι και για τα δύο φύλα (5-10/100.000 ανθρώπους-έτη) (Εικόνα 4.3, 4.4). Στην Ισπανία, η επίπτωση του μελανώματος αυξήθηκε σχεδόν κατά 300% σε άνδρες και γυναίκες κατά την περίοδο 1975-1998 [45].

Στις Βόρειες χώρες της Ευρώπης και ιδίως στην Σκανδιναβία, η προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση (με βάση των Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό) έφτασε τα τελευταία χρόνια τις 20/100.000 ανθρώπους-έτη. Στους Νορβηγούς άνδρες ηλικίας άνω των 25 ετών η επίπτωση του μελανώματος αυξήθηκε κατά 10 φορές τη χρονική περίοδο 1950-2000 φθάνοντας τις 30.7 περιπτώσεις ανά 100.000 κατ'έτος. Παρόμοια ήταν η αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος στη Φινλανδία (από 2 σε 20.6/100.000 την ίδια χρονική περίοδο). Στη Σκωτία η αύξηση στην επίπτωση των διηθητικών μελανωμάτων πρωτοκαταγράφηκε το 1978 και συνεχίζεται μέχρι σήμερα σε άνδρες και γυναίκες. Ο ρυθμός αύξησης της επίπτωσης του μελανώματος σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65 ετών φάνηκε να σταθεροποιείται μετά το 1995 [46].

Στις ΗΠΑ η επίπτωση του μελανώματος είναι 10-20 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπους-έτη και αυξάνεται με ρυθμό μεγαλύτερο από κάθε άλλο κακόηθες νεόπλασμα στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες ο ρυθμός αύξησης υπολείπεται μόνο του καρκίνου του πνεύμονα. Στις ΗΠΑ έχει παρατηρηθεί σημαντική γεωγραφική διαφοροποίηση στην επίπτωση του μελανώματος. Έτσι, στη Χαβάη η επίπτωση του μελανώματος στους λευκούς πληθυσμούς είναι 36.3/100.000 ενώ στην Αϊόβα 11.2/100.000 ανθρώπους-έτη. Η επίπτωση των διηθητικών μελανωμάτων στις ΗΠΑ μεταξύ των λευκών πληθυσμών αυξήθηκε από 4.8/100.000 το 1973 στο 15.3/100.000 το 1998, ενώ στους μαύρους πληθυσμούς από 0.5/100.000 σε 0.9/100.000 την ίδια χρονική περίοδο. Στην Αυστραλία το μελάνωμα του δέρματος είναι ένας από τους πιο συχνούς κακοήθεις όγκους και η μέση επίπτωση του ξεπερνά τις 30/100.000. Στη Δυτική Αυστραλία, στην περιοχή του Queensland, η επίπτωση έφθασε τις 43 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπους-έτη για τις γυναίκες και 56 για τους άνδρες [40].

Ο ρυθμός αύξησης της επίπτωσης του μελανώματος του δέρματος που καταγράφηκε στις περισσότερες βιομηχανοποιημένες χώρες το δεύτερο μισό του εικοστού αιώνα δεν είναι ανάλογος με αυτόν του καρκίνου του προστάτη στους άνδρες που οφειλόταν στην προκλινική ανίχνευση του όγκου λόγω της διάδοσης του μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου με το ειδικό προστατικό αντιγόνο. Προς το παρόν δεν υπάρχει δοκιμασία που να ανιχνεύει το μελάνωμα σε προκλινικό στάδιο. Εντούτοις, η επίπτωση των λεπτών μελανωμάτων αυξάνεται ταχύτερα από ότι των παχέων όγκων το οποίο οφείλεται στην πιο πρώιμη ανίχνευση της νόσου. Είναι πιθανό ότι η επίπτωση του μελανώματος υποεκτιμάται αφού η καταγραφή των ασθενών με μελάνωμα στις περισσότερες χώρες δεν είναι υποχρεωτική και πλήρης. Έτσι, πολλοί ασθενείς, ιδίως αυτοί με λεπτούς όγκους και μελανώματα *in situ* αντιμετωπίζονται σε ιδιωτικά ιατρεία και κλινικές και δεν καταγράφονται σε κανένα επίσημο αρχείο. Μέρος της αύξησης στην επίπτωση του μελανώματος μπορεί να αποδοθεί και στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής, ιδίως στους άνδρες [47].

### Θνησιμότητα

Για τις περισσότερες χώρες, η συλλογή δεδομένων για τους δείκτες θνησιμότητας είναι πληρέστερη και πιο ακριβής σε σχέση με τους δείκτες επίπτωσης. Η θνησιμότητα που σχετίζεται με το μελάνωμα του δέρματος παρουσίασε αύξηση στα περισσότερα μέρη του κόσμου μεταξύ των ετών 1940 και 1990. Οι υψηλότεροι δείκτες θνησιμότητας από το μελάνωμα έχουν αναφερθεί στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, τη Βόρεια Αμερική και τη Νότια Αφρική. Οι χαμηλότεροι δείκτες θνησιμότητας μελανώματος αναφέρονται σε περιοχές της Ασίας.

Οι δείκτες θνησιμότητας στην Ευρώπη είναι σχετικά χαμηλοί και κυμαίνονται από 1.5 έως 5.2/100.000 ανθρώπους-έτη. Η θνησιμότητα από το μελάνωμα είναι υψηλότερη στη Βόρεια σε σχέση με τη Νότια Ευρώπη. Κατ' αναλογία με την επίπτωση, η θνησιμότητα από το μελάνωμα του δέρματος αυξήθηκε τα τελευταία 40-50 χρόνια. Εντούτοις, την τελευταία δεκαετία η επίπτωση του μελανώματος φαίνεται ότι σταθεροποιείται ή και ελαττώνεται στις περιοχές με τους υψηλότερους δείκτες επίπτωσης (Ευρώπη, Αυστραλία κτλ.). (Εικόνα 4.3, 4.4)



Στη Γερμανία, η ετήσια προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα αυξήθηκε από 2.2 σε 3/100.000 κατοίκους για τους άνδρες και από 1.6 σε 2.0/100.000 για τις γυναίκες μεταξύ των ετών 1970 και 1995 [40]. Πρόσφατα στοιχεία από το κεντρικό αρχείο καταγραφής του μελανώματος για τον πληθυσμό της Νότιας Γερμανίας αναφέρουν στατιστικώς σημαντική ελάττωση στην θνησιμότητα από μελάνωμα του δέρματος στις γυναίκες και σταθεροποίηση στους άνδρες κατά την περίοδο 1976-2003 (Εικόνα 4.5).

Η θνησιμότητα από το μελάνωμα στις Σκανδιναβικές χώρες είναι υψηλότερη της Γερμανίας και κυμαίνεται μεταξύ 2 και 3 στους άνδρες και μεταξύ 3 και 4 περιπτώσεις ανά 100.000 στις γυναίκες (Καταγραφή ΠΟΥ 2002). Η προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα από το μελάνωμα (Παγκόσμιος πρότυπος πληθυσμός) στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1997 ήταν 1.5 ανά 100.000 πληθυσμού στις γυναίκες και 1.8 ανά 100.000 σε άνδρες [46; 48].

Στην Ισπανία, κατά την περίοδο 1975-1998 η θνησιμότητα από μελάνωμα του δέρματος παρουσίασε αύξηση με την ηλικία και στα δύο φύλα. Στους άνδρες οι δείκτες θνησιμότητας κατά ηλικία συνέχισαν να αυξάνονται μέχρι το 1990. Έκτοτε κατεγράφη ελάττωσή τους που αποδόθηκε στην ελάττωση της εργασίας στο ύπαιθρο και της ηλιοέκθεσης που τη συνοδεύει. Αυτή την περίοδο παρατηρήθηκε σταθερή και προοδευτική ελάττωση του ποσοστού επαγγελματικά ενεργού πληθυσμού που ασχολείτο με τη γεωργία και την αλιεία από το 33% το 1965 στο 8% το 1998 [45]. Εξαιρετικά ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι σε περιοχές της Ισπανίας όπως η Ανδαλουσία, όπου η αναλογία του πληθυσμού που ασχολείται επαγγελματικά με δραστηριότητες υπαίθρου είναι η υψηλότερη στην χώρα, οι δείκτες θνησιμότητας των ανδρών από το μελάνωμα συνέχισαν να αυξάνονται.

Στην Αυστραλία η αύξηση της θνησιμότητας συνεχίστηκε μέχρι τα μέσα του 1980 και ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Μετά το 1985 οι δείκτες θνησιμότητας για το μελάνωμα στην Αυστραλία άρχισαν να σταθεροποιούνται [49]. Στις ΗΠΑ, η προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα από το μελάνωμα σε λευκούς άνδρες αυξήθηκε από 2.2/100.000 το 1973 σε 3.7/100.000 το 1998. Την ίδια περίοδο ο αντίστοιχος δείκτης για τις λευκές γυναίκες παρέμεινε

σχεδόν αμετάβλητος αφού κυμάνθηκε μεταξύ 1.4 και 1.6/100.000. Στις ΗΠΑ, η θνησιμότητα από το μελάνωμα του δέρματος ελαττώνεται στις γενιές μετά τη δεκαετία του '30 για τις γυναίκες και του '50 για τους άνδρες [50]. Την περίοδο 1950 και 1994 παρατηρήθηκε στις ΗΠΑ κλιμάκωση στη θνησιμότητα από μελάνωμα από Βόρεια προς Νότια μεταξύ στους λευκούς πληθυσμούς αμφότερων που πιθανώς οφείλεται στη σχέση μεταξύ υπεριώδους ακτινοβολίας και μελανώματος. Τελευταίες αναφορές πάντως δείχνουν ότι η προαναφερθείσα κλιμάκωση έχει αρχίσει να εξαλείφεται και η θνησιμότητα από το μελάνωμα στις ΗΠΑ σταθεροποιείται τα τελευταία έτη [50].

Συμπερασματικά, οι τάσεις της θνησιμότητας από μελάνωμα στην Ευρώπη, στις ΗΠΑ και στην Αυστραλία είναι παρόμοιες. Σαφής αύξηση μέχρι τα μέσα του 1980 και στη συνέχεια σταθεροποίηση σε ποικίλες γεωγραφικές περιοχές. Η αύξηση στους δείκτες θνησιμότητας υπήρξαν λιγότερο διακριτές σε σύγκριση με τους δείκτες επίπτωσης. Πιθανώς, η βελτίωση στην πρόωμη ανίχνευση του μελανώματος που συνεπάγεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση της νόσου έχει συμβάλει στην ελάττωση των δεικτών θνησιμότητας την ίδια περίοδο που η επίπτωση συνέχιζε να αυξάνεται [40].

### **Το φύλο και η ηλικία**

Κατά τις δεκαετίες του '70 και του '80 στη Γερμανία η αναλογία των γυναικών με μελάνωμα ήταν άνω του 60% του συνόλου. Στη συνέχεια, η αύξηση του ποσοστού των ανδρών με μελάνωμα επέφερε την ισορροπία μεταξύ των δύο φύλων στα τέλη του '90. Στην Ολλανδία ο λόγος άρρενες:θήλειες ελαττώθηκε από 2 σε 1.5 την περίοδο 1980-1995 [51]. Αντιθέτως, ο λόγος των δύο φύλων στη Νορβηγία αυξανόταν συνεχώς από το 1960 οπότε και ήταν 1. Στην Αυστραλία, όπου οι δείκτες επίπτωσης του μελανώματος είναι από τους υψηλότερους στον κόσμο, το μελάνωμα εμφανίζεται σαφώς συχνότερα στους άνδρες. Στις ΗΠΑ, η επίπτωση του μελανώματος είναι υψηλότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες [50].

Σε Κεντροευρωπαϊκούς πληθυσμούς, τα περισσότερα μελανώματα διαγιγνώσκονται σε ηλικίες μεταξύ 50 και 60 ετών. Σε ηλικίες άνω των 40 παρατηρείται και η μεγαλύτερη αύξηση στους δείκτες επίπτωσης του μελανώματος τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. (Εικόνα 4.6, 4.7) Πάνω από το 40% των

διαγνώσεων έχει ήδη τεθεί πριν από το πεντηκοστό έτος της ηλικίας και σχεδόν το 20% πριν από το τεσσαρακοστό έτος. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης του μελανώματος είναι ίδια μεταξύ ανδρών και γυναικών αλλά υπάρχει σαφής διαφοροποίηση ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του μελανώματος. Έτσι, το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα διαγιγνώσκεται σε νεαρότερη ηλικία συνολικά (διάμεση ηλικία 51 έτη), ακολουθεί το οζώδες μελάνωμα (διάμεση ηλικία 56 έτη), ενώ το μελάνωμα επί κακοήθους φακής διαγιγνώσκεται αρκετά αργότερα στην ενήλικη ζωή (διάμεση ηλικία 68 έτη) [40]. Στις ΗΠΑ, το μελάνωμα είναι ο πιο συχνός καρκίνος στην ηλικιακή ομάδα 25-29 των γυναικών και ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος (μετά από τον καρκίνου του μαστού) στις γυναίκες 30-34 ετών [50].

### **Ανατομική περιοχή.**

Η ανατομική εντόπιση του μελανώματος διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων. Στους λευκούς άνδρες η συχνότερη ανατομική εντόπιση του μελανώματος είναι ο κορμός (~50%) και ακολουθούν τα κατώτερα μέλη (~15%) και η κεφαλή/τράχηλος (~15%). Στις λευκές γυναίκες το μελάνωμα εντοπίζεται συχνότερα στα κατώτερα μέλη (~40%) και πιο σπάνια στον κορμό (~15%) και στην κεφαλή/τράχηλο (~15%). Η ανατομική κατανομή του μελανώματος είναι παρόμοια στους περισσότερους βιομηχανοποιημένους καυκάσιους πληθυσμούς της Ευρώπης, Βόρειας Αμερικής και Αυστραλίας.

Η ανατομική κατανομή των μελανωμάτων ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Σε άτομα νεαρής ηλικίας (<50 ετών) επικρατούν τα μελανώματα του κορμού και των μελών, ενώ σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών η συχνότερη ανατομική εντόπιση του μελανώματος είναι η κεφαλή και ο τράχηλος. Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη του ιστολογικού τύπου του μελανώματος ανά ανατομική περιοχή. Σχεδόν όλα τα μελανώματα στην κεφαλή είναι επί κακοήθους φακής (LMM) ενώ στην ράχη επικρατούν τα επιφανειακώς εξαπλούμενα μελανώματα [50].

Οι διαφορές στην ανατομική κατανομή του μελανώματος μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών της ίδιας φυλής, ορισμένες φορές μπορεί να οφείλονται στο διαφορετικό τρόπο ταξινόμησης που χρησιμοποιείται από διαφορετικά κέντρα καταγραφής. Για παράδειγμα το κέντρο αναφοράς

μελανωμάτων στο Queensland θεωρεί τον ώμο τμήμα του άνω μέλους ενώ το Κεντρικό Αρχείο Καταγραφής Μελανώματος της Γερμανίας καταγράφει αυτή την περιοχή ως τμήμα του κορμού. Υψηλές αναλογίες μελανωμάτων που εμφανίζονται στον κορμό έχουν καταγραφεί και σε άλλες περιοχές της Αυστραλίας, της Ευρώπης, της Αμερικής και του Καναδά και πιθανολογείται ότι αντιπροσωπεύουν διαφορές στις συνήθειες ηλιοέκθεσης του πληθυσμού [39; 50; 52].

Ανάλυση των δεικτών επίπτωσης κατά ανατομική εντόπιση του μελανώματος δείχνει ότι η μεγαλύτερη αύξηση της επίπτωσης τις τελευταίες 3 δεκαετίες αφορά το μελάνωμα που εντοπίζεται στον κορμό στους άνδρες και στα κάτω άκρα στις γυναίκες. Αντιθέτως, η επιπτωση των μελανωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου παρέμεινε αμετάβλητη (Εικόνα 4.8, 4.9).

### **Το πάχος του όγκου**

Το βάθος του όγκου κατά Breslow είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας του μελανώματος. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρήθηκε τάση ελάττωσης του διάμεσου πάχους του μελανώματος στις χώρες όπου υπάρχουν επαρκή συστήματα καταγραφής. Στη Δυτική Γερμανία, τη δεκαετία του '80 το μέσο πάχος του μελανώματος ελαττώθηκε από τα 2mm στο 1.5mm και το διάμεσο πάχος από 1.3mm σε 0.8mm. Η ελάττωση του πάχους συνεχίστηκε και στη δεκαετία του '90 με μικρότερους ρυθμούς. Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν στις ακτές της Ολλανδίας από το 1985 μέχρι το 1990. Το διάμεσο πάχος ελαττώθηκε από 1.2mm σε 1.1mm για τους άνδρες και από 1.1mm σε 0.8mm για τις γυναίκες. Στην Ολλανδία, μετά το 1989, η συχνότητα των μελανωμάτων *in situ* μεταξύ των γυναικών παρέμεινε σταθερή ενώ στους άνδρες ελαττώθηκε ελαφρώς [50; 51]. Η συχνότητα διάγνωσης λεπτών μελανωμάτων αυξήθηκε και στα δύο φύλα ενώ η αναλογία των προχωρημένων μελανωμάτων στους άνδρες παρέμεινε σταθερή [50]. Στη Νότια Γερμανία, η ανάλυση της επίπτωσης του μελανώματος κατά πάχος όγκου (Breslow) έδειξε ότι μόνο τα μελανώματα πάχους <1mm αυξήθηκαν σημαντικά κατά την περίοδο 1976-2003 ενώ οι επίπτωσης παχέων όγκων παρέμεινε γενικώς σταθερή σε άνδρες και γυναίκες (Εικόνα 4.10, 4.11). Παρόμοια δεδομένα αναφέρονται και από τη Νότια Ευρώπη. Στην Ιταλία, η αύξηση της επίπτωσης του

μελανώματος στις γυναίκες κατά την περίοδο 1986-1997 περιορίστηκε μόνο στα μελανώματα πάχους <1.00mm [53].

Στην Αυστραλία, το διάμεσο πάχος του μελανώματος ελαττώθηκε από τα 2.5mm στο 1.1mm μεταξύ των ετών 1960 και 1990. Το μικρότερο διάμεσο πάχος διάγνωσης μελανώματος παγκοσμίως αναφέρεται στη Δυτική Αυστραλία όπου φθάνει τα 0.66mm [40; 54]. Για τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής υπάρχουν δεδομένα για το μελάνωμα επί του συνόλου του πληθυσμού από το 1973. Τη χρονική περίοδο 1973-1998, τα εντοπισμένα μελανώματα αποτέλεσαν το 61% και το μελάνωμα *in situ* το 24% των μελανωμάτων σε λευκούς πληθυσμούς. Μεταξύ των διηθητικών μελανωμάτων το 86% ήταν εντοπισμένα, το 9% είχαν επιχώρια εξέλιξη και το 4% είχαν ήδη απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η κατανομή του σταδίου για το μελάνωμα του δέρματος έχει μεταβληθεί από το 1973 στις ΗΠΑ, με μια στροφή προς το μελάνωμα *in situ* (από 3.6% το 1973 σε 35% το 1998). Οι εντοπισμένοι όγκοι (στάδιο I και II) αυξήθηκαν από 55% το 1973 σε 66% το 1986 και στη συνέχεια ελαττώθηκαν στο 53% το 1998. Κατ' αναλογία, το ποσοστό μελανωμάτων με επιχώριες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις ελαττώθηκε με το χρόνο.

Οι δείκτες επίπτωσης των μελανωμάτων *in situ* αυξήθηκαν για τους λευκούς από 0.2 το 1973 σε 8.7/100.000 το 1998, με ετήσια ποσοστιαία αύξηση 12%. Για τα μελανώματα *in situ* έχει καταγραφεί μικρή αύξηση στους μαύρους πληθυσμούς και σε άλλες φυλές των ΗΠΑ. Μεταξύ των ασθενών που διεγνώσθησαν σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο, οι διαφορετικές ηλικιακές ομάδες αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς γενεαλογικούς κοόρτες (*birth cohorts*). Συγκρίνοντας διαφορετικούς γενεαλογικούς κοόρτες οι κατανομές των ηλικιών μεταξύ των διηθητικών και μελανωμάτων *in situ* δείχνουν ότι οι τελευταίοι ασθενείς είναι συστηματικά γηραιότεροι από τους ασθενείς με διηθητικό μελάνωμα. Αυτή η κατανομή είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες και προτείνει ότι οι περισσότερες από τις περιπτώσεις των *in situ* μελανωμάτων διεγνώσθησαν σε γηραιότερους διότι αναπτύσσονταν βραδύτερα από τους όγκους που είχαν διηθήσει ήδη την βασική μεμβράνη της επιδερμίδας [50]. Δηλαδή, η αύξηση των μελανωμάτων οφείλεται κατά κύριο λόγο στα εντοπισμένα μελανώματα, με μικρή αύξηση στους παχύτερους όγκους [50].

Συμπερασματικά, στις χώρες μέσης και υψηλής επίπτωσης μελανώματος, το διάμεσο πάχος διάγνωσης του όγκου, ελαττώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10-20 ετών αυξάνοντας το ποσοστό διάγνωσης όγκων οι οποίοι είναι δυνητικώς ιάσιμοι με επαρκή χειρουργική αφαίρεση.

### Ο ιστολογικός τύπος του μελανώματος

Η κατανομή των ιστολογικών τύπων του μελανώματος είναι παρόμοια μεταξύ των δύο φύλων στους βιομηχανοποιημένους καυκάσιους πληθυσμούς της Ευρώπης, Βόρειας Αμερικής και Αυστραλίας. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος μελανώματος είναι το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα που αποτελεί το 55-70% του συνόλου των μελανωμάτων. Ακολουθεί το οζώδες μελάνωμα (10-20%), το μελάνωμα επί κακοήθους φακής (~10-15%) και το μελάνωμα των άκρων (<10%). Η κατανομή του ιστολογικού τύπου του μελανώματος διαφέρει αναλογα με την ανατομική εντόπιση. Στον κορμό και στα κατώτερα μέλη επικρατούν τα επιφανειακώς εξαπλούμενα μελανώματα ενώ στην κεφαλή και τον τράχηλο τα μελανώματα επί κακοήθους φακής. Η παρατήρηση ότι η αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος τις τελευταίες δεκαετίες αφορά κυρίως τα λιγότερο ηλιοεκτιθέμενα ανατομικά μέρη (κορμός, κάτω μέλη) και τις νεότερες ηλικίες οδήγησε στη διατύπωση της υπόθεσης ότι η αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος θα πρέπει να οφείλεται σε αλλαγές στις συνήθειες ηλιοέκθεσης και στις δραστηριότητες αναψυχής αυτών των πληθυσμών. Η αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος τις τελευταίες τρεις δεκαετίες οφείλεται στην αύξηση κυρίως των SSM όγκων ενώ οι λοιποί τύποι παρουσίασαν μικρή αύξηση ή παρέμειναν σταθεροί (Εικόνα 4.12, 4.13) [50].

Τα μελανώματα κεφαλής και τραχήλου αντιπροσωπεύουν μια ιδιαίτερη ομάδα μελανωμάτων. Η επίπτωση τους είναι σημαντικά υψηλότερη στους άνδρες και η διάμεση ηλικία διάγνωσης των είναι μεγαλύτερη (>65 ετών) σε σύγκριση με άλλα ανατομικά μέρη. (Εικόνα 4.14, 4.15) Σε αυτές τις ανατομικές ο ιστολογικός τύπος του μελανώματος επί κακοήθους φακής εμφανίζεται 74 φορές συχνότερα σε σχέση με τα λοιπά ανατομικά μέρη [50]. Το οζώδες μελάνωμα εμφανίζεται επίσης 2 φορές περίπου συχνότερα στην κεφαλή και τον τράχηλο σε σχέση με άλλα ανατομικά μέρη το οποίο

δίδει την ένδειξη ότι η δόση της υπερϊώδους ακτινοβολίας επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη του συγκεκριμένου ιστολογικού τύπου μελανώματος.

# Κεφάλαιο 5

---

## *Παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος*

Ο ανοιχτόχρωμος φαινότυπος του δέρματος, η παρουσία κοινών και άτυπων μελανοκυτταρικών σπύλων καθώς και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία αποτελούν συλλήβδην τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος του δέρματος σε Καυκάσιους πληθυσμούς. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό μελανώματος, η παρουσία ακτινικής φακής και ακτινικών υπερκερατώσεων.

### **Οι κοινοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι**

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένως ότι ο συνολικός αριθμός μελανοκυτταρικών σπύλων είναι ο πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος. Επιπροσθέτως, οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι αποτελούν πρόδρομες βλάβες σε μια σημαντική αναλογία μελανωμάτων και πιθανώς αποτελούν ένα σημαντικό στάδιο στο μονοπάτι που οδηγεί στο μελάνωμα του δέρματος όπως φαίνεται από την ύπαρξη ιστολογικών καταλοίπων καλοήθους σπίλου σε ποσοστά από 20 έως και 60% των ιστολογικών παρασκευασμάτων μελανώματος [55; 56]. Η συσχέτιση μεταξύ σπύλων και μελανώματος εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο του μελανώματος. Σε πληθυσμούς από την Κεντρική και Δυτική Ευρώπη, η στενότερη συσχέτιση του αριθμού μελανοκυτταρικών σπύλων και μελανώματος ανευρίσκεται σε ασθενείς με SSM, ενώ το LMM σχετίζεται στενότερα με τον φωτότυπο δέρματος και το χρώμα του τριχωτού κεφαλής [57-59].

Ενδιαφέρουσα είναι η σχέση των μελανοκυτταρικών σπύλων με το μελάνωμα κατά ανατομική περιοχή [60; 61]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σχετίζεται περισσότερο με τον αριθμό σπύλων στα μέλη και ιδίως στα άνω μέλη [62-65]. Εντούτοις, στην εκτίμηση του κινδύνου μελανώματος, ο ολικός αριθμός σπύλων προς το παρόν δίδει την ισχυρότερη συσχέτιση με το μελάνωμα του δέρματος. Γι' αυτό και χρησιμοποιείται στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες με θέμα τους



παράγοντες κινδύνου μελάνωματος. Ο αριθμός σπύλων στην ίδια ανατομική περιοχή στην οποία εμφανίζεται το μελάνωμα του δέρματος δεν αυξάνει τον κίνδυνο μελάνωματος περισσότερο από τον συνολικό αριθμό των μελανοκυτταρικών σπύλων αλλά μπορεί να προσδιορίσει με αξιοπιστία τον κίνδυνο ανάπτυξης SSM στα άνω άκρα [59](Πίνακας 5.1).

Αν και ο αριθμός των κοινών και άτυπων σπύλων είναι μεγαλύτερος στους άρρενες, ο αριθμός των μελανωμάτων είναι σχεδόν διπλάσιος στις γυναίκες όπως παρατηρείται σε περιοχές της Αγγλίας. Πάντως, ο κίνδυνος μελάνωματος που σχετίζεται με την παρουσία μεγάλων αριθμών σπύλων είναι παρόμοιος μεταξύ των δύο φύλων [66]. Ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη μελάνωματος σε μελέτες ασθενών μαρτύρων ποικίλλει από 7 έως 54 για >50 κοινούς μελανοκυτταρικούς σπύλους (Πίνακας 5.2)[59]. Το μεγάλο εύρος διακύμανσης μπορεί να εξηγηθεί κατά ένα μέρος από τις σημαντικές διαφορές μεταξύ των μελετούμενων πληθυσμών.

Οι ασθενείς με μελάνωμα έχουν περισσότερους μελανοκυτταρικούς σπύλους στο τριχωτό της κεφαλής σε σχέση με υγιείς μάρτυρες[59]. Οι σπύλοι στις σπανίως ηλιοεκτεθειμένες περιοχές (γλουτούς) σχετίζονται στενά με τον ολικό αριθμό σπύλων και αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για το σποραδικό μελάνωμα του δέρματος. Έτσι, η παρουσία >5 σπύλων στους γλουτούς σε κεντροευρωπαίους προσδίδει σχετικό κίνδυνο ~11 για την ανάπτυξη μελάνωματος[67]. Άλλοι αναφέρουν ως βέλτιστο προσδιοριστή του κινδύνου ανάπτυξης μελάνωματος στον αριθμό σπύλων σε ασυνήθιστα ανατομικά μέρη (ράχη ποδός, γλουτοί, πρόσθιο τριχωτό κεφαλής) ανεξαρτήτως παρουσίας άτυπων σπύλων [68]. Οι σπύλοι της ίριδας σχετίζονται επίσης με το μελάνωμα του δέρματος [66].

Ο κίνδυνος για την εμφάνιση μελάνωματος σε άτομα με >100 κοινούς μελανοκυτταρικούς σπύλους είναι 12πλάσιος σε σχέση με αυτούς που έχουν λιγότερους από 10 σπύλους. Σε ηλικίες >60 ετών η παρουσία υψηλού αριθμού μελανοκυτταρικών σπύλων προσδίδει μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης μελάνωματος σε σχέση με νεότερες ηλικίες .

Στην ανασκόπηση από τον Elder[69] αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς με μελάνωμα ανέφεραν ιστορικό προϋπάρχοντος σπίλου σε ποσοστό που κυμαίνεται από 18-85% του συνόλου των πρωτοπαθών μελανωμάτων. Στις περισσότερες μελέτες ωστόσο δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί με ακρίβεια εάν το ιστορικό προϋπάρχοντος σπίλου που αναφέρεται από έναν ασθενή αντιπροσωπεύει πρώιμο μελάνωμα ή καλοήγη σπίλο. Το ιστορικό προϋπάρχουσας μελαγχρωματικής βλάβης που μεταβαλλόταν με το χρόνο φαίνεται ότι σχετίζεται περισσότερο με την κακοήγη εξαλλαγή ενός σπίλου και η συσχέτιση είναι ακόμη πιο στενή εάν οι μεταβολές επιβεβαιώνονται ή παρακολουθούνται με φωτογραφίες.

Τα περισσότερα μελανώματα αναπτύσσονται de novo, ωστόσο μεταξύ των λεπτών όγκων (<1.75mm) η αναλογία των μελανωμάτων επί προϋπάρχοντος σπίλου είναι σημαντικά μεγαλύτερη [55; 70]. Δεν είναι σαφές εάν οι παχύτεροι όγκοι ανευρίσκονται λιγότερο συχνά επί προϋπάρχοντος σπίλου λόγω του ότι η ανάπτυξη τους συγκαλύπτει και εξαφανίζει την προϋπάρχουσα καλοήγη βλάβη.

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες για το μελάνωμα του δέρματος περιέλαβαν κυρίως ανοιχτόχρωμους πληθυσμούς βορειοευρωπαϊκών χωρών, της Γερμανίας, των ΗΠΑ, του Καναδά και της Αυστραλίας. Σε πιο μελαμψούς και έγχρωμους πληθυσμούς λίγα είναι γνωστά για τους παράγοντες κινδύνου του μελανώματος. Υπάρχουν ωστόσο αναφορές και από μεσογειακές χώρες όπως η Ιταλία, η Ισπανία, Η Γαλλία, η Αργεντινή και προσφάτως η Ελλάδα που δείχνουν καθαρή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού μελανοκυτταρικών σπύλων και μελανώματος, αν και η μέσοι αριθμοί σπύλων σώματος ποικίλλουν από πληθυσμό σε πληθυσμό[67; 71-73].

Τα περισσότερα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής για τους μελανοκυτταρικούς σπύλους και τη σχέση τους με το μελάνωμα προέρχονται από αναδρομικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων που υπόκεινται σε αρκετούς περιορισμούς. Αρκετοί τύποι σφάλματος μπορεί να υπεισέλθουν σε αναδρομικές μελέτες οι οποίοι είναι δυνατόν να επηρεάσουν σημαντικά τα αποτελέσματά τους. Πολύ σημαντική για το σχεδιασμό μελετών ασθενων-μαρτύρων είναι η επιλογή των πληθυσμών υπό μελέτη. Το σφάλμα επιλογής εμφανίζεται όταν οι μάρτυρες (ή οι ασθενείς) περιλαμβάνονται ή

αποκλείονται από τη μελέτη εξαιτίας κάποιων χαρακτηριστικών τους που σχετίζονται με την έκθεση σε ένα υποψήφιο αιτιολογικό παράγοντα. Επιπροσθέτως, όλες οι ανακρίβειες οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε λαθεμένη εκτίμηση της έκθεσης σε ένα αιτιολογικό παράγοντα είναι το «σφάλμα πληροφορίας» (information bias). Παραδείγματα του σφάλματος πληροφορίας είναι το «σφάλμα ανάκλησης» (recall bias) και το «σφάλμα επιθυμίας» (wish bias). Το σφάλμα ανάκλησης εμφανίζεται όταν οι ασθενείς με τη νόσο τείνουν να σκέφτονται έντονα για την αιτιολογία της νόσου και να κατηγορούν συνήθειες και γεγονότα του παρελθόντος που δεν θα τους απασχολούσαν εάν δεν είχαν αναπτύξει τη νόσο. Δηλαδή ένας ασθενής με μελάνωμα εάν ερωτηθεί για το βαθμό ηλιοέκθεσης πριν από τη διάγνωση της νόσου είναι πιθανότερο ότι θα δώσει μικρότερες τιμές για τη συγκεκριμένη μεταβλητή παρά εάν ερωτηθεί αναδρομικά. Οι ασθενείς ενθυμούνται το ιστορικό τους με διαφορετικό τρόπο από ότι οι μάρτυρες. Αντιθέτως, οι ασθενείς μπορεί επίσης να αρνηθούν την έκθεση περισσότερο καθώς θέλουν να δείξουν ότι η νόσος δεν ήταν αποτέλεσμα της δικής τους λαθεμένης συμπεριφοράς (wish bias-σφάλμα επιθυμίας) [66].

### Άτυποι μελανοκυτταρικοί σπίλοι

Όπως οι κοινοί, έτσι και οι άτυποι μελανοκυτταρικοί σπίλοι αποτελούν δείκτες κινδύνου αλλά και πρόδρομες βλάβες του μελανώματος. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος του δέρματος κυμαίνεται από 2.4 για  $\geq 1$  άτυπους σπίλους έως 32 για  $\geq 10$  άτυπους σπίλους [71; 74]. Το μεγάλο εύρος μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών στην εκτίμηση του σχετικού κινδύνου μπορεί να εξηγηθεί αφενός από τις φαινοτυπικές διαφορές των ασθενών με μελάνωμα, τους πεποικιλμένους ορισμούς της κλινικής ατυπίας, τις ανόμοιες μεθόδους αρίθμησης και ταξινόμησης των άτυπων σπίλων και τα διαφορετικά σχήματα δειγματοληψίας ασθενών και μαρτύρων (Πίνακας 5.3).

Ιστολογικά στοιχεία άτυπων σπίλων ανευρίσκονται σε ποσοστό έως και 36% των μελανωμάτων. Η σχέση μεταξύ κλινικής και ιστολογικής ατυπίας είναι χαλαρή αλλά και ο ορισμός της ιστολογικής δυσπλασίας των σπίλων είναι αμφιλεγόμενος [55; 75; 76]. Εντούτοις, ο υψηλός σχετικός κίνδυνος που προσδίδει η παρουσία άτυπων σπίλων για την εμφάνιση μελανώματος δείχνει ότι οι κλινικά

άτυποι σπίλοι αποτελούν ένα χρήσιμο δείκτη επιλογής των ασθενών υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση μελανώματος.

Δεν υπάρχει συσχέτιση ανατομικής εντόπισης μελανώματος με τις περιοχές του σώματος με τους περισσότερους άτυπους σπίλους [77]. Στις μελέτες περί του κινδύνου μελανώματος λόγω δυσπλαστικών σπύλων υπεισέρχεται και ένα ακόμη είδος σφάλματος πέραν αυτών που αναφέρθηκαν παραπάνω για τους κοινούς μελανοκυτταρικούς σπίλους. Το σφάλμα αυτό ονομάζεται σφάλμα αναφοράς (referral bias) και παρουσιάζεται σε μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν ασθενείς που αποτείνονται σε τμήματα που ασχολούνται εξειδικευμένα με το μελάνωμα του δέρματος το οποίο ασφαλώς θα οδηγεί σε υπερεκτίμηση της σημασίας των άτυπων σπύλων ως παράγοντα κινδύνου μελανώματος [78].

Ο κίνδυνος εξαλλαγής κοινού μελανοκυτταρικού σπύλου μπορεί να εκτιμηθεί αδρά για λευκούς βασιζόμενοι στις παρακάτω υποθέσεις: α) ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος του δέρματος, περιλαμβανομένου του *in situ*, είναι περίπου 1:50, β) 50% των μελανωμάτων σχετίζονται ιστοπαθολογικά με ένα μελανοκυτταρικό σπίλο, γ) ο ολικός αριθμός μελανοκυτταρικών σπύλων σώματος είναι 20 και ο μέσο αριθμός άτυπων σπύλων 0.6 σε ενήλικες. Αν θεωρηθεί ότι όλα τα μελάνωματα που σχετίζονται ιστολογικά με σπίλους αναπτύσσονται επί προϋπάρχοντος κοινού μελανοκυτταρικού σπύλου ο κίνδυνος εξαλλαγής ενός συγκεκριμένου μελανοκυτταρικού σπύλου είναι 1 προς 2000. Βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι μόνο οι δυσπλαστικοί σπίλοι εξαλλάσσονται ο αντίστοιχος κίνδυνος εκτιμάται περίπου στο 1 προς 60 για έναν άτυπο σπίλο. Καθώς ο επιπολασμός μελανοκυτταρικών βλαβών ποικίλλει όπως και η επίπτωση του μελανώματος μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών, οι παραπάνω εκτιμήσεις θα ποικίλλουν αναλόγως σε πληθυσμούς της Αυστραλίας και της Αμερικής [58].

Η πρώτη αναφορά για το σύνδρομο των άτυπων σπύλων χρονολογείται από το 1978 και από τότε έχουν προταθεί πολλοί ορισμοί για το φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών σπύλων με άτυπα χαρακτηριστικά (Πίνακας 5.4). Στις περιπτώσεις στις οποίες το οικογενές μελάνωμα συνδυάζεται με το σύνδρομο άτυπων σπύλων η πιθανότητα ανάπτυξης

πολλαπλών μελανωμάτων είναι σημαντικά αυξημένη ακόμη και σε πρώιμη ηλικία [68; 75; 76; 79-81]. Ο δεκαετής αθροιστικός κίνδυνος μελανώματος στο σύνδρομο άτυπων σπύλων εκτιμάται σε 11.7 και 8.6 όταν υπάρχει και δεν υπάρχει, αντιστοίχως, ατομικό/οικογενειακό ιστορικό μελανώματος. ενώ οι αντίστοιχες τιμές για υγιείς μάρτυρες είναι 0.2 και 3.1. Οι τιμές αυτές υπολογίστηκαν από μελέτες σε ασθενείς Αμερικάνικης καταγωγής. Στους ίδιους ασθενείς ο δεκαετής αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος ανεξαρτήτως ιστορικού μελανώματος είναι περίπου 10.7 ενώ σε υγιείς μάρτυρες 0.6 [79]. Σε ασθενείς με σύνδρομο άτυπων σπύλων η αληθής επίπτωση του μελανώματος είναι δυσχερέστατο να εκτιμηθεί διότι πολλοί από αυτούς υποβάλλονται σε εκτομή κλινικώς υπόπτων βλαβών των οποίων η εξέλιξη δεν θα μπορούσε να προβλεφθεί. Σε ασθενείς με το σύνδρομο άτυπων σπύλων υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης πολλαπλών μελανωμάτων. Ο υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος είναι περίπου 3 ή μεγαλύτερος. Ο χρόνος εμφάνισης του δεύτερου όγκου ποικίλλει από λίγα έτη έως και μισό αιώνα μετά τη διάγνωση του πρώτου [82; 83]. Αυτή η παρατηρησή προσδίδει ιδιαίτερη σημασία στη δια βίου παρακολούθηση αυτών των ασθενών με σκοπό την πρώιμη διάγνωση νεοεμφανιζόμενων μελανωμάτων.

### **Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.**

Τα πρώτα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της ηλιακής ακτινοβολίας και του μελανώματος του δέρματος δημοσιεύτηκαν στην Αυστραλία το 1956[84]. Η υπόθεση βασίστηκε στην παρατήρηση ότι όσο ελαττώνεται το γεωγραφικό πλάτος τόσο ελαττώνεται και η θνησιμότητα από τη νόσο. Έκτοτε, η σχέση της ακτινοβολίας του ήλιου με το μελάνωμα έχει αποτελέσει το θέμα πολυάριθμων εργασιών.

### **Επίπτωση και Γεωγραφικό πλάτος**

Σε μέρη με ομοιογενείς ανοιχτόχρωμους πληθυσμούς, η επίπτωση του μελανώματος τείνει να αυξάνεται πλησιάζοντας τον Ισημερινό. Αυτή η παρατήρηση αποτελεί έμμεση συσχέτιση μεταξύ της ηλιακής ακτινοβολίας και του μελανώματος μιας και οι άνθρωποι που διαμένουν κοντύτερα στον Ισημερινό είναι πιθανότερο να έχουν μεγαλύτερο βαθμό έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία[84].

Εντούτοις, η κλιμάκωση της επίπτωσης του μελανώματος από το Βορρά προς το Νότο είναι επ' ουδενί τρόπο σταθερή. Στην Ευρώπη η θνησιμότητα από το μελάνωμα είναι 4 με 6 φορές υψηλότερη στη Σκανδιναβία από ότι στις Μεσογειακές χώρες (όπως είναι η Πορτογαλία και η Ελλάδα) γεγονός που αποδίδεται στις διαφορές των μελαγχρωματικών χαρακτηριστικών μεταξύ πληθυσμών [85]. Συνεπώς, η κλιμάκωση της επίπτωσης του μελανώματος από Βόρεια προς τα Νότια πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ομοιογενείς πληθυσμούς.

### **Ανατομική κατανομή των μελανωμάτων και ενδείξεις του κινδύνου ηλιοέκθεσης**

Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο ότι, μεταξύ λευκών πληθυσμών, ο κορμός στους άνδρες και τα κατώτερα μέλη στις γυναίκες αποτελούν τις συχνότερες ανατομικές εντοπίσεις του μελανώματος [86]. Οι τελευταίες περιοχές αποτελούν λιγότερο ηλιοεκτεθειμένα μέρη του ανθρωπίνου σώματος από την κεφαλή και τον τράχηλο. Έτσι, προτάθηκε ότι η ανατομική κατανομή των μελανωμάτων μπορεί να ερμηνευθεί από την υπόθεση ότι η έντονη, διαλείπουσα ηλιοέκθεση ευπαθών (ανοικτόχρωμων) ατόμων είναι σημαντικότερη για την ανάπτυξη μελανώματος στο δέρμα από ότι η αθροιστική ηλιοέκθεση [84].

Στις ΗΠΑ, η μελέτη της ανατομικής κατανομής των μελανωμάτων μεταξύ των ετών 1890-1964 έδειξε ότι στους άνδρες ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος του κορμού αυξήθηκε περίπου 35 φορές ενώ στην περιοχή της κεφαλής και των μελών ήταν 9 και 11, αντιστοίχως. Στις γυναίκες, ο κίνδυνος για μελάνωμα του κορμού αυξήθηκε 17 φορές, ενώ για την κεφαλή και τα άνω και κάτω μέλη 2, 6 και 7 φορές, αντιστοίχως. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παραπάνω ευρήματα είναι σύμφωνα με αλλαγές στον τρόπο ζωής και ιδιαίτερα στον τρόπο ένδυσης των γυναικών ο οποίος επέφερε αυξημένη έκθεση στον ήλιο [87].

Στο Queensland της Αυστραλίας παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση του μελανώματος στο ωτικό περύγιο των ανδρών ήταν εξαιρετικά υψηλή ακολουθούμενη από το πρόσωπο, τον τράχηλο, τους ώμους και τη ράχη. Στις γυναίκες, η επίπτωση ήταν υψηλή στο πρόσωπο και στους ώμους. Σε αμφότερα τα φύλα το μελάνωμα ήταν σπάνιο στους γλουτούς και στο τριχωτό κεφαλής των γυναικών, περιοχές που θεωρούνται ελάχιστα ηλιοεκτιθέμενες. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι τα

ευρήματα τους είναι σύμφωνα με τη θεωρία ότι η υπερβολική έκθεση στον ήλιο διαδραματίζει κύριο λόγο στην παθογένεση του μελανώματος του δέρματος [88]. Σε μερικούς πληθυσμούς η ανατομική κατανομή των μελανωμάτων είναι σύμφωνη με την υπόθεση της διαλείπουσας ηλιοέκθεσης (που προκαλεί περισσότερα μελανώματα στον κορμό και κνήμες) ενώ σε άλλους είναι σύμφωνη με την υπόθεση της αθροιστικής/χρόνιας έκθεσης στον ήλιο.

Η κατανομή των ιστολογικών τύπων του μελανώματος εξαρτάται επίσης από την ανατομική θέση εμφάνισης του. Το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα σχετίζεται περισσότερο με ηλιοέκθεση για λόγους αναψυχής και παρουσιάζεται συχνότερα σε ανατομικά μέρη που εκτίθενται στον ήλιο επεισοδιακά, ενώ το μελάνωμα επί κακοήθους φακής εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα, σε χρονίως ηλιοεκτιθέμενες ανατομικές περιοχές, σχετίζεται με επαγγελματική-μακροχρόνια ηλιοέκθεση και είναι λιγότερο πιθανό να αναπτυχθεί επί προϋπάρχοντος σπίλου [42; 89; 90]. Στο ενδιάμεσο μεταξύ των ανωτέρω ιστολογικών τύπων ευρίσκεται το οζώδες μελάνωμα ενώ το μελάνωμα των άκρων εμφανίζεται σε ανατομικές περιοχές που καλύπτονται από παχύ στρώμα κερατίνης. Το μελάνωμα των άκρων αναφέρεται ως ο μοναδικός ιστολογικός τύπος μελανώματος που αναπτύσσεται ισότιμα σε όλες τις φυλές, εμφανίζει σταθερά χαλαρή σχέση με το μελανινοκυτταρικό σπίλο και δε φαίνεται να σχετίζεται με την ηλιοέκθεση.

Σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς, η ανατομική κατανομή και ο ιστολογικός τύπος των μελανωμάτων διαφέρει σημαντικά. Σε Ιάπωνες, Αφροαμερικάνους, Ινδιάνους, Κινέζους και μαύρους Νοτιοαφρικανούς το μελάνωμα του δέρματος εμφανίζεται κυρίως στο μη ηλιοεκτιθέμενο δέρμα όπως η κοίτη όνυχος, οι επιφάνειες του πέλματος και οι βλεννογόνοι. Ο κυρίαρχος ιστολογικός τύπος σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι το φακοειδές μελάνωμα των άκρων [84].

#### **Διαλείπουσα, συνεχής και ολική ηλιοέκθεση.**

Οι περισσότερες από τις μελέτες ασθενών μαρτύρων δείχνουν θετική συσχέτιση της διαλείπουσας ηλιοέκθεσης με το μελάνωμα του δέρματος (Πίνακας 5.5). Τα μέτρα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η ηλιοέκθεση λόγω αναψυχής γενικώς ή σε σχέση με συγκεκριμένες δραστηριότητες όπως είναι η ηλιοθεραπεία ή ο αθλητισμός στο ύπαιθρο. Ακόμη και σε πληθυσμούς

της Μεσογείου, η διαλείπουσα έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος, εύρημα το οποίο έρχεται σε αντίθεση με παλαιότερες υποθέσεις που ήθελαν τους μελαμψούς μεσογειακούς πληθυσμούς να προστατεύονται φυσικά από την διαλείπουσα ηλιοέκθεση [91]. Σε αντίθεση με τη διαλείπουσα έκθεση τα αποτελέσματα για την επαγγελματική ηλιοέκθεση δείχνουν μια μικρή αν και σημαντική ελάττωση του κινδύνου. Η επαγγελματική έκθεση τεκμηριώνεται γενικώς ευκολότερα από τη διαλείπουσα έκθεση στον ήλιο. Η σχέση του μελανώματος με την επαγγελματική έκθεση μπορεί να είναι μη γραμμική με αύξηση του κινδύνου που σχετίζεται με ελαφρά επαγγελματική ηλιοέκθεση και ελάττωση του κινδύνου που σχετίζεται με συνεχή και έντονη επαγγελματική ηλιοέκθεση. Βεβαίως η ελαφρά επαγγελματική έκθεση μπορεί να ερμηνευθεί και ως επεισοδιακή έκθεση λόγω εργασίας η οποία όμως δεν επαρκεί για την ανάπτυξη των προστατευτικών μηχανισμών που θεωρείται ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο μελανώματος όπως στην περίπτωση της σοβαρής επαγγελματικής έκθεσης [92].

Εάν η διαλείπουσα έκθεση αυξάνει τον κίνδυνο για μελάνωμα και η μακρόχρονη επαγγελματική έκθεση τον ελαττώνει, είναι κατανοητό γιατί η σχέση της συνολικής ή αθροιστικής έκθεσης είναι ασθενέστερη από τον κάθε τύπο ηλιοέκθεσης χωριστά. Σε μια μελέτη από το Queensland Αυστραλίας το μελάνωμα σχετίστηκε στενά με τη ολική αλλά και με την διαλείπουσα ηλιοέκθεση οδηγώντας στο συμπέρασμα πως δεν είναι δυνατή η σαφής διάκριση αυτών των δύο τύπων έκθεσης [93]. Τα αποτελέσματα από τη συστηματική ανασκόπηση των Elwood και Jorson επιβεβαιώνουν αυτή την υπόθεση [92; 94].

Η ενημέρωση του κοινού για τις επιπτώσεις του ήλιου τα τελευταία χρόνια ελαττώνει την αξιοπιστία της συνέντευξης αλλά και των ερωτηματολογίων για την εκτίμηση του βαθμού έκθεσης ασθενών και μαρτύρων. Ιδιαίτερα σε χώρες με σοβαρά προγράμματα πρόληψης της νόσου όπως είναι η Αυστραλία, το σφάλμα συλλογής πληροφοριών είναι σημαντικό. Προτείνεται ότι η επόμενη «γενιά» χρησίμων επιδημιολογικών μελετών θα προκύψει από περιοχές με χαμηλότερη ενημέρωση του κοινού όπως οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης και από περιοχές με διαφορετικά χαρακτηριστικά δέρματος όπως οι χώρες της Ασίας [94].



Οι μελέτες περί την ηλιοέκθεση μοιράζονται και ένα ακόμη χαρακτηριστικό που δεν εμφανίζεται σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες όπως για παράδειγμα αυτές σχετικά με την διατροφή, το κάπνισμα κτλ. Η ηλιοέκθεση συνήθως μετράται με ώρες έκθεσης. Όμως, μια ώρα έκθεσης στο γεωγραφικό πλάτος, για παράδειγμα του Queensland της Αυστραλίας δίδει περίπου τριπλάσια έκθεση της Κεντρικής Ευρώπης. Επίσης, η σχετική ένταση της UVA και UVB διαφέρουν σε διαφορετικά γεωγραφικά πλάτη [94; 95].

### **Το ηλιακό έγκαυμα.**

Σχεδόν όλες οι μελέτες δείχνουν θετική σχέση του ηλιακού εγκαύματος με το μελάνωμα του δέρματος (Πίνακας 5.6). Σε αρκετές από αυτές, η συσχέτιση του ηλιακού εγκαύματος με το μελάνωμα είναι αριθμητικά ισχυρότερη σε σύγκριση με άλλους δείκτες της διαλείπουσας έκθεσης [66]. Αυτό είναι δύσκολο να ερμηνευτεί. Σε μια επιδημιολογική μελέτη εάν μια συσχέτιση είναι μεγαλύτερη από μια άλλη μπορεί να σημαίνει ότι και η βιολογική σχέση είναι ισχυρότερη. Μπορεί όμως και να οφείλεται στο ότι ο συγκεκριμένος παράγοντας καταγράφηκε με λιγότερο σφάλμα. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δώσει ορισμούς για το σοβαρό ηλιακό έγκαυμα όπως ο ακόλουθος: «ηλιακό έγκαυμα αρκετά σοβαρό ώστε να προκαλέσει την εμφάνιση φυσαλίδων ή πόνο που διαρκεί τουλάχιστο 2 ημέρες». Αυτό θα ήταν ένα περιστατικό εύκολο να το θυμηθεί κανείς, ακόμη και αρκετά χρόνια αργότερα. Αντιθέτως, η ερώτηση της έκτασης της ηλιοθεραπείας κατά τη διάρκεια των διακοπών ή ο βαθμός συμμετοχής σε δραστηριότητες στο ύπαιθρο σε διάφορες ηλικίες θα ήταν ανοικτή σε μεγαλύτερο σφάλμα [96].

Στη συστηματική ανασκόπηση των Elwood και Jorson [92] δείχθηκε ισχυρή συσχέτιση του ηλιακού εγκαύματος με το μελάνωμα του δέρματος. Επειδή το ηλιακό έγκαυμα προκαλείται από την έντονη, ασυνήθιστη έκθεση στον ήλιο θεωρείται δείκτης διαλείπουσας ηλιοέκθεσης. Γι αυτό και η συσχέτιση του εγκαύματος με το μελάνωμα έχει σχεδόν την ίδια ισχύ με αυτή της διαλείπουσας ηλιοέκθεσης. Σε αυτή τη μελέτη το OR για το ιστορικό ηλιακού εγκαύματος στην παιδική ηλικία (1.95), στην εφηβεία (1.73) και στην ενήλικη ζωή είναι παρόμοια.

## Η έκθεση στον ήλιο κατά την παιδική ηλικία.

Η ηλιοέκθεση κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία έχει σημαντική επίδραση στον κίνδυνο μελανώματος (Πίνακας 5.6). Στη μελέτη των Holmann και Armstrong διερευνήθηκε η επίπτωση του μελανώματος σε μετανάστες που έφθασαν στην Αυστραλία από το Ηνωμένο Βασίλειο[89]. Οι μετανάστες που έφθασαν στη Αυστραλία πριν από την ηλικία των 10 ετών είχαν παρόμοιο κίνδυνο με τους ιθαγενείς Αυστραλούς ενώ όσοι έφθασαν μετά από την ηλικία των 15 είχαν επίπτωση περίπου τέσσερις φορές μικρότερη από τους ιθαγενείς. Τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν στην ελαττωμένη έκθεση στον ήλιο που είχαν υποστεί στην παιδική ηλικία οι μετανάστες που είχαν εγκατασταθεί στην Αυστραλία μετά από το 15<sup>ο</sup> έτος της ζωής τους επειδή προέρχονταν από μέρη με λιγότερη ηλιοφάνεια. Σε αυτό τον πληθυσμό η ηλικία εγκατάστασης στην Αυστραλία ήταν καλύτερος προσδιοριστής του κινδύνου μελανώματος από τη διάρκεια της διαμονής. Άρα η έκθεση στην παιδική ηλικία και όχι η ολική έκθεση καθόρισε τον κίνδυνο μελανώματος. Ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά ιστολογικό τύπο μελανώματος έδειξε ότι η συσχέτιση παρέμενε μόνο για τον τύπο του επιφανειακώς εξαπλούμενου μελανώματος.

Σε μελέτες από τις ΗΠΑ βρέθηκε ότι το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων και η διαμονή εγγύτερα στον Ισημερινό στις ηλικίες 15-20 ετών σχετίζεται σημαντικά με το μελάνωμα ακόμη και μετά από στάθμιση για άλλους παράγοντες κινδύνου. Οι ίδιες μεταβλητές μετά την ηλικία των 30 ετών δε φάνηκε να τροποποιούν καθόλου τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος [84]. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και από τη μελέτη των Zanetti και συν οι οποίοι υπολόγισαν σχετικό κίνδυνο RR 5.9 για το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων στην παιδική ηλικία, ενώ το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων αργότερα στη ζωή ή το σύνολο τους σχετίστηκε με μικρότερο σχετικό κίνδυνο (RR 1.7) [91].

Οι White και συν [97] περιέγραψαν μια ακόμη πιο πολύπλοκη σχέση μεταξύ μελανώματος και εγκαυμάτων στην παιδική ηλικία σε πληθυσμούς των ΗΠΑ. Ανακάλυψαν ότι η σχέση τροποποιείται ανάλογα με την ικανότητα μαυρίσματος του δέρματος μιας και για τα άτομα που δεν μαύριζαν καθόλου, η έντονη έκθεση στον ήλιο στις ηλικίες 2-20 δεν είχε καμιά επίδραση στον κίνδυνο

ανάπτυξης μελανώματος αλλά για όσους ανέφεραν βαθύ μαύρισμα μετά από μακρόχρονη έκθεση στον ήλιο η αυξημένη ηλιοέκθεση μετά την ηλικία των 21 ετών φάνηκε να είναι προστατευτική [97]. Παρομοίως, η συχνή χρήση μαγιό σε εξωτερικούς χώρους στις ηλικίες 15-20 σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος μεταξύ ηλιοευαίσθητων γυναικών αλλά ήταν προστατευτική στις ανθεκτικές στην ηλιοέκθεση γυναίκες πιθανώς γιατί ανέπτυσσαν φωτοπροστατευτικό μαύρισμα.

Οι περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν ότι η αυξημένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία κατά την παιδική ηλικία και εφηβεία αυξάνει τον κίνδυνο μελανώματος. Στη μετά-ανάλυση από τους Whiteman και Green τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών παρουσίαζαν τόσο μεγάλη ετερογένεια ώστε δεν ήταν δυνατό βγουν ασφαλή συμπεράσματα [96]. Έτσι, η πρόταση ότι το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων κατά την παιδική ηλικία αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο μελανώματος παραμένει αναπόδεικτη. Για να εξαχθούν πιο λεπτομερή αποτελέσματα είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν πιο ακριβείς μέθοδοι καθορισμού της παρελθούσας έκθεσης στον ήλιο για κάθε άτομο.

Στην μοναδική μελέτη κοορτών μέχρι σήμερα η οποία προέρχεται από τη Σουηδία και περιέλαβε περίπου εκατό χιλιάδες γυναίκες ηλικίας 30-50 ετών για μέσο διάστημα παρακολούθησης 8 ετών φάνηκε ότι το ηλιακό έγκαυμα σχετίζεται με το μελάνωμα και η εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (μετά από στάθμιση για αρκετούς άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου) κυμάνθηκε από 2.4 για >2 εγκαύματα/έτος στις ηλικίες 10-19, 1.7 για τις ηλικίες 20-29 και 0.96 για τις ηλικίες 40-49. Δηλαδή, ο κίνδυνος λόγω ηλιακού εγκαύματος ήταν υψηλότερος στην εφηβική ζωή από ότι σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Στην πολυκεντρική μελέτη των Autier και συν [98] η οποία είναι η μεγαλύτερη μέχρι στιγμής που έχει αναφερθεί στο θέμα της παιδικής ηλιοέκθεσης δε βρέθηκε μια κρίσιμη περίοδος στη ζωή που να χαρακτηρίζεται από υψηλή ευπάθεια στο μελάνωμα λόγω του ηλιακού εγκαύματος. Η δοσοεξαρτώμενη κλιμάκωση του κινδύνου με τη συχνότητα των ηλιακών εγκαυμάτων ήταν συγκρίσιμη στην ανήλικη και ενήλικη ζωή μετά από στάθμιση για άλλους παράγοντες κινδύνου. Βέβαια σε αυτή τη μελέτη πρέπει να ληφθεί υπόψη και η σημαντική ετερογένεια του μελετώμενου

πληθυσμού τον οποίο αποτέλεσαν ασθενείς και μάρτυρες από τη Γερμανία μέχρι την Ιταλία και τη Βουλγαρία [99]!

### **Συμπεράσματα για τη σχέση ηλιοέκθεσης-μελανώματος.**

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετίζουν το μελάνωμα του δέρματος με την ηλιοέκθεση. Σε ομοιογενείς πληθυσμούς η εγγύτητα στον Ισημερινό είναι παράγοντας κινδύνου του μελανώματος. Εντούτοις, η σχέση μελανώματος ηλιοέκθεσης είναι πολύπλοκη. Η ανατομική κατανομή του μελανώματος δεν παραλληλίζεται με το βαθμό έκθεσης κάθε ανατομικής περιοχής και η επίπτωση του μελανώματος είναι υψηλότερη στις ανώτερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις αν και στις περισσότερες περιπτώσεις τα άτομα αυτών των τάξεων δεν εκτίθενται σταθερά (επαγγελματικά) στον ήλιο. Η δια βίου σταθερή ηλιοέκθεση φαίνεται ότι είναι προστατευτική για το μελάνωμα του δέρματος ιδίως σε άτομα που μαυρίζουν μετά από έκθεση στον ήλιο. Από την άλλη, η διαλείπουσα, έντονη ηλιοέκθεση έχει σχετιστεί θετικά με τη νόσο. Βασισμένη σε όλα αυτά τα δεδομένα έχει διατυπωθεί μια νέα υπόθεση: η διαλείπουσα έντονη ηλιοέκθεση ανοικτόχρωμων ατόμων είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου τουλάχιστο ορισμένων ιστολογικών τύπων του μελανώματος όπως είναι το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα.

Όλες οι μελέτες ασθενών μαρτύρων μέχρι στιγμής μοιράζονται το κοινό πρόβλημα της αναδρομικής εκτίμησης της έκθεσης στις αυτοαναφερόμενες συνήθειες ηλιοέκθεσης. Η λαθεμένη ταξινόμηση που στη καλύτερη περίπτωση δε διαφέρει πολύ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, αλλά πιθανώς υπόκειται σε σφάλμα ανάκλησης είναι το πιο διαδεδομένο πρόβλημα της σχετικής επιδημιολογικής έρευνας. Οι ενδείξεις από τις μελέτες μεταναστών επίσης έχουν σοβαρές αδυναμίες όπως είναι η μη εξατομικευμένη πληροφορία έκθεσης σχετικά με τον κίνδυνο μελανώματος στις ομάδες μεταναστών και στους ιθαγενείς των χωρών με έντονη ηλιοέκθεση.

### **Μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά .**

Ο βαθμός μελάγχρωσης του ατόμου που καθορίζεται από το χρώμα δέρματος, μαλλιών και οφθαλμών διαδραματίζει κύριο λόγο στην ευπάθεια για μελάνωμα του δέρματος [85]. Καταρχάς, το

μελάνωμα είναι κατά πολύ συχνότερο στους λευκούς πληθυσμούς. Στις ΗΠΑ η επίπτωση του μελανώματος την περίοδο 1983-1987 για το διηθητικό ήταν 10.7 και 0.7 ανά 100.000 ανθρώπους-έτη σε λευκούς σε μαύρους, αντιστοίχως [90]. Ακόμη και μεταξύ των λευκών πληθυσμών, αυτοί που έχουν πιο ανοικτόχρωμα χαρακτηριστικά (κόκκινα ή ξανθά μαλλιά και γαλάζια μάτια) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος [84]. Η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης μελανώματος λόγω ανοικτόχρωμου δέρματος στις διάφορες μελέτες ασθενών-μαρτύρων κυμαίνεται από 1.4 έως 4.9 [84]. Όσο πιο ανοικτό είναι το χρώμα του δέρματος τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος μελανώματος [100]. Στη μετά-ανάλυση δέκα μελετών ασθενών-μαρτύρων από τους Bliss και συν [101] η μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου λόγω χρώματος δέρματος ήταν 2.5 φορές μεγαλύτερη της κατηγορίας αναφοράς, παρομοίως με τον κίνδυνο για το χρώμα μαλλιών. Επιπλέον, το χρώμα δέρματος φάνηκε να είναι παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης μελανώματος ανεξαρτήτως χρώματος μαλλιών, την εμφάνιση εφηλίδων στην ενήλικη ζωή και τους αριθμούς μελανοκυτταρικών σπύλων.

Λόγω των διαφορετικών τρόπων με τους οποίους εκτιμάται το χρώμα δέρματος είναι δύσκολο να γίνει αξιόπιστη σύγκριση των αποτελεσμάτων από διάφορες μελέτες και μετά-ανάλυση των αποτελεσμάτων. Για την εκτίμηση του χρώματος δέρματος οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει διαγράμματα και χρωματικούς πίνακες, αυτόματα φωτόμετρα ή απλή οπτική εκτίμηση. Η ταξινόμηση του τύπου δέρματος κατά Fitzpatrick είναι εύχρηστη και συνδυάζει το χρώμα του δέρματος με την φωτοευαισθησία που σε μεγάλο βαθμό αλληλοεξαρτώνται (Πίνακας 5.7). Η ιδιότητα του δέρματος να παθαίνει έγκαυμα παρά να μαυρίζει έχει σχετιστεί με το μελάνωμα του δέρματος σε αρκετές μελέτες ασθενών μαρτύρων [42; 102-104]. Τα αποτελέσματα των σημαντικότερων μελετών σε σχέση με το μελάνωμα και το χρώμα δέρματος ή την ηλιοευαισθησία συνοψίζονται στον Πίνακα 5.8.

Σε μια μελέτη επί Αμερικάνικου πληθυσμού αναφέρθηκε OR: 9 για τους ανθρώπους που ανέφεραν ότι δεν μαύριζαν καθόλου σε σχέση με αυτούς που ανέφεραν βαθύ μαύρισμα μετά από μακρόχρονη έκθεση στον ήλιο [97]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και για Ευρωπαϊκούς

πληθυσμούς [104]. Στη μελέτη των Weinstock και συν [105] βρέθηκε ότι τα άτομα που καίγονται και στη συνέχεια «ξεφλουδίζουν» στην πρώτη τους έκθεση στον καλοκαιρινό ήλιο και όσοι αποκτούν μόνο αχνό ή καθόλου μαύρισμα μετά από επανειλημμένη έκθεση στον ήλιο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα του δέρματος. Τα μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά και η τάση για ηλιακό έγκαυμα ή μαύρισμα σχετίζονται στενά μεταξύ τους και η διάκριση των επιδράσεών τους είναι δυσχερής. Ο συνυπολογισμός όλων των μεταβλητών σε πολυπαραγοντικά μοντέλα είναι απαραίτητος για την ακριβή εκτίμηση των επιδράσεων κάθε μεταβλητής.

Σε Αμερικάνικους πληθυσμούς μελετήθηκε η «αντίδραση του δέρματος στην οξεία ηλιοέκθεση» και «η αντίδραση του δέρματος στη χρόνια ηλιοέκθεση» και βρέθηκε στενή συσχέτιση με το μελάνωμα προτείνοντας ότι η ευπάθεια στη βλάβη από την ηλιακή ακτινοβολία είναι σημαντικός και σταθερός παράγοντας κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος [97]. Η ανικανότητα του δέρματος για μαύρισμα αποδείχθηκε ο πιο στενός παράγοντας κινδύνου για μελάνωμα μετά από τους σπύλους σε μελέτες από την Αυστραλία [89; 106; 107]. Σε αντίστοιχες μελέτες από τη Δανία, τη Γερμανία και τον Καναδά η εκτίμηση του κινδύνου για το τελευταίο χαρακτηριστικό ήταν χαμηλότερη όμως τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν ταυτόσημα [108-110].

Στη μοναδική μελέτη κοορτών που έχει δημοσιευτεί μέχρι τώρα, σε πληθυσμό περίπου 100 χιλιάδων Σουηδών/Νορβηγών γυναικών και σε μέσο διάστημα παρακολούθησης 8 ετών, η σχέση ευπάθειας δέρματος στο ηλιακό έγκαυμα-μελάνωμα δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 5.8) [111]. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με αποτελέσματα 2 μελετών ασθενών μαρτύρων από τη Δανία όπου βρέθηκε, ότι η συσχέτιση της ηλιοευαισθησίας με το μελάνωμα του δέρματος ήταν ασθενέστερη της συσχέτισης με το χρώμα μαλλιών [61; 112]. Θα μπορούσε έτσι να υποθέσει κανείς ότι το χρώμα μαλλιών αποτελεί καλύτερο μέτρο της ηλιοευαισθησίας (συνδυάζοντας ακρίβεια μέτρησης και προγνωστική ικανότητα) σε ομοιογενείς ανοιχτόχρωμους πληθυσμούς, όπως αυτοί της Σκανδιναβίας. Αντιθέτως, η αυτοαναφερόμενη ηλιοευαισθησία του δέρματος μπορεί να είναι λιγότερο αξιόπιστο μέτρο σε αυτούς τους πληθυσμούς επειδή εξαρτάται από τη ατομική εμπειρία

στην επαναλαμβανόμενη και έντονη ηλιακή έκθεση, την οποία πολλοί Σκανδιναβοί μπορεί να μην έχουν.

Τα ανοικτόχρωμα μαλλιά θεωρούνται ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου σε σχέση με το χρώμα δέρματος με σχετικό κίνδυνο 1.4-7.1 για τα ξανθά και 2.9-4.7 για τα κόκκινα μαλλιά (Πίνακας 5.9)[113; 114]. Εντούτοις, μιας και το χρώμα των μαλλιών είναι ευκολότερο να εκτιμηθεί από το χρώμα του δέρματος και η μέτρηση του ενέχει μικρότερο σφάλμα, η ισχυρότερη σχέση μπορεί να είναι απλώς τεχνούργημα (artifact). Στη μετά-ανάλυση των Bliss και συν [101] αναλύθηκαν δεδομένα από 10 μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Συνολικά παρατηρήθηκε σημαντική αν και όχι πολύ στενή συσχέτιση του χρώματος μαλλιών με το μελάνωμα του δέρματος. Τα άτομα με κόκκινο χρώμα μαλλιών είχαν περίπου 2.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος, σε σχέση με τα άτομα με καστανό χρώμα μαλλιών. Παρομοίως, τα άτομα με κυανό χρώμα οφθαλμών είχαν 50% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος σε σύγκριση με το καστανό χρώμα οφθαλμών, ο οποίος όμως ελαττώθηκε στο 14% μετά από στάθμιση για το χρώμα μαλλιών και την παρουσία εφηλίδων (Πίνακας 5.10). Ο κίνδυνος λόγω χρώματος μαλλιών και οφθαλμών φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητος από τον αριθμό μελανοκυτταρικών σπύλων και το χρώμα δέρματος. Η συσχέτιση χρώματος μαλλιών με το μελάνωμα του δέρματος είναι στενότερη σε νεότερα άτομα (<50 ετών) το οποίο μπορεί να οφείλεται σε λαθεμένη ταξινόμηση λόγω σφάλματος ανάκλησης.

Υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση του χρώματος μαλλιών και οφθαλμών στην εκτίμηση του κινδύνου για μελάνωμα. Η επίδραση του χρώματος οφθαλμών ελαττώνεται ελαφρώς μετά από στάθμιση για το χρώμα μαλλιών. Η επίδραση του χρώματος μαλλιών δεν παρουσιάζει μεταβολή μετά από στάθμιση για το χρώμα οφθαλμών. Ακόμη, ο κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος λόγω ανοικτού χρώματος μαλλιών και οφθαλμών δε φαίνεται να διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ιστολογικών τύπων του μελανώματος[101; 115].

Ούτε το χρώμα των μαλλιών ούτε το χρώμα οφθαλμών δεν μπορεί να αποτελούν άμεσους αιτιολογικούς παράγοντες του μελανώματος όμως είναι παράγοντες κινδύνου συνεπεία του συσχετισμού τους με τον φαινότυπο δέρματος. Οι επιδράσεις τους, ωστόσο, στις περισσότερες

μελέτες δε φαίνεται να ερμηνεύονται πλήρως από το ρόλο τους ως συγχυτικούς παράγοντες στη σχέση φαινότυπου δέρματος-μελανώματος. Είναι πιθανό η υπολειπόμενη σχέση τους με το μελάνωμα μετά από στάθμιση για το χρώμα δέρματος οφείλεται στο ότι το χρώμα μαλλιών και οφθαλμών είναι πολύ εύκολο να εκτιμηθεί αφού το εύρος των χρωμάτων του είναι μέσα σε ένα πληθυσμό αρκετά μεγάλο ενώ το εύρος χρώματος δέρματος είναι μικρότερο. Ακόμη, είναι πιθανό ότι το χρώμα του δέρματος αποτελεί ένα πολύ έμμεσο δείκτη λειτουργιών των μελανοκυττάρων οι οποίες είναι βιολογικά σημαντικές και μπορεί να αντανακλούν την ύπαρξη ενός πιο διακριτικού μηχανισμού ή φαινοτυπικού χαρακτηριστικού που δεν έχει αναγνωριστεί ακόμη[101].

### **Οι εφηλίδες και η ακτινική φακί.**

Η ιδιότητα του δέρματος να αναπτύσσει εφηλίδες μετά από έκθεση σε έντονο ηλιακό φως έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες ασθενών-μαρτύρων[61; 102; 104]. Στη μετά-ανάλυση των Bliss και συν η ανάλυση δεδομένων από 7 μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδειξε αύξηση του κινδύνου μελανώματος αυξανόμενης την πυκνότητας των εφηλίδων και της τάσης του δέρματος για την εμφάνισή τους μετά από έντονη έκθεση στον ήλιο. Σε κάθε μελέτη, ο εκτιμώμενος κίνδυνος μελανώματος ήταν 2-3πλάσιος σε άτομα που ανήκαν στην ομάδα με την υψηλότερη πυκνότητα εφηλίδων σε σχέση με την ομάδα με τις λιγότερες εφηλίδες. Ο σχετικός κίνδυνος λόγω παρουσίας εφηλίδων που εκτιμήθηκε στη μετά-ανάλυση των Bliss και συν δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά από στάθμιση για τον αριθμό σπίλων, το χρώμα του δέρματος και των μαλλιών. Επίσης δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων στην εκτίμηση του κινδύνου λόγω εφηλίδων. Εντούτοις, ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος λόγω παρουσίας εφηλίδων ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε νεαρότερα άτομα. Σε ηλικίες κάτω των 40 ετών ο σχετικός κίνδυνος εκτιμήθηκε στο 3.2, σε άτομα ηλικίας 40-59 ετών στο 1.9 και σε άτομα 60 και άνω 2.1 [101].

Η ανεξαρτησία των εφηλίδων και των σπίλων ως παράγοντες κινδύνου είναι αξιοσημείωτη μιας και προτείνει ότι αυτά τα διακριτά και ίσως κληρονομικά χαρακτηριστικά των μελανοκυττάρων που προκαλούν τις εφηλίδες και τον μελανοκυτταρικό πολλαπλασιασμό σχετίζονται με το μελάνωμα με διαφορετικό τρόπο. Η σχέση πυκνότητας εφηλίδων με την ηλικία αντιτίθεται με αυτή



των σπύλων των οποίων η σχέση με το μελάνωμα είναι ισχυρότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες. Επίσης, η υψηλή πυκνότητα εφηλίδων σε νεαρές ηλικίες αντιπροσωπεύει τη βαριά, πρώιμη ηλιοέκθεση. Ο κίνδυνος μελανώματος λόγω εφηλίδων βρέθηκε ότι είναι μεγαλύτερος για το μελάνωμα επί κακοήθους φακής σε σχέση με τους άλλους ιστολογικούς τύπους [101].

Στην πρόσφατη ανασκόπηση των Bauer και Garbe [58] αναφέρονται αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι και ο βαθμός αλλά και η ποσότητα των εφηλίδων σχετίζονται στενά με το μελάνωμα του δέρματος. Άλλες μελέτες αναφέρουν ανεξάρτητη συσχέτιση της ακτινικής φακής με το μελάνωμα του δέρματος [60; 72; 109; 113]. Αμφότερες οι εφηλίδες και η ακτινική φακή φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα του δέρματος αν και η δεύτερη φαίνεται ότι είναι σχετικά καλύτερος δείκτης κινδύνου [113]. Έτσι, σε ορισμένες μελέτες δεν επιβεβαιώνεται η συσχέτιση μεταξύ εφηλίδων και μελανώματος ενώ αναφέρεται σημαντική συσχέτιση με την ακτινική φακή [72].

### **Οικογενειακό ιστορικό μελανώματος.**

Η αναγνώριση της οικογενούς εμφάνιση του μελανώματος χρονολογείται από τον προηγούμενο αιώνα [116]. Οι οικογένειες με πολλαπλές περιπτώσεις μελανώματος συχνά εμφανίζουν το σύνδρομο δυσπλαστικού σπύλου (αλλιώς B-K ή FAMM) το οποίο χαρακτηρίζεται από την οικογενή εμφάνιση του μελανώματος σε συνδυασμό με πολλαπλούς άτυπους ή δυσπλαστικούς σπύλους. Στη μελέτη των Ford D και συν [117] έγινε μετά-ανάλυση των αποτελεσμάτων από 8 μελέτες ασθενών μαρτύρων περιλαμβάνοντας συνολικά περίπου τρεις χιλιάδες ασθενείς και περισσότερους μάρτυρες. Σε αυτές τις μελέτες η αναφορά του οικογενειακού ιστορικού μελανώματος δεν ήταν πάντοτε αξιόπιστη. Έτσι, για παράδειγμα στη μελέτη των Walter και συν [118] από το Οντάριο παρατηρήθηκε η μέγιστη αναλογία ασθενών με μελάνωμα που ανέφεραν θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου η οποία θα αναμενόταν στις μελέτες από την Αυστραλία όπου η επίπτωση του μελανώματος είναι κατά πολύ υψηλότερη. Αυτό είναι πιθανό ότι οφείλεται στη τάση υπερεκτίμησης του οικογενειακού ιστορικού μελανώματος στη συγκεκριμένη μελέτη μιας και το ερωτηματολόγιο αναφερόταν σε «κακοήθεις σπύλους σε συγγενείς» το οποίο θα μπορούσε να περιλάβει και άλλους

όγκους του δέρματος. Εντούτοις, κοινό χαρακτηριστικό όλων των σχετικών μελετών είναι η θετική συσχέτιση του μελανώματος με το οικογενειακό ιστορικό της νόσου.

Στη μετά-ανάλυση των Ford και συν [117] ο σχετικός κίνδυνος λόγω θετικού οικογενειακού μελανώματος RR εκτιμήθηκε στο 2.2 (95%CI, 1.8-2.9). Η ετερογένεια των δεδομένων μεταξύ των μελετών δεν ήταν σημαντική. Ωστόσο, σημαντική ήταν η διαφορά του κινδύνου μεταξύ των δύο φύλων. Για τους άνδρες ο εκτιμώμενος κίνδυνος λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού μελανώματος ήταν 3.7 και για τις γυναίκες 1.6. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα της διαφορετικής αναλογίας ανδρών και γυναικών μαρτύρων με θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Μια άλλη εξήγηση είναι ότι οι γυναίκες μάρτυρες υπερ-αναφέρουν το μελάνωμα συγγενών τους, ίσως γιατί το συγχέουν με άλλους καρκίνους. Ο κίνδυνος μελανώματος λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού της νόσου δε διέφερε σε άτομα κάτω και άνω των 50 ετών αλλά ήταν μεγαλύτερος όταν το οικογενειακό ιστορικό της νόσου αφορούσε στον αδερφό/η σε σχέση με τους γονείς χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (2.9 και 1.9 αντιστοίχως). Επίσης, ο σχετικός κίνδυνος μελανώματος αυξάνεται με τον αριθμό των προσβεβλημένων συγγενών. Όταν το οικογενειακό ιστορικό περιλαμβάνει 2 ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού είναι 5.6 σε σχέση με το 2.2 όταν αναφερόταν μόνο ένας προσβεβλημένος συγγενής. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος λόγω οικογενειακού ιστορικού δεν εξαρτάται από τον αριθμό σπίλων ή τα μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά του ατόμου. Η ανατομική εντόπιση του οικογενούς μελανώματος δε διαφέρει σημαντικά από του σποραδικού. Όμως μεταξύ οικογενών μελανώματων είναι σπανιότερα τα μελανώματα των άκρων (ALM).

### **Ακτινικές υπερκερατώσεις**

Οι ακτινικές υπερκερατώσεις αποτελούν δυσπλαστικές βλάβες με δυναμικό εξέλιξης σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα [119; 120]. Καθώς το δυναμικό εξαλλαγής αυτών των βλαβών είναι χαμηλό, είναι περισσότερο δείκτες κινδύνου για το ακανθοκυτταρικό ή το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα παρά αληθείς πρόδρομες βλάβες [121].

Η σχέση της ακτινικής υπερκεράτωσης με το μελάνωμα του δέρματος δεν έχει τύχει σημαντικής διερεύνησης σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Οι ακτινικές υπερκερατώσεις είναι πιο συχνές μεταξύ ασθενών με μελάνωμα από ότι στους μάρτυρες (OR 2.8). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και για το ατομικό ιστορικό καρκίνου του δέρματος [122]. Στη μελέτη των Battaille και συν [123] οι ακτινικές υπερκερατώσεις παρατηρήθηκαν συχνότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες εύρημα το οποίο ήταν σύμφωνο με αποτελέσματα μελετών από το Ηνωμένο Βασίλειο και την Αυστραλία [119; 121]. Αυτό ερμηνεύθηκε από τους συγγραφείς ως αποτέλεσμα υψηλότερης ηλιοέκθεσης. Εντούτοις, δεν υπήρχε καμιά ένδειξη ότι οι γυναίκες εξετίθεντο σε χαμηλότερα ποσά υπεριώδους ακτινοβολίας. Επιπροσθέτως, εάν η παρατηρούμενη διαφορά στην επίπτωση των ακτινικών υπερκερατώσεων μεταξύ των φύλων οφειλόταν στην αθροιστική ηλιοέκθεση θα περίμενε κανείς ότι η διαφορά στον επιπολασμό θα αυξανόταν με την ηλικία το οποίο δεν παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις μελέτες [124].

Οι ακτινικές υπερκερατώσεις είναι συχνότερες σε ασθενείς με μελάνωμα στα ηλιοεκτεθειμένα ανατομικά μέρη ακόμη και όταν αποκλείονται από τη μελέτη ασθενείς με μελάνωμα επί κακοήθους φακής. Η θετική σχέση των ακτινικών υπερκερατώσεων επιμένει ακόμη και όταν αναλύονται ξεχωριστά το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα και το οζώδες μελάνωμα. Όπως και για τους μελανοκυτταρικούς σπίλους έτσι και για τις ακτινικές υπερκερατώσεις υπάρχει σαφής ένδειξη εγγενούς ευπάθειας πέραν της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία. Εντούτοις, διαφορές στην ανατομική και ηλικιακή κατανομή αλλά και στην ιστοπαθολογία μεταξύ σπίλων και ακτινικών υπερκερατώσεων προτείνουν ότι εμπλέκονται διαφορετικοί γενετικοί παράγοντες [124].

Ο σχετικός κίνδυνος μελανώματος που αποδίδουν στους φέροντές τους οι ακτινικές υπερκερατώσεις είναι συγκρίσιμος με αυτό των άτυπων σπίλων [125]. Παρά τη στενή συσχέτιση αμφότερων των άτυπων σπίλων και των ακτινικών υπερκερατώσεων με το μελάνωμα του δέρματος οι ακτινικές υπερκερατώσεις συσχετίζονται αρνητικά και με τους κοινούς αλλά και με τους άτυπους σπίλους. Το εύρημα αυτό μπορεί μέχρι ενός βαθμού να εξηγηθεί από τις διαφορές στην ηλικιακή κατανομή αφού οι ακτινικές υπερκερατώσεις, αντίθετα με τους σπίλους, αυξάνονται με την ηλικία.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

# Κεφάλαιο 6

---

## *Δείκτες επίπτωσης του μελανώματος στην Κρήτη*

### **Περίληψη**

Στην Ελλάδα δεν έχουν αναφερθεί ακόμη δεδομένα σχετικά με την επίπτωση του μελανώματος του δέρματος. Με αυτή τη μελέτη παρουσιάζουμε για πρώτη φορά επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στη Κρήτη, νήσο της Νότιας Ελλάδας, κατά την περίοδο 1999-2002. Ακόμη, επιχειρούμε να συγκρίνουμε τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του μελανώματος με αντίστοιχα δεδομένα τα οποία έχουν αναφερθεί για τον Ιταλικό πληθυσμό. Μεταξύ των ετών 1999-2002, 102 ασθενείς διεγνώσθησαν με πρωτοπαθές μελάνωμα του δέρματος οι οποίοι έδωσαν συνέντευξη και υποβλήθηκαν σε πλήρη δερματολογική εξέταση από δύο έμπειρους δερματολόγους. Οι αδροί και προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης υπολογίστηκαν για την Κρήτη ως σύνολο καθώς επίσης και για κάθε έναν από τους τέσσερις νομούς της ξεχωριστά. Η προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση με βάση τον πληθυσμό της Ελλάδας ήταν 4.6 ανά 100.000 ανθρώπους-έτη για τους άνδρες και 4.7 για τις γυναίκες. Οι αδροί δείκτες επίπτωσης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων νομών. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του Κρητών και των Ιταλών ασθενών με μελάνωμα σε σχέση με το φύλο, την ηλικία διάγνωσης, την ανατομική περιοχή και τον ιστογενετικό τύπο μελανώματος, το χρώμα του τριχωτού κεφαλής την αντίδραση του δέρματος στην ηλιοέκθεση, το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων πριν από την ηλικία των 15 ετών, την παρουσία ακτινικών εφηλίδων και τον αριθμό κοινών μελανοκυτταρικών σπύλων. Συμπερασματικά, η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στην Κρήτη είναι υψηλότερη από αυτή που εκτιμάται για όλη την Ελλάδα και συγκρίσιμη με την επίπτωση που έχει αναφερθεί για άλλες νοτιοευρωπαϊκές χώρες.

## Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρήθηκε μεταβολή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών του μελανώματος του δέρματος στην Ευρώπη. Η επίπτωση του μελανώματος παρουσίασε σημαντική αύξηση η οποία πρωτοκατεγράφη στα τέλη της δεκαετίας του 60 στη Σκανδιναβία και στη συνέχεια κατά σειρά στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Δυτική, την Ανατολική και τη Νότια Ευρώπη [40; 126]. Αν και οι Μεσογειακοί πληθυσμοί θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος, οι δείκτες επίπτωσης του στην Ιταλία, την Ισπανία και την πρώην Γιουγκοσλαβία έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 20 έτη φθάνοντας τις 5 έως 7 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 [40; 127]. Για την Ελλάδα, δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την επίπτωση του μελανώματος. Ωστόσο υπάρχουν δείκτες επίπτωσης κατ' εκτίμηση, υπολογισμένοι με βάση εμπειρικές σχέσεις μεταξύ επίπτωσης και θνησιμότητας όπου αυτές ήταν γνωστές [128]. Στην παρούσα μελέτη αναφέρουμε επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στη Κρήτη κατά τα έτη 1999 έως 2002 και επιχειρούμε να τα συγκρίνουμε με αντίστοιχα δεδομένα που έχουν αναφερθεί για τον πληθυσμό της Ιταλίας.

## Μέθοδος

Η Κρήτη είναι η Νοτιότερη και η πιο μεγάλη σε έκταση νήσος της Ελλάδας (8331 km<sup>2</sup>), με σταθερό και ομοιογενή ιθαγενή πληθυσμό 560.707 κατοίκων (απογραφή 2001). Στην Κρήτη υπάρχουν δεν φυλετικές ομάδες και ο πληθυσμός είναι κυρίως αγροτικός ή ημιαγροτικός. Μικρό μέρος του πληθυσμού ασχολείται με επιχειρήσεις κυρίως τουριστικές. Η Κρήτη είναι σχετικώς απομονωμένη από την υπόλοιπη Ελλάδα από περίπου 600 χιλιόμετρα θαλάσσιας απόστασης ώστε η κύρια ιατρική φροντίδα του πληθυσμού της παρέχεται από νοσοκομεία και κλινικές του νησιού. Στην Κρήτη δεν υπάρχει ακόμη υποχρεωτική αναφορά ασθενών ούτε εθνικό ή τοπικό κέντρο καταγραφής ή δίκτυο συλλογής δεδομένων για την υγεία. Συνεπώς, τα δεδομένα σχετικά με το μελάνωμα συλλέχθηκαν από τη Μονάδα Μελανώματος του Τμήματος Δερματολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, από όλα τα δευτεροβάθμια και από τα δύο τριτοβάθμια νοσοκομεία του

νησιού καθώς και από όλα τα χειρουργικά τμήματα και παθολογοανατομικά εργαστήρια του νησιού.

Ασθενείς κατάλληλοι για να περιληφθούν στη μελέτη ήταν όλοι οι ασθενείς Κρητικής καταγωγής, σύμφωνα με τον τόπο καταγωγής των προπάππων τους, στους οποίους ετέθη η πρώτη ιστοπαθολογική διαγνώση του μελανώματος του δέρματος μεταξύ των ετών 1999 έως 2002. Οι πληροφορίες οι οποίες συνελέγησαν για κάθε ασθενή περιέλαβαν το τόπο γέννησης, το επάγγελμα, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και την ανατομική εντόπιση του όγκου καθώς και την ημερομηνία της διάγνωσης. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν προσωπική συνέντευξη με συμπλήρωση πρότυπου ερωτηματολογίου (δες παράρτημα) και υποβλήθηκαν σε πλήρη δερματολογική εξέταση από τους ίδιους δύο έμπειρους δερματολόγους. Το χρώμα του τριχωτού κεφαλής, το χρώμα οφθαλμών, η συνήθης αντίδραση του δέρματος μετά από έκθεση στον ήλιο, το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων πριν από την ηλικία των 15 ετών καθώς και ο συνολικός αριθμός μελανοκυτταρικών σπύλων του σώματος (διαμέτρου 2-6 mm) και η παρουσία ακτινικών εφηλίδων εκτιμήθηκαν σύμφωνα με τους ορισμούς του Naldi και συν [72]. Ηλιακό έγκαυμα θεωρήθηκε ως κάθε επεισόδιο εντόνου ερυθρήματος με ή χωρίς φυσαλίδες μετά από έκθεση στον ήλιο που προκάλεσε πόνο και δυσφορία για πάνω από 2 ημέρες. Το χρώμα των οφθαλμών προσδιορίστηκε με απλή επισκόπηση και το φυσικό χρώμα του τριχωτού κεφαλής στην ηλικία των 20 ετών καθορίστηκε από το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Οι ακτινικές φακές ορίστηκαν οι καφέχροες έως σκούρο καφέ χρώματος κηλιδώδεις βλάβες με σαφώς αφορισμένα όρια και διάμετρο άνω των 3mm. Η Διεθνής Ταξινόμηση των Νόσων (ICD-9) χρησιμοποιήθηκε για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τις ιστολογικές γνωματεύσεις. Για την γεωγραφική κατανομή της νόσου (σύμφωνα με τον τόπο γέννησης ο οποίος είναι ταυτόσημος με τον τόπο κατοικίας σε περισσότερο από το 95% των ασθενών) στο νησί υπάρχουν τέσσερις νομοί: ο νομός Λασιθίου, ο νομός Ηρακλείου, ο νομός Ρεθύμνου και ο νομός Χανίων.

Για τον υπολογισμό του προτυπωμένου κατά ηλικία δείκτη επίπτωσης (age standardised ratio-ASR) για το μελάνωμα του δέρματος, ο πληθυσμός της Κρήτης χωρίστηκε σε ομάδες κατά πενταετία

σύμφωνα με την εθνική απογραφή του 2001. Ο ASR υπολογίστηκε με τη μέθοδο άμεσης προτύπωσης χρησιμοποιώντας τον Ελληνικό και τον πρότυπο Ευρωπαϊκό και Παγκόσμιο πληθυσμό (δείτε Παράρτημα) με βάση τη σχέση:

$$D_j = \frac{\sum M_{ij} * \Sigma_i * K}{\sum S_i}$$

Όπου:  $D_j$ =προτυποποιημένη επίπτωση κατά ηλικία,

$M_{ij}$ =ειδική κατά ηλικία και αιτία επίπτωση,

$S_i$ =πρότυπος πληθυσμός ηλικίας,

$K=100000$ .

Οι συγκρίσεις των κατανομών διαφόρων μεταβλητών των ομάδων του πληθυσμού έγιναν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Pearson  $\chi^2$ . Όλοι οι υπολογισμοί εκτελέστηκαν με το λογισμικό Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 11.5.

### **Αποτελέσματα**

Κατά τα έτη 1999 έως 2002, η Μονάδα Μελανώματος του Πανεπιστημίου Κρήτης κατέγραψε 23, 24, 28 και 27 νέους ασθενείς με μελάνωμα του δέρματος, αντιστοίχως. Εξήντα οκτώ μελανώματα



(66%) διεγνώσθησαν κατά τους καλοκαιρινούς και ανοιξιάτικους μήνες. Οι αδροί δείκτες επίπτωσης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων νομών ( $P=0.6$ ) (Πίνακας 6.1).

Η κατανομή της ηλικίας και του φύλου, οι αντίστοιχοι δείκτες επίπτωσης καθώς και οι προτυπωμένη κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης παρουσιάζονται στον πίνακα 6.2. Αναλυτικά οι πίνακες με τους δείκτες επίπτωσης κατ' έτος καθώς και τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό τους παρατίθενται στο παράρτημα στο τέλος του συγγραμματος (Παράρτημα, Πίνακες 1-16).

Ενενήντα ένα μελανώματα (89%) διεγνώσθησαν από τους ίδιους δύο έμπειρους παθολογοανατόμους. Τα υπόλοιπα (11%) διεγνώσθησαν σε νοσοκομεία και κλινικές του νησιού από διαφορετικούς παθολογοανατόμους. Ο λόγος ανδρών:γυναικών ήταν περίπου 1 αλλά αυξήθηκε με την ηλικία (Πίνακας 6.2).

Το εύρος της ηλικίας κατά τη διάγνωση ήταν 18-92έτη, (mean±SD, 60.0±17.6 έτη για τους άνδρες και 55.3±14.4 για τις γυναίκες). Οι δείκτες επίπτωσης αυξήθηκαν προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας (Πίνακας 6.2). Σχεδόν τα μισά από τα διηθητικά μελανώματα αναπτύχθηκαν σε άτομα ηλικίας άνω των εξήντα ετών (Πίνακας 6.4). Η πιο συχνή ανατομική εντόπιση μελανώματος του δέρματος ήταν ο κορμός (43.1%). Τα οζώδη μελανώματα ήταν ο πιο συχνός ιστογενετικός τύπος στους άνδρες ακολουθούμενα από τα επιφανειακώς εξαπλούμενα (33.3% και 31.4%, αντιστοίχως). Στις γυναίκες, ο πιο συχνός ιστογενετικός τύπος μελανώματος ήταν το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα (55.8%) (Πίνακας 6.4). Το μη διηθητικό μελάνωμα του δέρματος (melanoma in situ) αποτέλεσε το 7.8% όλων των μελανωμάτων που καταγράφηκαν κατά τα έτη 1999 έως 2002 ( $n=102$ ). Σχεδόν τα μισά από τα μελανώματα του δέρματος είχαν πάχος <1.51mm ενώ το 13.3% των ανδρών και το 21.4% των γυναικών παρουσιάστηκαν με μελανώματα πάχους άνω των >3.99mm. Η σύγκριση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών του μελανώματος μεταξύ του Κρητικού και ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος του Ιταλικού πληθυσμού ανέδειξε σημαντικές διαφορές σχετικά με την ηλικία διάγνωσης, τον ιστογενετικό τύπο και την ανατομική εντόπιση του μελανώματος στους άνδρες (Πίνακας 6.4). Στους Κρήτες το μελάνωμα του δέρματος παρουσιάστηκε πιο συχνά στην

ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών (54.3%) ενώ στους Ιταλούς η συχνότερη ηλικιακή ομάδα ήταν αυτή των 31-60 ετών ( $P<0.01$ ). Το οζώδες μελάνωμα εμφανίστηκε με διπλάσια σχεδόν συχνότητα στους Κρήτες σε σχέση με τους Ιταλούς ασθενείς (28.7% έναντι 13.8%,  $P<0.01$ ). Αντιθέτως, το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα ήταν λιγότερο συχνό στους Κρήτες (42.6% έναντι 71.1%,  $P<0.01$ ). Σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ανατομική εντόπιση του μελανώματος μεταξύ Κρητών και Ιταλών παρατηρήθηκαν μόνο στους άνδρες όπου η συχνότητα εμφάνιση του μελανώματος στο άνω μέλος στους Κρήτες ήταν σχεδόν τριπλάσια των Ιταλών (Πίνακας 6.4). Το πάχος του μελανώματος κατά Breslow ήταν παρόμοιο μεταξύ Κρητών και Ιταλών ασθενών ( $P=0.18$ ).

Στον Κρητικό πληθυσμό το 74% των ασθενών είχαν σκούρο χρώμα τριχωτού κεφαλής (μαύρο ή καστανό) και το 62.8% είχαν σκούρο χρώμα οφθαλμών (καστανό ή σκούρο καστανό). 10% ανέφερε μηδενική ευαισθησία του δέρματος μετά από έκθεση στον ήλιο και 62% είχε τουλάχιστον ένα ηλικιακό έγκαυμα πριν από την ηλικία των 15 ετών. Σχεδόν το 40% των ασθενών με μελάνωμα στην Κρήτη είχε περισσότερους από 30 κοινούς μελανοκυτταρικούς σπίλους (2-6mm) ενώ οι ακτινικές εφηλίδες ήταν παρούσες στο 72.4%. Όταν οι Κρήτες ασθενείς συγκρίθηκαν με ασθενείς με μελάνωμα από την Ιταλία, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε σχέση με το φύλο, το χρώμα του τριχωτού κεφαλής, την αντίδραση του δέρματος μετά από έκθεση στον ήλιο, το ιστορικό ηλικιακών εγκαυμάτων πριν από την ηλικία των 15 ετών, την παρουσία ακτινικών εφηλίδων και τον ολικό αριθμό μελανοκυτταρικών σπύλων σώματος (2-6mm) (Πίνακας 6.5). Στην Κρήτη το μελάνωμα του δέρματος εμφανίστηκε με σημαντικά συχνότερη αναλογία στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες σε σύγκριση με τους Ιταλούς ασθενείς (54.1% έναντι 41.7%,  $P=0.02$ ). Οι Κρήτες ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερη αναλογία εμφάνισης ανοικτού χρώματος τριχωτού κεφαλής σε σχέση με τους Ιταλούς ασθενείς (25.5% έναντι 15.5%,  $P=0.02$ ) και ανέφεραν μικρότερη ευαισθησία του δέρματος μετά από ηλιοέκθεση σπανιότερα από τους τελευταίους (10% έναντι 31.7%,  $P<0.01$ ). Τέλος, οι Κρήτες ασθενείς είχαν συχνότερα ιστορικό ηλικιακού εγκαύματος πριν από τα 15 έτη, ακτινικές εφηλίδες και πάνω από 30 κοινούς μελανοκυτταρικούς σπίλους σε σύγκριση με αντίστοιχους Ιταλούς ασθενείς ( $P<0.01$ ) (Πίνακας 6.5).

## Συζήτηση

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν διαθέσιμοι δείκτες επίπτωσης του μελανώματος στην Ελλάδα παρά μόνο εκτιμήσεις της επίπτωσης οι οποίοι βασίζονται σε εμπειρικές σχέσεις (regression models) μεταξύ της επίπτωσης και της θνησιμότητας. Τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της επίπτωσης εμπλέκουν παραμέτρους οι οποίες εκτιμώνται χρησιμοποιώντας δεδομένα από επιλεγμένα τοπικά κέντρα καταγραφής του καρκίνου (cancer registries) στα οποία και η θνησιμότητα αλλά και η επίπτωση της νόσου είναι γνωστές [129]. Είναι φανερό ότι η ποιότητα της διαδικασίας εκτίμησης της επίπτωσης εξαρτάται από την ύπαρξη των προαναφερθέντων κέντρων καταγραφής, την έκταση του πληθυσμού που καλύπτουν και την ποιότητα των δεδομένων που συλλέγονται. Οι εκτιμήσεις για την κατά ηλικία προτυπωμένη επίπτωση (ASR) το έτος 2000 στην Ευρώπη φαίνεται στον Πίνακα 6.3 [130].

Οι δείκτες που υπολογίστηκαν για την Ελλάδα ήταν οι χαμηλότεροι στην Ευρωπαϊκή ένωση και περίπου τρεις φορές μικρότεροι από γειτονικές Μεσογειακές χώρες. Βέβαια, η Ελλάδα δεν αντιπροσωπεύτηκε από κανένα τοπικό κέντρο καταγραφής καρκίνου. Έτσι, οι δείκτες για την επίπτωση βασίστηκαν σε 27 Νοτιοευρωπαϊκά κέντρα καταγραφής καρκίνου (13 Ιταλικά, 9 Ισπανικά, 3 Πορτογαλικά και τα εθνικά κέντρα καταγραφής του καρκίνου της Μάλτας και της Κροατίας) [130]. Η ποιότητα της διαδικασίας υπολογισμού υποστηρίζεται ότι διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην εξαγωγή τόσο χαμηλών δεικτών για την Ελλάδα.

Η παρούσα, είναι η πρώτη Ελληνική μελέτη που συνεκτιμά λεπτομερή παθολογοανατομικά και επιδημιολογικά δεδομένα στο σύνολο των μελανωμάτων που εμφανίζονται σε έναν ομοιογενή πληθυσμό μιας σαφώς καθορισμένης γεωγραφικά περιοχής. Η σταθμισμένη κατά ηλικία επίπτωση του μελανώματος στην Κρήτη είναι παρόμοια της Ιταλίας, της Ισπανίας, της Πορτογαλίας και της Μάλτας όλες από τις οποίες διαθέτουν κέντρα καταγραφής καρκίνου.

Εντούτοις, ο κίνδυνος αναπτυξης του μελανώματος για τους Κρητικούς μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερος από αυτόν που αναφέρεται εδώ λόγω του ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να διεγνώσθησαν και να θεραπεύτηκαν εκτός του νησιού χωρίς να καταγραφεί κανένα ιατρικό στοιχείο

σε νοσοκομεία και ιατρεία του νησιού. Αν και πιστεύουμε ότι ο αριθμός τέτοιων περιπτώσεων είναι μικρός, κάτι τέτοιο θα οδηγούσε σε υποεκτίμηση της επίπτωσης του μελανώματος στην Κρήτη.

Παρατηρήσαμε εποχιακή κατανομή στη διάγνωση του μελανώματος του δέρματος με περισσότερα από τα μελανώματα να διαγιγνώσκονται τους μήνες της άνοιξης και του καλοκαιριού. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το συσχετισμό μεταξύ αυξημένης ηλιακής ακτινοβολίας και μελανώματος ή από την ευχερέστερη ανίχνευση του μελανώματος αυτήν την περίοδο. Το τελευταίο μπορεί να είναι αποτέλεσμα ελαφρότερης ένδυσης κατά τους καλοκαιρινούς μήνες αλλά και από το γεγονός ότι αυτή την εποχή εντείνονται οι εκστρατείες ενημέρωσης για την πρόληψη του μελανώματος [131; 132].

Στους λευκούς πληθυσμούς, η επίπτωση του μελανώματος είναι συνήθως υψηλότερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Η μελέτη μας διέφερε από πολλές άλλες στο ότι ανέδειξε μικρή υπεροχή των δεικτών επίπτωσης στους άνδρες η οποία έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας όταν το δείγμα μας συγκρίθηκε με ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού της Ιταλίας (Πίνακας 6.4) [72].

Υπήρχε σταθερή αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος με την ηλικία και στα δύο φύλα, αλλά η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη σύμφωνα με μελέτες από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες [40; 126; 127; 133-135]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το μέσο πάχος του όγκου δε φάνηκε να διαφέρει σημαντικά με αυτό που αναφέρεται για άλλες μεσογειακές χώρες (Πίνακας 6.4), μια πιθανή εξήγηση για τη διαφορά ηλικίας θα μπορούσε να είναι η υψηλότερη αναλογία *lentigo maligna melanoma* και *acral lentiginous melanoma* στον πληθυσμό μας που είναι γνωστό ότι αναπτύσσονται σε μεγαλύτερες ηλικίες [40; 136]. Το τελευταίο, καθώς και το σφάλμα που μπορεί να υπάρχει λόγω μικρού δείγματος, μπορεί να είναι η εξήγηση για την ίση συχνότητα εμφάνισης του επιφανειακώς εξαπλούμενου μελανώματος και του οζώδους μελανώματος στους άνδρες. Στις γυναίκες όπου παρατηρούνται λιγότερα *lentigo maligna melanomas* και μελανώματα των άκρων, η αναλογία των διαφόρων ιστογενετικών τύπων του μελανώματος μοιάζει με αυτή που αναφέρεται σε άλλες μελέτες σε λευκούς πληθυσμούς [40; 46; 136]. Η παρατήρηση ότι η ασυνήθιστα υψηλή

αναλογία οζώδων μελανωμάτων υπάρχει μόνο για τους άνδρες μαζί με το ότι η πλειονότητα των μελανωμάτων διεγνώσθησαν από τους ίδιους δύο έμπειρους παθολογοανατόμους καθιστούν μικρή την πιθανότητα λαθεμένης ταξινόμησης του ιστογενετικού τύπου των μελανωμάτων. Η ιστολογική διάγνωση οζώδους μελανώματος ετίθετο από τους παθολογοανατόμους όταν η ανάπτυξη του όγκου ήταν μονοφασική ή σαφώς κάθετη. Αυτή η διήθηση ενίοτε συνυπάρχει με ενδοεπιδερμική αύξηση η οποία δεν εκτείνεται σε μήκος που αντιστοιχεί σε πάνω από τρεις επιδερμικές ακρολοφίες από το οζίδιο. Τελικά, οι διαφορές μεταξύ των φύλων μπορεί να αντανακλούν διαφορές στις δραστηριότητες εκτός του σπιτιού το οποίο επίσης υποδηλώνεται από την υψηλότερη αναλογία των μελανωμάτων κεφαλής και τραχήλου στους άνδρες, περιοχές οι οποίες είναι περισσότερο ηλιοεκτιθέμενες.

Η αιτιολογία του μελανώματος του δέρματος αποτελεί συνδυασμό κληρονομούμενης ή ιδιοσυστασιακής προδιάθεσης (γενετυπικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά) και έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι επάγουν το μελάνωμα σε ένα άτομο που είναι προδιατεθειμένο σε αυτό. Ωστόσο, η σχετική αναλογία του ιδιοσυστασιακού κινδύνου και της περιβαλλοντικής έκθεσης ποικίλλει από χώρα σε χώρα, ακόμη και μεταξύ διαφορετικών ομάδων του ίδιου πληθυσμού [43; 71-73; 91; 136-138]. Συγκρίνοντας τους ασθενείς με αυτούς από την μελέτη των Naldi και συν (Πίνακες 6.4, 6.5) υποθέτουμε ότι μερικοί από τους ιδιοσυστασιακούς παράγοντες μπορεί να παίζουν πιο σημαντικό ρόλο για τον πληθυσμό σε σχέση με τον Ιταλικό. Μια λεπτομερής μελέτη ασθενών-μαρτύρων θα επιβεβαίωνε ή θα απέρριπτε αυτή την υπόθεση.

Εν κατακλείδι, σε αυτή τη μελέτη υπολογίσαμε την επίπτωση του μελανώματος στην Κρήτη η οποία βρέθηκε ότι είναι αρκετά υψηλότερη από την εκτιμώμενη επίπτωση του μελανώματος για το σύνολο της Ελλάδας και ο οποίος είναι συγκρίσιμος με αυτόν άλλων νοτιοευρωπαϊκών κρατών. Ακόμη, παρατηρήσαμε σημαντικές διαφορές σχέση τα χαρακτηριστικά των Κρητών ασθενών με μελάνωμα σε σύγκριση με ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα Ιταλών ασθενών. Η μελέτη έγινε με την ελπίδα ότι τα αποτελέσματά της θα βοηθήσουν να δοθεί έμφαση στην ανάγκη για πρωτογενή

πρόληψη του μελανώματος υπό τη μορφή της κατάλληλης εκπαίδευσης του κοινού, αλλά και για δευτερογενή πρόληψη με την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία λεπτών, ιάσιμων μελανωμάτων.

# Κεφάλαιο 7

---

*Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος στην Κρήτη. Διαφορές επιδημιολογικών χαρακτηριστικών του μελανώματος σε ένα σχετικά σκουρόχρωμο πληθυσμό με χρόνια ηλιοέκθεση.*

## Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν να αναδειχθούν διαφορές στην επιδημιολογία και να αναγνωριστούν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος σε ένα σχετικά σκουρόχρωμο Καυκάσιο πληθυσμό με χρόνια ηλιοέκθεση που θεωρείται ότι βρίσκεται σε χαμηλό κίνδυνο για αυτό τον όγκο. Εκατό δέκα νεοδιεγνωσμένοι ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα του δέρματος και 110 μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και φύλου, όλοι Κρητικής καταγωγής, έδωσαν συνέντευξη και υπεβλήθησαν σε πλήρη δερματολογική εξέταση από δύο έμπειρους δερματολόγους. Οι ακτινικές υπερκερατώσεις (OR 6.2) και οι εφηλίδες (OR 2.2), οι κοινοί και άτυποι σπίλοι (OR 5.4 και 3.0, αντιστοίχως), το ξανθό ή ερυθρό χρώμα μαλλιών (OR 3.1), οι φωτότυποι I/II (OR 1.8), καθώς και η ολική ηλιοέκθεση (εβδομάδες ανά έτος) (OR 1.03), όλοι συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο για μελάνωμα του δέρματος στην multivariate logistic regression analysis. Στον σχετικά σκουρόχρωμο Κρητικό πληθυσμό, οι δείκτες ηλιοέκθεσης αντιπροσωπεύουν τους πιο σημαντικούς δείκτες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος το οποίο έρχεται σε αντίθεση με δεδομένα από ανοιχτόχρωμους Καυκάσιους πληθυσμούς όπου οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι παίζουν κεντρικό ρόλο.

## Εισαγωγή

Τα περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα για το μελάνωμα του δέρματος προέρχονται από ανοιχτόχρωμους Καυκάσιους πληθυσμούς με υψηλούς δείκτες επίπτωσης για το μελάνωμα. Αντιθέτως, λίγα είναι γνωστά για πληθυσμούς με κυρίως σκούρο φαινότυπο δέρματος και χρόνια έκθεση στον ήλιο οι οποίοι έχουν χαμηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη μελανώματος του δέρματος. Στην Κρήτη, το μεγαλύτερο σε έκταση και πληθυσμό ελληνικό νησί (εντοπιζόμενη 25<sup>ο</sup>Ε

και 35°N), η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος είναι από τις χαμηλότερες στην Ευρώπη και έχουν αναφερθεί σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά του μελανώματος σε σχέση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες (λ.χ. μεγαλύτερη ηλικία, υψηλότερη επίπτωση στους άρρενες, μεγαλύτερη αναλογία οζώδους μελανώματος κτλ) [130]. Επιπροσθέτως, ο Κρητικός πληθυσμός που χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλή ομοιογένεια και εντοπίζεται σε μια σαφώς ορισμένη γεωγραφική περιοχή είναι αρκετά πρόσφορος για επιδημιολογική έρευνα. Για να μελετήσουμε τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του μελανώματος του δέρματος και για να εκτιμήσουμε το ρόλο συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος στην Κρήτη διενεργήσαμε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων περιλαμβάνοντας νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με μελάνωμα των τελευταίων τεσσάρων ετών.

### **Πληθυσμός υπό μελέτη**

Κατάλληλοι για να περιληφθούν στη μελέτη ήταν όλοι οι ασθενείς με μελάνωμα του δέρματος Κρητικής καταγωγής που εισήχθησαν στη Μονάδα Μελανώματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και στους οποίους ετέθη με ιστοπαθολογική εξέταση η πρώτη διάγνωση μελανώματος του δέρματος κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 1999- Νοέμβριος 2003. Εκατό δέκα μάρτυρες του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικίας ( $\pm 3$  έτη) επίσης Κρητικής καταγωγής εισήχθησαν στη μελέτη με τυχαίο τρόπο. Κριτήρια αποκλεισμού για τους μάρτυρες ήταν: μη Κρητική καταγωγή, θετικό οικογενειακό ιστορικό μελανώματος, θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή φωτοευαίσθητες νόσοι. Οι περισσότεροι από τους μάρτυρες ήταν συνοδοί ή επισκέπτες εσωτερικών ασθενών (91%) και το 9% ήταν εξωτερικοί ασθενείς Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Κρήτης. Δεν επιλέγησαν ως μάρτυρες συγγενείς ασθενών με μελάνωμα. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν συνέντευξη με τη χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου και υπέστησαν πλήρη δερματολογική εξέταση από τους ίδιους δύο έμπειρους δερματολόγους.



## Διαγνωστικά κριτήρια και ορισμοί μεταβλητών

Εξετάστηκαν τα μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων (χρώμα μαλλιών, χρώμα οφθαλμών, φωτότυπος δέρματος). Το φυσικό χρώμα τριχωτού κεφαλής στην ηλικία των 20 ετών και το χρώμα των οφθαλμών προσδιορίστηκε από το ατομικό αναμνηστικό των ασθενών και με απλή επισκόπηση των οφθαλμών αντιστοίχως. Ο φωτότυπος του δέρματος διαβαθμίστηκε σε 4 επίπεδα (I-IV) σύμφωνα με την ταξινόμηση του Fitzpatrick [139]. Ως κοινός μελανοκυτταρικός σπίλος ταξινομήθηκε κάθε μελανοκυτταρική βλάβη μεγαλύτερη των 2mm σε διάμετρο που πληρούσε τουλάχιστον τρία από τα ακόλουθα κριτήρια: σαφώς καθορισμένα όρια, κανονικά όρια, ομοιογενές ανοικτό έως σκούρο καστανό χρώμα, κηλιδώδης ή βλατιδώδης επιφάνεια. Κλινική διάγνωση άτυπου μελανοκυτταρικού σπίλου ετίθετο όταν τουλάχιστο τρία από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά ήταν παρόντα: διάμετρος μεγαλύτερη των 5 χιλιοστών, ασαφώς καθοριζόμενο όριο, όρια που σμίγουν προοδευτικά με το φυσιολογικό περιβάλλον δέρμα, ανομοιογενές χρώμα στο εσωτερικό της βλάβης και κηλιδώδης ή βλατιδώδης επιφάνεια: Ακτινικές εφηλίδες ορίστηκαν οι βλάβες ανοικτού καστανού ως γκριζοκάστανου χρώματος, μη διηθημένες και εντοπιζόμενες στις ηλιοεκτεθειμένες ανατομικές περιοχές με λεπτό ακανόνιστο περίγραμμα. Οι ακτινικές υπερκερατώσεις ορίστηκαν κλινικώς ως επιφανειακές, αδρές λεπιδωτές βλάβες με ερυθματώδες στοιχείο και ασαφή όρια σε ηλιοεκτεθειμένες ανατομικές περιοχές. Ως έγκαιμα της παιδικής ηλικίας (έως 18 ετών) ορίστηκε κάθε επεισόδιο εντόνου ερυθήματος με ή χωρίς φυσαλίδες που σχετίστηκε άλγος και ενόχληση για περισσότερο από δύο ημέρες. Το οικογενειακό ιστορικό μελανώματος θεωρείτο θετικό αν υπήρχε τουλάχιστον ένας συγγενής πρώτου βαθμού με αναφερόμενη διάγνωση μελανώματος του δέρματος. Μιας και η έκθεση στον ήλιο για λόγους αναψυχής στην Κρήτη δεν μπορεί να διακριθεί από την επαγγελματική έκθεση (αγροτική, αλιευτική και τουριστική νήσος), η διαλείπουσα ηλιοέκθεση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί και έτσι δε μελετήθηκε ξεχωριστά αλλά ενσωματώθηκε στην ολική ηλιακή έκθεση. Η ολική έκθεση στον ήλιο (επαγγελματική και για λόγους αναψυχής) ποσοτικοποιήθηκε ως αριθμός αναφερόμενων εβδομάδων ανά έτος έκθεσης στο πλήρες φως της μέρας. Το μορφωτικό επίπεδο ασθενών και μαρτύρων (έτη φοίτησης στην εκπαίδευση) εκτιμήθηκε επίσης. Το χρώμα των μαλλιών, το χρώμα

των οφθαλμών και ο φωτότυπος του δέρματος αποτέλεσαν τα μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού υπό μελέτη. Η ολική έκθεση στον ήλιο (εβδομάδες ανά έτος), οι ακτινικές υπερκερατώσεις και οι ακτινικές εφηλίδες αποτέλεσαν τους δείκτες ηλιοέκθεσης.

### Στατιστική ανάλυση

Οι συγκρίσεις των κατανομών των μεταβλητών μεταξύ των ομάδων έγινε με τη χρήση δοκιμασίας  $\chi^2$  ή Fisher's exact. Ο σχετικός κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση του λόγου των πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία independent samples t-test. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση όλες οι τιμές P που υπολογίστηκαν ήταν αμφίπλευρες (two-sided) και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05. Όλες οι μεταβλητές που βρέθηκαν σημαντικές στη μονοπαραγοντική ανάλυση (στο επίπεδο 0.2) εισήχθησαν σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (conditional backward stepwise logistic regression) για να καθοριστούν οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος. Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του προγράμματος Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 11.5.

### Αποτελέσματα

Από τους 114 νεοδιεγνωσμένους ασθενείς μελάνωμα του δέρματος μεταξύ Ιανουαρίου 1999 και Νοεμβρίου 2003, 3 (2.6%) αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη και 1 (0.9%) δεν πληρούσε τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Στην ομάδα μαρτύρων ένα άτομο (0.9%) αρνήθηκε να συμμετάσχει και 5 (4.3%) αποκλείστηκαν λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού για τους μάρτυρες. Η κατανομή ασθενών και μαρτύρων σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του μελανώματος παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.1.

Ο λόγος ανδρών:γυναικών ήταν περίπου 1 και η ηλικία κυμάνθηκε από 19 έως 88 έτη για τους ασθενείς και από 19 έως 85 έτη για τους μάρτυρες (mean $\pm$ SD, 56.1 $\pm$ 16.9 έτη για τους ασθενείς και 55.7 $\pm$ 16.5 έτη για τους μάρτυρες; p=0.853). Το μορφωτικό επίπεδο δε διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (p=0.175) (Πίνακας 7.2). Το ανοικτό χρώμα τριχωτού κεφαλής

(ερυθρό/ξανθό) και οφθαλμών (πράσινο/κυανό/γκρίζο) (OR 3.9 και 1.9 αντιστοίχως,  $p < 0.05$ ) και οι φωτότυποι του δέρματος I και II (OR 2.9,  $p < 0.05$ ) σχετίστηκαν σημαντικά με την ανάπτυξη μελανώματος του δέρματος. Ο κίνδυνος για το μελάνωμα σχετίστηκε σημαντικά με τον αριθμό κοινών μελανοκυτταρικών σπύλων (OR 8.5 για πάνω από 25 κοινούς σπύλους) ( $p < 0.001$ ), με πολύ σημαντική συσχέτιση αυξανόμενου του αριθμού σπύλων (test for trend,  $p < 0.01$ ) (Πίνακας 7.3). Τουλάχιστο ένας άτυπος σπύλος ανευρέθη 4 φορές πιο συχνά στους ασθενείς με μελάνωμα από ότι στους μάρτυρες (OR 4.9,  $p < 0.01$ ). Οι ακτινικές υπερκερατώσεις και οι ακτινικές εφηλίδες αποδείχθηκαν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου στη μονοπαραγοντική ανάλυση με OR 4.0 και 2.8, αντιστοίχως ( $p < 0.05$ ) (Πίνακας 7.3).

Όσον αφορά τα δεδομένα από το ατομικό αναμνηστικό, τα ηλικιακά εγκαύματα κατά την παιδική ηλικία σχετίστηκαν με την ανάπτυξη μελανώματος του δέρματος (OR 1.5) αλλά αυτή η τάση δεν έφτασε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0.173$ ). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με μελάνωμα του δέρματος ανέφεραν μεγαλύτερη ολική έκθεση στον ήλιο κατ'έτος από ότι οι μάρτυρες (mean±SD, 21.5±14.2 έναντι 16.6±14.2, αντιστοίχως,  $p = 0.013$ ). Τελικά, το θετικό οικογενειακό ιστορικό μελανώματος αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο για μελάνωμα (OR 23.6,  $p < 0.01$ ), αλλά το πολύ ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης κατέστησε ανακριβή την εκτίμηση του λόγου OR. (Πίνακας 7.3).

Τα τελικά αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 7.4. Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση δείχθηκε μεταξύ του μελανώματος και όλων των μεταβλητών που εισήχθησαν στο πρώτο στάδιο της ανάλυσης εκτός από το χρώμα των οφθαλμών και το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων στην παιδική ηλικία. Οι ακτινικές υπερκερατώσεις (OR 6.2,  $p = 0.001$ ), οι ακτινικές εφηλίδες (OR 2.2,  $p = 0.032$ ) και η ολική έκθεση στον ήλιο (εβδομάδες ανά έτος) (OR 1.03,  $p = 0.025$ ) όλες ανεξαρτήτως σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος του δέρματος. Από τα μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά, το ξανθό ή ερυθρό χρώμα του τριχωτού κεφαλής (OR 3.1,  $p = 0.045$ ) και οι φωτότυποι δέρματος I/II (OR 1.8,  $p = 0.091$ ) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μελανώματος. Η παρουσία μεγάλου αριθμού κοινών

μελανοκυτταρικών σπύλων (>25) (OR 5.4,  $p=0.001$ ) και η παρουσία άτυπων σπύλων (OR 3.0,  $p=0.025$ ) βρέθηκε ότι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος του δέρματος.

## Συζήτηση

Η μελέτη της επιδημιολογίας του μελανώματος και η αναγνώριση προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου σε Μεσογειακούς πληθυσμούς τυγχάνει αυξανόμενου επιστημονικού ενδιαφέροντος τα τελευταία έτη [72; 138]. Διαφορές στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά θα μπορούσαν στο εγγύς μέλλον να αποκαλύψουν γονοτυπικές ιδιαιτερότητες, να συμπληρώσουν την τρέχουσα γνώση γύρω από τη νόσο και να βοηθήσουν στην πρόληψη και θεραπεία της.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένως ότι η έκθεση στο ηλιακό φως είναι ο κύριος περιβαλλοντικός παράγων για την ανάπτυξη του μελανώματος του δέρματος σε άτομα με ανοικτό φαινότυπο δέρματος [140]. Όμως, η μέτρηση της ηλιακής ακτινοβολίας είναι εξαιρετικά σύνθετη και δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτοί τύποι ηλιοέκθεσης αλλά ούτε και κατηγοριοποιήσεις του επιπέδου και της έντασής της [92]. Επιπροσθέτως, η σχέση μεταξύ ηλιοέκθεσης και μελανώματος είναι σύνθετη από την άποψη σαφούς σχέσης δόσης-αποτελέσματος, του λανθάνοντος χρόνου από την έκθεση ως την ανάπτυξη της νόσου, της ανατομικής κατανομής του μελανώματος, του ιστογενετικού τύπου του μελανώματος και πολλών άλλων παραγόντων [141]. Στην παρούσα μελέτη δείχθηκε ότι οι δείκτες ηλιοέκθεσης (ολική έκθεση στον ήλιο ακτινικές υπερκερατώσεις, ακτινικές εφηλίδες) όλες ανεξαρτήτως σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος στον Κρητικό πληθυσμό (Πίνακας 7.4). Σε μελέτες στις οποίες δεν συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με LMM, το οποίο είναι γνωστό ότι σχετίζεται με την ολική παρόλο ηλιοέκθεση, οι δείκτες της χρόνιας ηλιοέκθεσης σχετίστηκαν με ελαττωμένο κίνδυνο για μελάνωμα του δέρματος [89; 142; 143]. Εντούτοις στη μελέτη μας, όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με LMM ( $n=14$ ) και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν ξανά (τώρα με 96 ασθενείς), οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου και τα αντίστοιχα odds ratios παρέμειναν περίπου τα ίδια εκτός από το OR για την παρουσία άτυπων σπύλων το οποίο αυξήθηκε από 3.0 σε 4.7 (Πίνακας 7.5). Άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να συσχετίσουν τη μακρόχρονη επαγγελματική ηλιοέκθεση με τον κίνδυνο ανάπτυξης

μελανώματος που περιέλαβαν στους υπολογισμούς τους όλους τους ιστολογικούς τύπους του μελανώματος [97; 144]. Ένας κύριος περιορισμός όλων των επιδημιολογικών μελετών αυτού του τύπου είναι ότι η δόση της ηλιακής ακτινοβολίας εκτιμάται στην επιφάνεια του δέρματος, ενώ η βιολογικώς σχετική δόση είναι πιθανώς αυτή που φθάνει στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας [92].

Έχει υποτεθεί ότι ο κίνδυνος για το μελάνωμα του δέρματος σχετίζεται με επεισόδια έντονης ηλιοέκθεσης στα συνήθως μη εκτεθειμένα μέρη του δέρματος. Αυτή η υπόθεση είχε σκοπό να ερμηνεύσει ορισμένα από επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου σε σχέση με την ανατομική εντόπιση[97]. Ωστόσο, ακόμη και στη μελέτη μας όπου βρήκαμε πως η ολική ηλιοέκθεση προδιαθέτει σε μελάνωμα, η συχνότητα εντόπισης μελανωμάτων στον κορμό ήταν το ίδιο συχνή σε άνδρες και γυναίκες (Πίνακας 7.1). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη θεωρία της μελανοκυτταρικής αστάθειας που προτάθηκε από την Green και η οποία διατείνεται πως ο κορμός έχει λιγότερο σταθερά μελανοκύτταρα ώστε η μεταλλαξιογένεση και ογκογένεση συμβαίνει πιο εύκολα [13]. Σε κάθε περίπτωση, πολλές μελέτες έχουν δείχνουν ότι σε περιοχές με υψηλά επίπεδα φυσικής ηλιοέκθεσης, όπου δεν υπάρχει σαφής διάκριση μεταξύ χρόνιας και διαλείπουσας ηλιοέκθεσης, τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν[92; 94; 145].

Στη μελέτη μας βρήκαμε θετική συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού ηλιακών εγκαυμάτων πριν από τα 18 έτη της ηλικίας και του μελανώματος του δέρματος παρόλο που δεν έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (Πίνακας 7.3). Τα αποτελέσματά μας είναι συγκρίσιμα με αυτά που αναφέρονται σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από την Ιταλία [72]. Οι ακτινικές υπερκερατώσεις είναι πιο συχνές στους άνδρες και σε άτομα ευαίσθητα στην ηλιακή ακτινοβολία τα οποία εκτίθενται στον ήλιο [66]. Σχετίζονται με την χρόνια ηλιοέκθεση αλλά και με το ιστορικό επώδυνων ηλιακών εγκαυμάτων πριν από την ενηλικίωση και είναι σημαντικοί δείκτες κινδύνου για το μελάνωμα αλλά και για το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος [125]. Η σχέση μεταξύ των ακτινικών υπερκερατώσεων και του μελανώματος παραμένει ακόμη και όταν το οζώδες και το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα μελετώνται ξεχωριστά από το LMM [124]. Στη μελέτη μας, οι

ακτινικές υπερκερατώσεις αποδείχθηκαν οι πιο σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος.

Οι ακτινικές εφηλίδες συχνά ακολουθούν ιστορικό παρατεταμένης ηλιοέκθεσης και είναι συχνότερες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Δεδομένα παρόμοια με τα δικά μας σχετικά με την παρουσία ακτινικών εφηλίδων έχουν αναφερθεί σε μελέτες ασθενών μαρτύρων από των Κεντρική αλλά και τη Νότια Ευρώπη [58; 72; 146]. Το χρώμα του τριχωτού της κεφαλής, το χρώμα των οφθαλμών και ο φωτότυπος του δέρματος αποτέλεσαν τα μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά και τους έμμεσους δείκτες της ηλιοευαισθησίας του δέρματος. Μεταξύ αυτών, το χρώμα του τριχωτού της κεφαλής και ο φωτότυπος του δέρματος αποδείχθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος. Τα ευρήματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μελετών ασθενών μαρτύρων επί συνόλου 3000 ασθενών και 4000 μαρτύρων, καθώς και με μια πρόσφατη μελέτη κοορτών από την Βόρεια Ευρώπη σε πληθυσμό άνω των εκατό χιλιάδων γυναικών [101; 111].

Ο ολικός αριθμός μελανοκυτταρικών σπύλων σώματος είναι κύριος παράγοντας κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος σε Καυκάσιους πληθυσμούς [72; 109; 113]. Ιστολογικά κατάλοιπα μελανοκυτταρικών σπύλων βρίσκονται στο 20-60% των μελανωμάτων ώστε οι μελανοκυτταρικοί σπύλοι θεωρούνται πρόδρομες βλάβες και παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος [56; 58]. Στη μελέτη μας βρήκαμε αρκετά ισχυρή σχέση μεταξύ των κοινών μελανοκυτταρικών σπύλων και του μελανώματος που είναι ποιοτικά συγκρίσιμη με αποτελέσματα από άλλους ερευνητές [58; 72]. Εντούτοις, το μέγεθος αυτού του συσχετισμού είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εξαιτίας των διαφορετικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την αρίθμηση των σπύλων και των μεθόδων επιλογής ασθενών και μαρτύρων στις διάφορες μελέτες. Γενικά, στη μελέτη μας εκτιμήθηκαν μικρότερα OR για την σχέση μελανοκυτταρικών σπύλων-μελανώματος από αυτά που αναφέρονται σε μελέτες σε Βορειοευρωπαϊκούς πληθυσμούς [58].

Παρομοίως με τους κοινούς μελανοκυτταρικούς σπύλους, η παρουσία άτυπων σπύλων αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος

[58]. Στην περίπτωση του οικογενούς μελανώματος, το μελάνωμα αναπτύσσεται επί ιστολογικά επιβεβαιωμένου δυσπλαστικού σπίλου, σε περισσότερο από το 80% των περιπτώσεων [147]. Σε περιπτώσεις σποραδικού μελανώματος, αρκετές μελέτες σε λευκούς πληθυσμούς βρήκαν ότι οι άτυποι σχετίζονται με το μελάνωμα του δέρματος με αντίστοιχο OR κυμαίνεται από 2.4 για τουλάχιστο ένα άτυπο σπίλο έως 32 για 10 ή περισσότερους άτυπους σπίλους [58; 71].

Στη μελέτη μας, η παρουσία τουλάχιστον ενός άτυπου σπίλου συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το μελάνωμα του δέρματος (OR 3.0, P=0.025) (Πίνακας 7.4). Για τους ίδιους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω για τους κοινούς σπίλους ήταν αρκετά δύσκολο να συγκρίνουμε τα αποτελέσματά μας με αποτελέσματα άλλων μελετών, ακόμα και αυτών που προέρχονται από Μεσογειακούς πληθυσμούς. Για παράδειγμα στη μελέτη των Landi και συν [138] ένας πολύ μικρότερος λόγος odds ratio για την ανάπτυξη μελανώματος εκτιμήθηκε για την παρουσία άτυπων σπίλων. Σε αυτή τη μελέτη όμως, η συχνότητα ανεύρεσης άτυπων σπίλων μεταξύ των μαρτύρων ήταν περίπου διπλάσια από τη δική μας και η μέση ηλικία των ασθενών περίπου 10 έτη μικρότερη.

Συμπερασματικά, στον σχετικά σκουρόχρωμο Κρητικό πληθυσμό, οι δείκτες χρόνιας ηλιοέκθεσης (ακτινικές κερατώσεις, ακτινικές εφηλίδες και ολική έκθεση στον ήλιο μετρούμενη σε εβδομάδες κατ'έτος) αποδείχθηκαν οι πιο σημαντικοί δείκτες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος ενώ σε μελέτες ανοικτόχρωμων πληθυσμών της Ευρώπης, Αμερικής και Αυστραλίας, οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι και η διαλείπουσα ηλιοέκθεση παίζουν τον κεντρικό ρόλο ως παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος.

# Κεφάλαιο 8

---

*Συγκριτική ανάλυση της επίπτωσης και των κλινικών χαρακτηριστικών του μελανώματος στην Κρήτη και τη Νότια Γερμανία (central Baden-Württemberg).*

## Περίληψη

Η συγκριτική ανάλυση των δεικτών επίπτωσης και των κλινικών χαρακτηριστικών του μελανώματος του δέρματος μεταξύ πληθυσμών διαφορετικών εθνικοτήτων οι οποίοι εκτίθενται σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι σημαντική για την διερεύνηση της αιτιολογίας του μελανώματος. Επίσης, μπορεί να συμβάλλει στο σχεδιασμό στρατηγικής για τον έλεγχο της νόσου και την σωστότερη κατανομή οικονομικών πόρων στο σύστημα υγείας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση των δεικτών επίπτωσης και των κλινικών χαρακτηριστικών του μελανώματος του δέρματος μεταξύ του πληθυσμού της Κρήτης και του κρατιδίου central Baden-Württemberg (CBW) της Νότιας Γερμανίας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς Κρητικής καταγωγής που καταγράφηκαν από τη μονάδα μελάνωματος του Πανεπιστημίου Κρήτης μεταξύ των ετών 1999-2002. Οι προτυπωμένοι κατά ηλικία (age-standardised) δείκτες επίπτωσης υπολογίστηκαν με τη μέθοδο της άμεσης προτύπωσης με βάση των ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό και τα στοιχεία της εθνικής στατιστικής υπηρεσίας για τον πληθυσμό της Κρήτης. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αντίστοιχα στοιχεία από το CBW όπως καταγράφηκαν από το Κεντρικό Αρχείο Καταγραφής του Κακοήθους Μελανώματος (Central Malignant Melanoma Registry) την ίδια χρονική περίοδο.

Η μέση ετήσια επίπτωση του μελάνωματος στην Κρήτη κατά τη διάρκεια των ετών 1999-2002 ήταν 4.01 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη για τους άνδρες και 4.05 για τις γυναίκες ενώ στη Νότια Γερμανία η επίπτωση του μελανώματος ανήλθε στις 10.6 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη για τους άνδρες και 11.1 για τις γυναίκες. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά του μελανώματος μεταξύ των δύο πληθυσμών. Στην Κρήτη οι ασθενείς διεγνώσθησαν συχνότερα με



όγκους μεγαλύτερου πάχους σε σχέση με την Νότια Γερμανία (διάμεση τιμή Breslow 1.4mm έναντι 0.7mm στο CBW). Αντιστοίχως, η αναλογία των μελανωμάτων οζώδους τύπου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην Κρήτη (29%) σε σύγκριση με τη Νότια Γερμανία (11%). Συμπερασματικά, η επίπτωση του μελανώματος στη Νότια Γερμανία είναι αρκετά υψηλότερη σε σχέση με την Κρήτη. Εντούτοις, οι ασθενείς με μελάνωμα στη Κρήτη διαγιγνώσκονται σε σημαντικά πιο προχωρημένο στάδιο σε σύγκριση με τη Νότια Γερμανία εύρημα που καθιστά απαραίτητο το σχεδιασμό στρατηγικών με στόχο την πρώιμη διάγνωση του μελανώματος στον Κρητικό πληθυσμό.

## Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος αυξήθηκε σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, ιδιαιτέρως μεταξύ των Καυκάσιων πληθυσμών [126]. Η αύξηση της επίπτωσης παρατηρήθηκε αρχικά στη Σκανδιναβία όπου η επίπτωση του μελανώματος ανήλθε στις 15 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπους-έτη και, ακολούθως στη Δυτική, ανατολική και Νότια Ευρώπη [40]. Παρόμοιες τάσεις αναφέρθηκαν και στην Ιταλία, Ισπανία και την πρώην Γιουγκοσλαβία με περίπου 5 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπους-έτη αν και οι μεσογειακοί πληθυσμοί θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος του δέρματος [126; 148]. Έτσι στην Ευρώπη παρατηρείται κλιμάκωση των δεικτών επίπτωσης του μελανώματος με τις χαμηλότερες τιμές στο νότο και τις υψηλότερες στο Βορρά [149; 150]. Αυτό το φαινόμενο αποδίδεται κυρίως στον σχετικά σκουρόχρωμο φαινότυπο των νοτιοευρωπαϊκών πληθυσμών ο οποίος προσφέρει προστασία έναντι της υπερϊώδους ακτινοβολίας καθώς και σε διαφορές στην ηλιοέκθεση (περισσότερο χρόνια παρά διαλείπουσα στη Νότια Ευρώπη). Η συγκριτική ανάλυση των δεικτών επίπτωσης του μελανώματος μεταξύ πληθυσμών διαφορετικής εθνικότητας θα μπορούσε να συμβάλει στην κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου. Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται για πρώτη φορά μια συγκριτική ανάλυση της επίπτωσης και των κλινικών χαρακτηριστικών του μελάνωματος μεταξύ ενός Νοτιοευρωπαϊκού (Κρήτη) και ενός Κεντροευρωπαϊκού πληθυσμού (central Baden-Württemberg).

## Ασθενείς και μέθοδος

Η Κρήτη αποτελεί το νοτιότερο και μεγαλύτερο σε έκταση ελληνικό νησί, με σταθερό και ομοιογενή πληθυσμό 560,707 κατοίκων (απογραφή 2001). Η Κρήτη είναι μια γεωγραφική περιοχή σχετικώς απομονωμένη από την Ηπειρωτική Ελλάδα. Συνεπώς το πλείστο της παροχής υπηρεσιών υγείας παρέχεται από τα νοσοκομεία και τις κλινικές του νησιού. Στην Κρήτη προς το παρόν δεν υπάρχει υποχρεωτική καταγραφή των ασθενών με καρκίνο ούτε οργανωμένο κέντρο καταγραφής καρκίνου με ποιότητα και πληρότητα καταγραφής παρόμοια με αυτή των κέντρων που περιλαμβάνονται στο δίκτυο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για το λόγο αυτό τα δεδομένα για τους ασθενείς με μελάνωμα συνελέγησαν από τη Μονάδα μελανώματος του Πανεπιστημίου Κρήτης από όλα τα νοσοκομεία και τις κλινικές του νησιού βασιζόμενοι στις ιστολογικές αναφορές και στους φακέλους των ασθενών. Στη μελέτη περιλήφθηκαν μόνο ιστολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις μελανώματος του δέρματος.

Το Central Baden-Württemberg είναι ένα από τα κρατίδια της Νότιας Γερμανίας με πληθυσμό που ανέρχεται στις 923,000 κατοίκους σύμφωνα με την απογραφή του 2003 από την κρατική στατιστική υπηρεσία (Statistic Landesamt). Μόνο ο ιθαγενής πληθυσμός συμπεριλήφθηκε στη μελέτη. Κατά συνέπεια δεν υπήρχε σημαντική φυλετική ανομοιογένεια στο δείγμα μας. Το πλείστο του πληθυσμού του Central Baden-Württemberg απασχολείται στη βιομηχανία και ένα σημαντικό μέρος στη γεωργία. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μας προέρχονται από το Κεντρικό Αρχείο Καταγραφής του Κακοήθους Μελανώματος (Central Malignant Melanoma Registry-CMMR) της Γερμανικής Δερματολογικής Εταιρίας. Το CMMR βασίζεται επί τω πλείστω στην καταγραφή νοσοκομειακών ασθενών. Στη Γερμανία οι περισσότεροι ασθενείς με μελάνωμα παραπέμπονται στα νοσοκομεία για ειδική θεραπεία και η παρακολούθησή τους γίνεται συνήθως από νοσοκομειακούς γιατρούς σε συνεργασία ιδιώτες δερματολόγους. Η συμμετοχή των ιδιωτών δερματολόγων στην καταγραφή του μελανώματος ελέγχεται τακτικά από το CMMR. Οι ιδιώτες δερματολόγοι καλούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα να συμπληρώσουν ειδικές φόρμες στις οποίες αναφέρουν τους ασθενείς με μελάνωμα τους οποίους δεν παρέπεμψαν στο νοσοκομείο για

περεταίρω αντιμετώπιση. Κατά την περίοδο 1999-2002 η συμμετοχή των ιδιωτών δερματολόγων στην καταγραφή του διηθητικού μελανώματος του δέρματος προσέγγισε το 95%.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 529 συνολικά ασθενείς Κρητικής και Γερμανικής καταγωγής που διεγνώσθησαν με διηθητικό μελάνωμα του δέρματος (επίπεδο διήθησης κατά Clark  $\geq$  II) μεταξύ των ετών 1999-2002. Για κάθε ασθενή καταγράφηκε το φύλο, η ηλικία, ο τόπος γέννησης και διαμονής, το πάχος του όγκου κατά Breslow και το επίπεδο διήθησης κατά Clark, ο ιστολογικός τύπος του μελανώματος και η ανατομική του εντόπιση καθώς και το στάδιο σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ταξινόμηση του μελανώματος από την Αμερικανική Επιτροπή για τη Σταδιοποίηση του Καρκίνου. Το πάχος του όγκου αναλύθηκε σε τέσσερις υποομάδες (<1mm, 1.01-2.00, 2.01-4.00, >4mm) και η ηλικία κατηγοριοποιήθηκε σε 7 υποομάδες (<31, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, >80 έτη). Οι ιστοπαθολογικές αναφορές όλων των περιπτώσεων ανασκοπήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Για το υπολογισμό των δεικτών επίπτωσης (age-standardized incidence rates) χρησιμοποιήθηκαν οι ηλικιακές κατανομές του πληθυσμού σύμφωνα με την απογραφή του 2001 για την Ελλάδα και του 2003 για το Central Baden-Württemberg. Οι προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης (age standardized rates, ASR) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο της άμεσης προτύπωσης. Η σύγκριση των κατανομών διαφόρων μεταβλητών μεταξύ των δύο πληθυσμών έγινε με τη δοκιμασία  $\chi^2$ . Για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών η χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t. Όλες οι τιμές P υπολογίστηκαν ήταν αμφίπλευρες και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% ( $P < 0.05$ ). Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS version 11.5. (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, U.S.A.).

## Αποτελέσματα

Κατά την περίοδο της μελέτης (Ιανουάριος 1999-Δεκέμβριος 2002) διεγνώσθησαν 97 διηθητικά μελανώματα του δέρματος στην Κρήτη και στο 432 στο Central Baden-Württemberg. Καταγράφηκαν 203 και 49 άνδρες και 229 και 48 γυναίκες Γερμανικής και Κρητικής καταγωγής αντιστοίχως (Πίνακας 8.2). Ο λόγος άρρηνες:θήλειες ήταν περίπου 1 και η κατανομή του φύλου και της ηλικίας δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο πληθυσμών (Πίνακας 8.1, 8.2). Εβδομήντα τρία επί τοις εκατό

των ασθενών Γερμανικής καταγωγής και 38% Κρητικών ασθενών διεγνώσθησαν σε στάδιο I ( $P < 0.001$ ). Αντιστρόφως, 1.7% των Γερμανών ασθενών και 18.6% των Κρητικών ήταν σταδίου IV τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης.

Η διάμεση τιμή του πάχους κατά Breslow ήταν 0.7mm για το Central Baden-Württemberg και 1.4mm για την Κρήτη ( $P < 0.001$ ). Η πλειοψηφία των μελανωμάτων στο Central Baden-Württemberg (62.4%) ήταν πάχους  $\leq 1$ mm και μόλις 4.5% είχαν πάχος  $> 4$ mm. Στην Κρήτη τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 37.2% και 16.3% ( $P < 0.001$ ). Σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών παρατηρήθηκαν επίσης σχετικά με το επίπεδο διήθησης κατά Clark (Πίνακας 8.1). Ιστολογικά επιβεβαιωμένη εξέλιξη ανευρέθη συχνότερα στους Κρήτες ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς από το Central Baden-Württemberg (40% έναντι 12%, αντιστοίχως,  $P < 0.01$ ). Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος μελανώματος και στους δύο πληθυσμούς ήταν το επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα (SSM) του οποίου όμως η αναλογία ήταν σημαντικά υψηλότερη στο Γερμανικό πληθυσμό (65% έναντι 43%, αντιστοίχως,  $P < 0.01$ ). Αντιθέτως, η αναλογία του οζώδους μελανώματος στην Κρήτη ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με το CBW (28.9% έναντι 11.1% αντιστοίχως,  $P < 0.01$ ), ενώ το ποσοστό των μελανωμάτων επί κακοήθους φακής δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο πληθυσμών (9.3% έναντι 8.8% για τους Κρήτες και Γερμανούς ασθενείς αντιστοίχως,  $P < 0.05$ ). Η αναλογία του μελανώματος των άκρων ήταν σχεδόν δυο φορές υψηλότερη στην Κρήτη σε σύγκριση με το Central Baden-Württemberg (6.2% έναντι 2.5%,  $P < 0.01$ ). Η ανατομική εντόπιση του μελανώματος δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο πληθυσμών. Τα 2/3 των όγκων εντοπιζόταν στον κορμό και το κατώτερο μέλος και στους δύο πληθυσμούς. Η επίπτωση του μελανώματος σε άνδρες και γυναίκες στην Κρήτη κατά την περίοδο 1999-2002 ήταν σχεδόν τρεις φορές χαμηλότερη της επίπτωσης του μελανώματος στο CBW (Πίνακας 8.3).

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας βασίστηκαν σε δύο σχετικά μικρά πληθυσμιακά δείγματα ασθενών με μελάνωμα που διεγνώσθησαν στην Κρήτη και στη Νότια Γερμανία (Central Baden-Württemberg) μεταξύ των ετών 1999-2002. Επιλέχθηκε μια σχετικά μικρή γεωγραφική περιοχή που

καλύπτεται από το Κεντρικό Αρχείο Μελανώματος της Γερμανίας με σκοπό να συγκριθούν δύο ομοιογενείς πληθυσμοί παρομοίου μεγέθους. Στην Ελλάδα, προς το παρόν δεν έχουν δημοσιευτεί δείκτες επίπτωσης μελανώματος λόγω έλλειψης κέντρων καταγραφής καρκίνου. Ωστόσο, υπάρχουν εκτιμώμενοι δείκτες επίπτωσης της τάξης του 2.3 και 2.8 ανά 100000 και έτος για άνδρες και γυναίκες αντιστοίχως οι οποίοι βασίζονται σε εμπειρική συσχέτιση μεταξύ επίπτωσης και θνησιμότητας. Οι προτυπωμένοι δείκτες επίπτωσης για το μελάνωμα που υπολογίστηκαν σε αυτή τη μελέτη είναι σχεδόν διπλάσιοι από τους εκτιμώμενους αλλά συγκρίσιμοι με δείκτες επίπτωσης μελανώματος άλλων μεσογειακών χωρών. Από την άλλη, οι δείκτες επίπτωσης που υπολογίστηκαν για τον πληθυσμό του CBW είναι παρόμοιοι με τους δείκτες που αναφέρονται από το κέντρο καταγραφής καρκίνου στο Saarland το οποίο περιλαμβάνεται στο πρόγραμμα “Cancer Incidence in Five Continents” της UICC. Το ενδεχόμενο υποεκτίμησης των δεικτών επίπτωσης του μελανώματος στην Κρήτη στην παρούσα μελέτη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Είναι δυνατό ορισμένοι ασθενείς με μελάνωμα να διεγνώσθησαν και να θεραπεύτηκαν εκτός Κρήτης χωρίς κανένα ιατρικό φάκελο στο νησί. Αν και θεωρούμε ότι ο αριθμός τέτοιων ασθενών δεν είναι μεγάλος, κάτι τέτοιο θα είχε ως αποτέλεσμα την υποεκτίμηση των δεικτών επίπτωσης.

Η παρούσα αποτελεί την πρώτη συγκριτική μελέτη επίπτωσης και κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ δύο πληθυσμών διαφορετικού γεωγραφικού πλάτους στην Ευρώπη. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει την αντίστροφη σχέση μεταξύ γεωγραφικού πλάτους και επίπτωσης μελανώματος στην Ευρώπη, με σημαντικά υψηλότερους δείκτες επίπτωσης στην Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη σε σχέση με τη Νότια Ευρώπη. Αντιθέτως, στην Αμερική και στην Αυστραλία, ο κίνδυνος μελανώματος αυξάνεται όσο πλησιάζει κανείς στον Ισημερινό. Άτομα με σκούρο χρώμα δέρματος παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη μελανώματος και μεταξύ των Καυκάσιων πληθυσμών της Ευρώπης παρατηρούνται σημαντικές διαφορές σε σχέση με το φωτότυπο του δέρματος. Επιπροσθέτως, οι κεντροευρωπαϊκοί πληθυσμοί έχουν υποστεί περισσότερο διαλείπουσα ηλιοέκθεση λόγω των συνηθειών διαβίωσης και των μακρών διακοπών σε ηλιόλουστα μέρη κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού [84; 92]. Αν η διαλείπουσα ηλιοέκθεση διαδραμάτιζε σημαντικό ρόλο στις παρατηρούμενες διαφορές στην επίπτωση μεταξύ Κρήτης και CBW, θα περίμενε κανείς στο CBW

υψηλότερη αναλογία των μελανωμάτων στις ανατομικές περιοχές που θεωρείται ότι εκτίθενται διαλειπόντως στον ήλιο (πχ. κορμός). Τέτοιες διαφορές δεν παρατηρήθηκαν. Επιπλέον, η αναλογία του μελανώματος επί κακοήθους φακής (lentigo maligna melanoma) το οποίο είναι γνωστό ότι σχετίζεται με χρόνια έκθεση στον ήλιο, δε διέφερε μεταξύ των δύο πληθυσμών. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι και στην Κεντρική Ευρώπη υπάρχει χρόνια, έντονη ηλιοέκθεση λόγω επαγγέλματος, είτε λόγω μακρών διακοπών σε μέρη με έντονη ηλιοφάνεια κυρίως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Παρατηρήσαμε ότι τα πρώιμα μελανώματα οποία έχουν καλύτερη πρόγνωση και μεγάλη πιθανότητα ίασης ήταν πολύ πιο συχνά στο CBW από ότι στην Κρήτη. Πιθανώς αυτό είναι αποτέλεσμα της πρώιμης ανίχνευσης του μελανώματος στο Γερμανικό πληθυσμό. Καθώς οι δερματολόγοι στην Κρήτη δεν εκτελούν χειρουργικές αφαιρέσεις μελαγχρωματικών βλαβών στα ιδιωτικά ιατρεία η πιθανότητα σφάλματος επιλογής (selection bias) λόγω του ότι ορισμένοι ασθενείς θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν εξολοκλήρου σε ιδιωτικά ιατρεία δεν είναι πιθανή. Επιπροσθέτως, οι ιστολογικές εξετάσεις γίνονται μόνο στα ιστολογικά εργαστήρια των νοσοκομείων του νησιού τα οποία προσέφεραν τα δεδομένα τους στη μελέτη. Στο CBW σχεδόν τα δύο τρίτα των μελανωμάτων διαγιγνώσκονται με βάθος κατά Breslow μικρότερο από 1mm, ενώ στην Κρήτη αυτοί οι όγκοι αποτελούν μόνο το ένα τρίτο του συνόλου. Αντιστρόφως, η αναλογία όγκων πάχους >4mm στην Κρήτη ήταν τετραπλάσια στην Κρήτη σε σύγκριση με το CBW και η παρουσία ιστολογικής εξέλιξης του όγκου, η οποία είναι σημαντικός αρνητικός προγνωστικός για το μελάνωμα του δέρματος ανευρέθη συχνότερα στην Κρήτη [11; 22; 23; 151; 152]. Η διαφορά στο στάδιο μελανώματος μεταξύ των πληθυσμών Κρήτης και CBW αντανακλάται και στην κατανομή των διαφόρων ιστολογικών τύπων του μελανώματος. Έτσι, στο CBW το ποσοστό των επιπολής εξαπλούμενων μελανωμάτων (SSM) ήταν σημαντικά υψηλότερο, ενώ το ποσοστό των μελανωμάτων οζώδους τύπου σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με τον Κρητικό πληθυσμό [153-155]. Η συχνότητα των μελανωμάτων οζώδους αλλά και το διάμεσο πάχος του μελανώματος στην Κρήτη προσεγγίζουν εκείνα του Γερμανικού πληθυσμού κατά την περίοδο 1981-1985. Προσφάτως δημοσιευμένα δεδομένα από την Σκωτσέζικη Ομάδα Μελανώματος (Scottish Melanoma Group)

δείχνουν ότι η επίπτωση των μελανωμάτων μεγάλου πάχους, τα οποία ήταν επί τω πλείστω οζώδους τύπου, παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι ετών ενώ η ολική επίπτωση του μελανώματος αυξήθηκε σημαντικά. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι είναι πιθανό αυτοί οι όγκοι να συμπεριφέρονται διαφορετικά από ότι οι λοιποί τύποι μελανώματος [156]. Τα οζώδη μελανώματα σχετίζονται με χαμηλή επίπτωση μεταλλαγών στο BRAF και N-ras πρωτοογκογονίδιο (κωδικόνιο 61) σε ορισμένες περιοχές της Ευρώπης, μεταξύ των οποίων η Κρήτη είναι υποψήφια [157; 158]. Αυτή η εξήγηση θα μπορούσε να υποστηριχθεί από δεδομένα βασικής μοριακής βιολογίας τα οποία αποτελούν το στόχο των μελλοντικών μας ερευνών. Στον Κρητικό πληθυσμό, η πιθανότητα λαθεμένης ταξινόμησης των ιστογενετικών τύπων του μελανώματος δεν είναι πιθανή διότι σχεδόν όλα τα μελανώματα στην Κρήτη εξετάστηκαν από τους ίδιους έμπειρους παθολογοανατόμους, οι οποίοι χρησιμοποίησαν τα ίδια διαγνωστικά κριτήρια, δηλαδή μονοφασική ή αμιγώς κάθετη ανάπτυξη του όγκου η οποία ενίοτε περιλαμβάνει ενδοεπιδερμική ανάπτυξη η οποία όμως δεν επεκτείνεται περισσότερο από τρεις ακρολοφίες από τον όγκο [5; 159].

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν διαφορές στην ενημέρωση του γενικού πληθυσμού όσον αφορά τις μελαγχρωματικές βλάβες του δέρματος. Στη Γερμανία, το μελάνωμα του δέρματος αντιμετωπίζεται ως σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας και το επίπεδο ενημέρωσης του πληθυσμού βελτιώνεται συνεχώς χάρη στις πολυάριθμες ενημερωτικές εκστρατείες σχετικά με τις ύποπτες μελαγχρωματικές βλάβες του δέρματος και τις μεθόδους ηλιοπροστασίας [160]. Αντιθέτως στην Κρήτη η συχνότητα αυτοεξέτασης του δέρματος και ανίχνευσης ύποπτων δερματικών βλαβών είναι πολύ χαμηλή και οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζονται με προχωρημένους, συμπτωματικούς όγκους. Στην Κρήτη είναι αναγκαία η οργάνωση ενημερωτικών δραστηριοτήτων με στόχο την αναβάθμιση του επιπέδου ενημέρωσης του κοινού αλλά και των λειτουργιών της υγείας.

Εν κατακλείδι, στην παρούσα μελέτη οι δείκτες επίπτωσης του μελανώματος στον Κρητικό πληθυσμό βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότεροι σε σχέση με τον πληθυσμό του CBW της Νότιας Γερμανίας. Εντούτοις, οι ασθενείς με μελάνωμα στο CBW διαγιγνώσκονται σε πρωιμότερο στάδιο

σε σχέση με τους ασθενείς της Κρήτης. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναδεικνύουν την ανάγκη ενημέρωσης του Κρητικού πληθυσμού σχετικά με τις ύποπτες μελαχρωματικές βλάβες του δέρματος και τη χρησιμότητα της ηλιοπροστασίας.



# Πίνακες

Πίνακας 2.1. Ταξινόμηση μελανώματος κατά TNM [11].

<b>T ταξινόμηση</b>	<b>Πάχος όγκου</b>	<b>Εξέγκωση</b>
<b>T1</b>	<b>≤ 1.0mm</b>	a: χωρίς εξέγκωση και επίπεδο II/III b: με εξέγκωση ή επίπεδο IV/V
<b>T2</b>	<b>1.01-2.0mm</b>	a: χωρίς εξέγκωση και επίπεδο II/III b: με εξέγκωση ή επίπεδο IV/V
<b>T3</b>	<b>2.01-4.0mm</b>	a: χωρίς εξέγκωση και επίπεδο II/III b: με εξέγκωση ή επίπεδο IV/V
<b>T4</b>	<b>&gt; 4.0mm</b>	a: χωρίς εξέγκωση και επίπεδο II/III b: με εξέγκωση ή επίπεδο IV/V
<b>N ταξινόμηση</b>	<b>Αριθμός διηθημένων Λεμφαδένων</b>	<b>Λεμφαδενική μεταστατική μάζα</b>
<b>N1</b>	1 λεμφαδένας	a: μικρομεταστάση <sup>α</sup> b: μακρομετάσταση <sup>β</sup>
<b>N2</b>	2-3 λεμφαδένες	a: μικρομεταστάση <sup>α</sup> b: μακρομετάσταση <sup>β</sup> c: δορυφόρες μετά ή καθ' οδόν μετά χωρίς διηθημένους λεμφαδένες
<b>N3</b>	≥4 διηθημένοι λεμφαδένες ή μπλοκ λεμφαδένων ή δορυφόρες ή καθ' οδόν μετά με διηθημένους λεμφαδένες	
<b>M ταξινόμηση</b>	<b>Ανατομική περιοχή</b>	<b>LDH ορού</b>
<b>M1a</b>	απομακρυσμένες στο δέρμα, SQ ή λεμφαδενικές μεταστάσεις	Φυσιολογική
<b>M1b</b>	Μετά στον πνεύμονα	Φυσιολογική
<b>M1c</b>	Κάθε άλλη σπλαγχνική μετασταση Κάθε απομακρυσμένη μετάσταση	Φυσιολογική Αυξημένη

<sup>α</sup> Οι μικρομεταστάσεις διαγιγνώσκονται μετά από εκτομή του λεμφαδένα φρουρού η επιχώρια λεμφαδενεκτομή

<sup>β</sup> Οι μακρομεταστάσεις ορίζονται ως κλινικώς ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις που επιβεβαιώνονται με θεραπευτική λεμφαδενεκτομή ή όταν η λεμφαδενική μετάσταση αναδεικνύσει αδρή επέκταση πέρα από την λεμφαδενική κάψα.

Πίνακας 2.2. Παθολογοανατομική σταδιοποίηση του μελανώματος [11].

Παθ/αν Στάδιο <sup>1</sup>	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0
IIIB	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a/b	N1a N2a N1b N2b N2c	M0
IIIC	T1-4b T1-4b Κάθε T	N1b N2b N3	M0
IV	Κάθε T	Κάθε N	pM1

<sup>1</sup>Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση περιλαμβάνει την μικροσταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου και παθολογοανατομική εκτίμηση των επιχώριων λεμφαδένων μετά από ολική ή μερική λεμφαδενεκτομή. Τα παθολογοανατομικά στάδια 0 και IA εξαιρούνται διότι δεν απαιτούν παθολογοανατομική εκτίμηση των λεμφαδένων.

Πίνακας 2.3. Κλινική σταδιοποίηση του μελανώματος.

Κλινικό Στάδιο <sup>1</sup>	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Κάθε T	N1-N3	M0
IV	Κάθε T	Κάθε N	M1

<sup>1</sup>Η κλινική σταδιοποίηση περιλαμβάνει μικροσταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου και κλινική/ακτινολογική εκτίμηση για μεταστάσεις. Κατά σύμβαση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από την πλήρη εκτομή του όγκου και ύστερα από την κλινική εκτίμηση για επιχώριες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Πίνακας 3.1. Ταξινόμηση των μελανοκυτταρικών σπύλων.

<b>Επιδερμικής προέλευσης</b>
A. Οι 3 βασικοί τύποι
1. Επιδερμικός (συνδεσμικός) – junctional
2. Χοριακός (intra-dermal)
3. Μικτός (compound)
B. Οι 3 ιδιαίτεροι σπύλοι
1. Ατρακτοκυτταρικός και επιθηλιοειδής (spindle/epithelioid cell)
2. Σπίλος με κύτταρα σαν μπαλόνια (balloon cell)
3. Σπίλος με φωτοστέφανο (halo) ή σπύλος Sutton
<b>Χοριακής προέλευσης</b>
A. Μογγολιανό στίγμα (Mongolian spot)
B. Σπίλος Ota
Γ. Σπίλος Ito
Δ. Κυανός και κυτταρικός κυανός (blue- cellular blue)
<b>Μικτής χοριακής/επιδερμικής προέλευσης</b>
A. Συνδυασμένος (combined)
B. Συγγενής (congenital)
<b>Πρόδρομοι του μελανώματος</b>
A. Συγγενής
B. Δυσπλαστικός (dysplastic)

Πίνακας 5.1. Μελέτες σχετικά με την σχέση του αριθμού μελανοκυτταρικών σπύλων και μελανώματος στην ίδια ανατομική περιοχή [58].

Χαρακτηριστικά μελέτης	Αριθμός σπύλων	OR/RR (95%CI) <sup>‡</sup>	Σχόλια
Δυτική Αυστραλία	0	1.0	Ψηλαφητοί σπίλοι άνω μελών
511 ασθενείς	1-4	2.0 (1.5-2.7)	
511 μάρτυρες*	5-9	4.1 (2.3-7.3)	
18-80 ετών	≥10	10.4 (4.4-14.5)	
Νοτιγχαμ, Η.Β.	0	1	Ψηλαφητοί σπίλοι Βραχίωνων
83 ασθενείς	1-2	1.8 (0.8-4.1)	
83 μάρτυρες*, 18-82 ετών	≥3	17 (6.6-43.8)	
Queensland, Αυστραλία	0	1	Μη σταθμισμένο OR Σπίλοι ≥2χιλ αρ. βραχίονα
236 ασθενείς	2-4	16	
236 μάρτυρες*	5-10	14.6	
14-86 ετών	>10	20.1	
Δανία	0	1.0	Ψηλαφητοί σπίλοι άνω μελών
474 ασθενείς	1	1.4 (1.0-2.0)	
926 μάρτυρες*	2-4	2.2 (1.6-3.1)	
20-79 ετών	≥5	5.1 (3.3-7.9)	

<sup>‡</sup> OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR ή το RR.

\*Μάρτυρες ταιριασμένοι με τους ασθενείς κατά φύλο, ηλικία.

Πίνακας 5.2. Μελέτες ασθενών μαρτύρων που αποδεικνύουν την επιδημιολογική σχέση αριθμού μελανοκυτταρικών σπύλων και μελανώματος.

Χαρακτηριστικά μελέτης	Αριθμός σπύλων	OR/RR (95%CI) <sup>‡</sup>
Σκωτία	0	1.0
296 ασθενείς	1-9	0.8 (0.3-1.9)
145 μάρτυρες*	10-24	6.7 (2.6-17.4)
13-86 ετών	25-49	10.7 (4.1-28.3)
Σπίλοι ≥2χιλ	≥50	53.9 (18.3-159)
Καλιφόρνια	0-10	1.0
121 ασθενείς	11-25	1.6 (0.5-4.9)
139 μάρτυρες*	26-50	4.4 (1.4-14)
20-74 ετών	51-100	5.4 (1.6-18)
	>100	9.8 (2.5-39)
ΝΑ Γαλλία	0-10	1.00
207 ασθενείς,	11-20	1.2 (0.4-3.4)
295 μάρτυρες*	21-40	3.8 (1.5-10)
Σπίλοι κάθε μεγέθους	41-80	3.5 (1.3-9.0)
	81-120	4.1 (1.3-13)
	>120	16 (4.3-61)
Σουηδία	1-74	1.0
121 ασθενείς	75-149	1.2 (0.7-2.2)
378 μάρτυρες*	≥150	2.6 (1.1-6.1)
30-50 έτη, σπίλοι ≥2χιλ		
Πενσυλβάνια, ΗΠΑ	<25	1.0
105 ασθενείς	≥25	6.5
181 μάρτυρες*, σπίλοι ≥2χιλ		
Γερμανία	0-10	1.0
513 ασθενείς	11-50	1.7 (1.3-2.4)
498 μάρτυρες*, σπίλοι ≥2χιλ	51-100	3.7 (2.1-6.5)
Μέση ηλικία 55,7 έτη,	>100	7.6 (3.5-16)
Φλωρεντία	<10	1.0
106 ασθενείς	10-30	3.0 (1.3-6.8)
109 μάρτυρες*	>30	10 (3.1-23)
20-70 ετών, σπίλοι ≥2χιλ		
Ηνωμένο Βασίλειο	0-4	1.0
426 ασθενείς	5-9	1.0 (0.5-1.9)
416 μάρτυρες*	10-24	1.3 (0.7-2.3)
16-75 ετών,	25-49	2.8 (1.5-5.1)
Σπίλοι ≥2χιλ	50-99	4.2 (2.2-7.9)
	≥100	9.1 (4.4-18)
Νέα Ν. Ουαλλία, Αυστραλία	0-9	1.0
244 ασθενείς	10-24	1.7 (1.1-2.9)
276 μάρτυρες†	25-49	2.9 (1.6-5.4)
15-84 ετών,	50-99	4.3 (2.2-8.1)
Σπίλοι ≥2χιλ	≥100	12 (5.7-25)
Καλιφόρνια/Πενσυλβάνια	0-24	1.0
716 ασθενείς	25-49	2.4
1014 μάρτυρες‡	50-99	4.5
20-79 ετών, Σπίλοι ≥2χιλ	≥100	8.5
Νότια Ισπανία	1-10	1.0
116 ασθενείς, Σπίλοι ≥2χιλ	11-25	1.0
116 μάρτυρες*	26-50	1.2
Μέση ηλικία 50.4 έτη	>50	6.9
Ηνωμένο Βασίλειο	0-4	1.0
117 ασθενείς	5-9	1.1 (0.4-3.1)
163 μάρτυρες*	10-24	1.5 (0.6-3.7)
16-80 έτη	25-49	2.9 (1.0-7.6)
Σπίλοι ≥2χιλ	50-99	10 (3.8-27)
	≥100	16.5 (4.5-60)
Ιταλία	0-5	1.0
542 ασθενείς	6-15	1.7 (1.2-2.2)
538 μάρτυρες*	16-30	2.2 (1.5-3.2)
Διάμεση ηλικία 54 έτη	31-45	2.8 (1.7-4.8)
Σπίλοι ≥2χιλ	≥46	9.5 (5.4-17)

<sup>‡</sup> OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR ή το RR.

\* Μάρτυρες ταιριασμένοι με τους ασθενείς κατά φύλο, ηλικία.

† Μάρτυρες ταιριασμένοι με τους ασθενείς κατά φύλο, ηλικία, φυλή και εθνικότητα.

‡ Μάρτυρες ταιριασμένοι με τους ασθενείς κατά φύλο, ηλικία, φυλή και τόπο διαμονής.

Πίνακας 5.3. Μελέτες ασθενών μαρτύρων που αποδεικνύουν την επιδημιολογική σχέση αριθμού άτυπων μελανοκυτταρικών σπύλων και μελανώματος [58].

Χαρακτηριστικά μελέτης	Αριθμός άτυπων σπύλων	OR/RR (95%CI) <sup>‡</sup>
Καλιφόρνια	0	1.0
121 ασθενείς	1-5	3.8 (1.7-8.3)
139 μάρτυρες*, 20-74 ετών	≥6	6.3 (1.9-21)
ΝΑ Γαλλία	0	1.0
207 ασθενείς,	1	1.05 (0.5-2.3)
295 μάρτυρες*	≥2	2.7 (1.2-6.4)
Σουηδία	0	1.0
121 ασθενείς	1-2	2.5 (1.3-4.5)
378 μάρτυρες*, 30-50 έτη	≥3	5.6 (2.5-12)
Πενσυλβάνια, ΗΠΑ	0	1.0
105 ασθενείς, 181 μάρτυρες*	≥1	8.8
Γερμανία	0	1.0
513 ασθενείς, 498 μάρτυρες*	1-4	1.6 (1.1-2.3)
Μέση ηλικία 55.7 έτη,	≥5	6.1 (2.3-16)
Φλωρεντία	0	1.0
106 ασθενείς	≥1	2.4 (0.5-11)
109 μάρτυρες*, 20-70 ετών		
Ηνωμένο Βασίλειο	0	1.0
426 ασθενείς	1	3.5 (1.9-6.6)
416 μάρτυρες*	2-3	5.4 (2.3-12)
16-75 ετών	≥4	23 (7-89)
Ν. Ουαλλία, Αυστραλία	0	1.0
244 ασθενείς	1-2	1.6 (1.0-2.6)
276 μάρτυρες†,	3-4	3.7 (1.4-9.5)
15-84 ετών	≥5	9.0 (3.5-24)
Καλιφόρνια/Πενσυλβάνια	0	1.0
716 ασθενείς	1	3.8
1014 μάρτυρες‡	2-4	11
20-79 ετών	5-9	8.6
	≥10	32
Ηνωμένο Βασίλειο	0	1.0
117 ασθενείς	1	3.0 (1.1-8.2)
163 μάρτυρες*	2	1.4 (0.4-5.9)
16-80 έτη	≥3	51 (6.5-408)

<sup>‡</sup> OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR ή το RR.

\* Μάρτυρες ταιριασμένοι με τους ασθενείς κατά φύλο, ηλικία.

† Μάρτυρες ταιριασμένοι με τους ασθενείς κατά φύλο, ηλικία, φυλή και εθνικότητα.

‡ Μάρτυρες ταιριασμένοι με τους ασθενείς κατά φύλο, ηλικία, φυλή και τόπο διαμονής.

Πίνακας 5.4. Ορισμοί του συνδρόμου άτυπων σπύλων που χρησιμοποιήθηκαν σε διαφορετικές μελέτες [58].

<p><b>Σύνδρομο Δυσπλαστικών σπύλων</b>          Τύπος A: σποραδικός δυσπλαστικός σπίλος χωρίς μελάνωμα          Τύπος B: οικογενείς δυσπλαστικοί σπίλοι χωρίς μελάνωμα          Τύπος C: σποραδικοί δυσπλαστικοί σπίλοι με μελάνωμα          Τύπος D-1: οικογενείς δυσπλαστικοί σπίλοι με ένα άτομο με μελάνωμα στην οικογένεια          Τύπος D-2: οικογενείς δυσπλαστικοί σπίλοι με &gt;2 μέλη οικογένειας με μελάνωμα</p>
<p><b>Σύνδρομο άτυπων σπύλων (atypical mole syndrome)</b>          Πάνω από 100 κοινοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι και          Ευμεγέθεις μελανοκυτταρικοί σπίλοι (&gt;8mm σε διάμετρο) και          Άτυποι σπίλοι</p>
<p><b>Σύστημα βαθμολόγησης του Συνδρόμου Άτυπων Σπύλων (τουλάχιστο 3 από τα κάτωθι)</b>          Δύο ή περισσότεροι άτυποι σπίλοι          &gt;100 μελανοκυτταρικοί σπίλοι (&gt;2mm)          ή &gt;50 σε άτομα &lt;20 ή &gt;50 έτη          Σπίλοι ανώμαλα κατανομημένοι (&gt;1 σε γλουτούς ή ράχη ποδός)          Σπίλοι προσθίου τριχωτού κεφαλής          &gt;1 μελαγχρωματικές βλάβες ίριδας          ≥ 50 άτυποι σπίλοι και ≥ 50 κοινοί σπίλοι</p>

Πίνακας 5.5. Αποτελέσματα μελετών ασθενών μαρτύρων για τη σχέση τύπου ηλιοέκθεσης και μελανώματος [92].

Τόπος	Αριθμός Ασθενών	Τύπος ηλιοέκθεσης		
		Διαλείπουσα OR 95%CI <sup>‡</sup>	Επαγγελματική OR 95%CI	Ολική OR 95%CI
ΗΠΑ	1091	1.7 (1.2-2.3)	2.5 (1.4-4.4)	1.1 (0.8-1.6)
Καναδά	595	1.7 (1.1-2.7)	0.9 (0.6-1.5)	1.2 (0.7-2.0)
Ισπανία	105	4.9 (2.2-10.9)	3.7 (1.7-7.5)	5.4 (2.4-12.0)
Δανία	474	1.8 (1.2-2.5)	0.7 (0.5-0.9)	-
Γερμανία	200	-	5.5 (1.2-25.3)	-
Σουηδία	523	1.8 (1.2-2.6)	0.6 (0.4-1.0)	
Βέλγιο/ Γαλλία/ Γερμανία	420	6.1 (1.8-20)	0.3 (0.1-0.9)	-
ΗΠΑ	452	0.8 (0.6-1.1)	0.8 (0.5-1.5)	-
ΗΠΑ	265	2.7 (1.6-4.5)	0.9 (0.6-1.3)	-
Ιταλία	256	2.3 (1.4-3.8)	-	-
Ιταλία	103	-	0.9 (0.5-1.7)	0.6 (0.4-1.0)

<sup>‡</sup> OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR ή το RR.

Πίνακας 5.6. Αποτελέσματα μελετών ασθενών μαρτύρων για τη σχέση ηλικιακού εγκαύματος σε διάφορες ηλικίες και μελανώματος [92].

Τόπος	Αριθμός Ασθενών	Κάθε ηλικία OR 95%CI <sup>‡</sup>	Εφηβεία OR 95%CI	Παιδική ηλικία OR 95%CI
ΗΒ	195	1.8 (0.9-3.7)	1.0 (0.6-2.0)	2.4 (0.8-7.3)
Σουηδία	376	1.9 (1.2-3.1)	1.6 (1.0-2.5)	1.6 (1.0-2.6)
ΗΠΑ	452	2.0 (1.1-3.8)	2.4 (1.6-3.5)	2.0 (1.4-2.9)
Δανία	474	3.0 (1.6-5.4)	2.4 (1.6-3.6)	3.7 (2.3-6.1)
ΗΠΑ	123	1.1 (0.6-2.3)	1.9 (1.1-3.4)	-
Ισπανία	105	2.4 (1.1-5.1)	-	-
ΗΠΑ	263	1.6 (1.0-2.3)	-	-
Αυστραλία	507	1.7 (1.0-2.9)	-	1.2 (0.6-2.3)
Ιταλία	254	1.5 (0.8-2.7)	-	6.5 (3.4-12)
Βέλγιο/ Γαλλία/ Γερμανία	420	1.9 (1.2-2.5)	-	1.5 (1.0-2.3)
Ιταλία	183	2.5 (0.7-8.9)	-	-

<sup>‡</sup> OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR ή το RR.

Πίνακας 5.7. Φωτότυποι δέρματος κατά Fitzpatrick.

Τύπος	Περιγραφή
I	Λευκό δέρμα (συνήθως κόκκινα μαλλιά) καίγεται πάντα * δεν μαυρίζει ποτέ.
II	Συνήθως καίγεται *, μαυρίζει ελάχιστα.
III	Καίγεται σπανίως, μαυρίζει πάντα.
IV	Δεν καίγεται ποτέ, σκούρο δέρμα.
V	Μαύρο δέρμα

\* Αναφέρεται σε έκθεση στον ήλιο διάρκειας 30 λεπτών στην αρχή του καλοκαιριού



Πίνακας 5.8. Αποτελέσματα μελετών ασθενών μαρτύρων για τη σχέση χρώματος δέρματος και ηλιοευαισθησίας με το μελάνωμα του δέρματος.

Περιοχή	Αριθμός Ασθενών	Χρώμα δέρματος – Ηλιοευαισθησία	OR 95%CI	Χαρακτηριστικά μελέτης
ΗΠΑ [97]	256	Αντίδραση σε οξεία έκθεση Βαθύ μαύρισμα Καθόλου μαύρισμα Αντίδραση σε χρόνια ηλιοέκθεση Βαθύ μαύρισμα Σοβαρό ηλιακό έγκαυμα	1.0 8.9 (3.8-21.1) 1.0 5.7 (2.6-12.6)	Τηλεφωνική συνέντευξη
Βραζιλία [161]	103	Φωτότυπος III&IV Φωτότυπος I&II	1.0 2.7 (1.3-5.6)	Εξέταση από εκπαιδευμένο εξεταστή
Ιταλία [138]	183	Χρώμα δέρματος Σκούρο/μέτριο Ανοικτό Μαυρίσμα παρατεταμένης έκθεσης Μεγάλη/μέτρια Χαμηλή Αντίδραση δέρματος σε 30' έκθεσης Μαύρισμα μόνο Σοβαρό έγκαυμα	1.0 4.1 (1.4-12.1) 1.0 2.4 (1.1-5.0) 1.0 1.4 (0.7-2.8)	Εξέταση από Δερματολόγο
Σουηδία / Νορβηγία [111]	106.379	Χρώμα μετά από έκθεση στην αρχή καλοκαιριού Καστανό Επώδυνο ερυθρό/φυσαλίδες Χρώμα δέρματος μετά επαν/νη έκθεση Βαθύ καστανό Ανοικτό/καθόλου μαυρισμένο	1.0 1.36 (0.9-2.1) <sup>†</sup> 1.0 1.6 (0.96-2.7) <sup>†</sup>	Προοπτική μελέτη κοορτών Γυναίκειος πληθυσμός Συμπλήρωση ταχυδρομικώς αποσταλέντος ερωτηματολογίου
ΗΠΑ [162]	452	30' έκθεση σε μεσημεριανό ήλιο Μαύρισμα χωρίς έγκαυμα Έγκαυμα χωρίς μαύρισμα	1.0 2.6 (1.6-4.1)	Γυναίκες 20-59 ετών Εκπαιδευμένοι εξεταστές
Ιταλία [136]	103	Χρώμα δέρματος Μελαμψό/μέτριο Ανοικτόχρωμο	1.0 2.17 (1.1-4.2)	Στάθμιση μόνο για αριθμό σπύλων

\* OR: Odds Ratio, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR.

<sup>†</sup> Εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR). Πρόκειται για προοπτική μελέτη κοορτών, σε γυναικείο πληθυσμό

Πίνακας 5.9. Αποτελέσματα μελετών ασθενών μαρτύρων για τη σχέση χρώματος τριχωτού κεφαλής με το μελάνωμα του δέρματος.

Περιοχή	Αριθμός Ασθενών	Χρώμα τριχωτού κεφαλής		
		Καστανό OR 95%CI *	Ξανθό OR 95%CI	Κόκκινο OR 95%CI
Καναδάς [163]	195	0.9 (0.6-1.6)	1.2 (0.7-2.2)	2.8 (1.5-5.0)
Δανία [164]	474	1.5 (1.2-1.9)	1.7 (1.0-2.9)	1.8 (1.2-2.8)
Βραζιλία [161]	103	-	1.4 (0.6-3.0)	
ΗΠΑ [115]	548	2.0 (1.3-3.0)**	2.5 (1.4-4.6)**	3.2 (1.8-5.2)**
Σουηδία / Νορβηγία [111]	102.710	1.16 (0.7-1.8) <sup>†</sup>	1.96 (1.2-3.0) <sup>†</sup>	4.0 (2.1-7.7) <sup>†</sup>
Αυστραλία [107]	244	0.8 (0.5-1.7)	1.1 (0.5-1.4)	1.1 (0.5-2.4)
Ιταλία [138]	183	1.5 (0.5-4.1)	1.6 (0.5-5.7)	-
Ιταλία [136]	103	0.9 (0.5-1.8)	1.0 (0.4-2.3)	0.4 (0.0-3.8)

\* OR: Odds Ratio, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR.

\*\* Αναφέρονται μόνο σε μελανώματα που εντοπίζονται στον κορμό.

<sup>†</sup> Εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR). Πρόκειται για προοπτική μελέτη κοορτών, σε γυναικείο πληθυσμό

Πίνακας 5.10. Αποτελέσματα μελετών ασθενών μαρτύρων για τη σχέση χρώματος οφθαλμών με το μελάνωμα του δέρματος.

Τόπος	Αριθμός ασθενών	Χρώμα Οφθαλμών	
		Πράσινο/γκρίζο/ξανθό OR 95%CI *	Γαλάζιο OR 95%CI
Καναδάς [163]	195	1.2 (0.7-2.1)	1.6 (0.9-2.8)
Βραζιλία [161]	103	1.1 (0.6-2.1)	
ΗΠΑ [115]	548	1.7 (1.1-2.5)**	1.8 (1.2-2.8)**
Σουηδία / Νορβηγία [111]	102.710	1.2 (0.7-2.0) <sup>†</sup>	1.3 (0.8-2.2) <sup>†</sup>
ΗΠΑ [162]	452	1.6 (0.8-3.0)	1.5 (0.8-3.0)
Αυστραλία [107]	244	1.2 (0.6-2.3)	1.2 (0.7-2.1)
Ιταλία [138]	183	1.8 (1.0-3.0)	2.4 (1.1-5.2)
Ιταλία [136]	103	1.3 (0.7-2.4)	1.5 (0.8-2.8)

\* OR: Odds Ratio, 95%CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95% για το OR.

<sup>†</sup> Εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR). Πρόκειται για προοπτική μελέτη κοορτών, σε γυναικείο πληθυσμό

\*\* Αναφέρονται μόνο σε μελανώματα που εντοπίζονται στον κορμό.

Πίνακας 6.1. Αδροί δείκτες επίπτωσης για το μελάνωμα του δέρματος στη Κρήτη κατά γεωγραφικό νομό.

Νομός	Πληθυσμός	Ανθρωπο-έτη	Αριθμός ασθενών	Αδρός δείκτης επίπτωσης
Ηρακλείου	274831	1099324	57	5.2
Χανίων	137098	548392	21	3.8
Ρεθύμνης	74643	298572	11	3.7
Λασιθίου	69064	276256	13	4.7

Πίνακας 6.2. Αδρή επίπτωση κατά ηλικία και προτυπωμένη επίπτωση (ASR) του μελανώματος του δέρματος στην Κρήτη με βάση τον πρότυπο πληθυσμό για την Ελλάδα, την Ευρώπη και τον κόσμο (ASRG, ASRE και ASRW, αντιστοίχως).

Ηλικία (έτη)	N (συχνότητα ανά 100.000 και έτος)		
	Άρρενες	Θήλειες	Σύνολο
0-14	0	0	0
15-19	1.2	0	0.7
20-24	2.2	0	1.2
25-29	1.1	1.2	1.2
30-34	3.4	4.7	4.0
35-39	0	5.4	2.7
40-44	2.6	9.7	6.1
45-49	2.9	1.5	2.2
50-54	8.6	6.1	7.4
55-59	7.3	9.0	8.2
60-64	6.9	12.5	9.81
65-69	15.8	9.5	12.4
70-74	19.6	10.2	14.5
75-79	12.1	10.0	11.0
80-84	9.8	0	4.2
>85	12.7	0	5.4
<b>Σύνολο</b>	4.6	4.4	4.5
<b>ASRG</b>	4.6	4.7	4.7
(95%CI)	(3.4-5.9)	(3.4-6.0)	(3.7-5.6)
<b>ASRE</b>	4.0	4.0	4.0
(95%CI)	(2.9-5.1)	(2.9-5.2)	(3.2-4.7)
<b>ASRW</b>	3.0	4.7	3.1
(95%CI)	(2.1-3.9)	(3.4-6.1)	(2.4-3.7)

Πίνακας 6.3. Οι εκτιμήσεις για την προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στην Ευρώπη το έτος 2000.

	GRE	ITA	SPA	POR	GER	FRA	AUS	BEL	DEN	NET	SWE	IRE	FIN
Άρρενες	1.9	4.6	2.8	2.5	6.5	6.8	8.8	5.8	10.6	9.4	12.6	7.9	7.5
Θήλεις	2.0	5.5	4.5	3.6	7.1	8.0	10.3	6.8	13.0	12.9	13.3	10.2	7.9

Πίνακας 6.4. Κατανομή της ηλικίας και των σημαντικών χαρακτηριστικών των ασθενών με μελάνωμα. Οι Κρήτες ασθενείς σε αντιπαράθεση με αντίστοιχους Ιταλούς.

	Άρρενες		P <sup>i</sup>	Θήλεις		P	Σύνολο		P
	Κρήτη N (%)	Ιταλία N (%)		Κρήτη N (%)	Κρήτη N (%)		Κρήτη N (%)	Ιταλία N (%)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>									
<31	4 (7.8)	21 (9.3)	.06	2 (4.7)	34 (10.8)	.08	6 (6.4)	55 (10.1)	.00
31-60	18 (35.3)	117 (51.8)		19 (44.2)	172 (54.4)		37 (39.4)	289 (53.3)	
>60	29 (56.9)	88 (38.9)		22 (51.2)	110 (34.8)		51 (54.3)	198 (36.5)	
<b>Ιστολογικός τύπος<sup>ii</sup></b>									
SSM	16 (31.4)	156 (69)	.00 <sup>iii</sup>	24 (55.8)	235 (74.4)	.05 <sup>iv</sup>	40 (42.6)	371 (71.1)	.00
NM	17 (33.3)	40 (17.7)		10 (23.3)	32 (10.1)		27 (28.7)	72 (13.8)	
LMM	7 (13.7)	15 (6.6)		4 (9.3)	24 (7.6)		11 (11.7)	39 (7.5)	
ALM	5 (9.8)	7 (3.1)		2 (4.7)	15 (4.7)		7 (7.4)	22 (4.2)	
Άλλος	6 (11.8)	8 (3.5)		3 (7.0)	10 (3.2)		9 (9.6)	18 (3.5)	
<b>Ανατομική περιοχή</b>									
Κεφαλή/ Τράχηλος	11 (19.6)	36 (15.9)	.04 <sup>v</sup>	5 (11.6)	45 (14.2)	.94	16 (17.0)	81 (14.9)	.41
Κορμός	22 (43.1)	139 (61.5)		12 (27.9)	80 (25.3)		34 (36.2)	219 (40.4)	
Άνω μέλος	8 (15.7)	14 (6.2)		6 (14.0)	34 (10.8)		14 (14.9)	48 (8.9)	
Κάτω μέλος	9 (17.6)	32 (14.2)		19 (44.2)	151 (47.8)		28 (29.8)	183 (33.8)	
Άλλη	1 (2.0)	5 (2.2)		1 (2.3)	6 (1.9)		2 (2.1)	11 (2)	
<b>Breslow (mm)</b>									
<1.51	24 (53.3)	118 (59.6)	.69	24 (57.1)	169 (65.3)	.05	48 (55.2)	287 (62.8)	.18
1.51-3.99	15 (33.3)	54 (27.3)		9 (21.4)	67 (25.9)		24 (27.6)	121 (26.5)	
>3.99	6 (13.3)	26 (13.1)		9 (21.4)	23 (8.9)		15 (17.2)	49 (10.7)	

<sup>i</sup>. Pearson  $\chi^2$  two-tailed significance.

<sup>ii</sup>. SSM, επιφανειακώς εξαπλούμενο μελάνωμα (superficial spreading melanoma); NM, οζώδες μελάνωμα; LMM, μελάνωμα επί κακοήθους φακής; ALM, μελάνωμα των άκρων.

<sup>iii</sup>. Εάν αποκλείσουμε από την ανάλυση την κατηγορία «άλλη» ώστε ο αριθμός των κελιών με αναμενόμενες τιμές <5 να είναι μικρότερος του 20% των κελιών

<sup>iv</sup>. 3 κελιά (37.5%) έχουν αναμενόμενη τιμή μικρότερη του 5.

<sup>v</sup>. Εάν εξαιρέσουμε από τη στατιστική ανάλυση την κατηγορία «άλλη» έτσι ώστε ο αριθμός των κελιών με αναμενόμενες τιμές <5 να είναι μικρότερος του 20% των κελιών.

Πίνακας 6.5. Κατανομή των ασθενών με βάση το φύλο, τα μελαγχρωματικά χαρακτηριστικά, την συνήθη αντίδραση του δέρματος μετά από έκθεση στον ήλιο, το ιστορικό ηλιακών εγκαυμάτων πριν από τα 15 έτη, το ολικό αριθμό μελανοκυτταρικών σπύλων και την παρουσία ακτινικών εφηλίδων. Κρήτες έναντι Ιταλών ασθενών με μελάνωμα.

	Κρήτη N (%)	Ιταλία N (%)	P
<b>Φύλο</b>			
Άρρεν	51 (54.3)	226 (41.7)	.02
Θήλυ	43 (45.7)	316 (58.3)	
<b>Χρώμα μαλλιών</b>			
Μαύρο/καστανό	70 (74.5)	458 (84.5)	.02
Ξανθό/κόκκινο	24 (25.5)	84 (15.5)	
<b>Χρώμα οφθαλμών</b>			
Καστανό	59 (62.8)	335 (61.8)	.90
Πράσινο/κυανό/γκρί	35 (37.2)	207 (38.2)	
<b>Αντίδραση δέρματος στην ηλιοέκθεση</b>			
Καίγεται πάντα	52 (55.3)	241 (44.5)	.00
Καίγεται περιστασιακά	32 (34.0)	129 (23.8)	
Δεν καίγεται ποτέ	10 (10.6)	172 (31.7)	
<b>Ηλιακά εγκαύματα πριν τα 15 έτη</b>			
Όχι	35 (37.2)	460 (85.3)	.00
Ναι	59 (62.8)	79 (14.7)	
<b>Ακτινικές εφηλίδες</b>			
Όχι	26 (27.6)	239 (44.2)	.00
Ναι	68 (72.4)	302 (55.8)	
<b>Ολικός αριθμός σπύλων (&gt;2mm)</b>			
≤30	56 (59.6)	411 (75.8)	.00
>30	38 (40.4)	131 (24.2)	

<sup>1</sup>P: Pearson  $\chi^2$  two-tailed significance.

Πίνακας 7.1. Κατανομή 110 ασθενών με μελάνωμα σε σχέση με το φύλο, ηλικία, τύπο μελανώματος, πάχος και ανατομική περιοχή.

	Άρρενες n (%)	Θήλειες n (%)
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
<31	3 (6)	5 (9)
31-60	24 (45)	28 (49)
>60	26 (49)	24 (42)
<b>Ιστογενετικός τύπος</b>		
In situ	2 (4)	6 (11)
Επιφανειακά εξαπλούμενο	17 (32)	26 (46)
Οζώδες	17 (32)	11 (19)
Επί κακοήθους φακής	8 (15)	6 (10)
Άκρων	3 (6)	3 (5)
Άλλο	6 (11)	5 (9)
<b>Πάχος όγκου (mm)</b>		
0-1	15 (33)	30 (56)
1.1-2	11 (24)	8 (15)
2.1-4	12 (27)	9 (17)
>4.1	7 (16)	7 (13)
<b>Ανατομική περιοχή</b>		
Κεφαλή/τράχηλος	12 (23)	8 (14)
Θώρακας	23 (43)	16 (28)
Άνω μέλος	8 (15)	8 (14)
Κάτω μέλος	9 (17)	24 (42)
Άγνωστη εστία	1 (2)	1 (2)

Πίνακας 7.2. Η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο των 110 ασθενών με μελάνωμα και των 110 μαρτύρων.

	<b>Ασθενείς</b> n (%)	<b>Μάρτυρες</b> n (%)	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>			
<31	<b>8 (7)</b>	<b>9 (8)</b>	.853
31-40	<b>16 (15)</b>	<b>15 (14)</b>	
41-50	<b>11 (10)</b>	<b>13 (12)</b>	
51-60	<b>25 (23)</b>	<b>26 (24)</b>	
61-70	<b>31 (28)</b>	<b>23 (21)</b>	
71-80	<b>14 (13)</b>	<b>20 (18)</b>	
>80	<b>5 (4)</b>	<b>4 (4)</b>	
<b>Έτη εκπαίδευσης</b>			
≤6	<b>63 (58)</b>	<b>51 (46)</b>	.175
7-16	<b>31 (27)</b>	<b>34 (31)</b>	
>16	<b>16 (15)</b>	<b>25 (23)</b>	

<sup>a</sup> Pearson's chi-square two-tailed significance.

Πίνακας 7.3. Παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος (μονοπαραγοντική ανάλυση).

	Ασθενείς n (%)	Μάρτυρες n (%)	Odds Ratio (OR)	95%CI <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Χρώμα τριχωτού κεφαλής</b>					
Ξανθό/ερυθρό	23 (21)	7 (6)	3.9	1.5-10.5	.002
Μαύρο/καστανό	87 (79)	103 (94)			
<b>Χρώμα οφθαλμών</b>					
Πράσινο/κυανό/γκρίζο	45 (41)	30 (27)	1.9	1.0-3.4	.033
Μαύρο/καστανό	65 (59)	80 (73)			
<b>Φωτότυπος δέρματος</b>					
I/II	63 (57)	35 (32)	2.9	1.6-5.2	.000
III/IV	47 (43)	75 (68)			
<b>Ακτινικές εφηλίδες</b>					
Ναι	82 (75)	56 (51)	2.8	1.5-5.2	.000
Όχι	28 (25)	54 (49)			
<b>Ακτινικές υπερκερατώσεις</b>					
Ναι	29 (26)	9 (8)	4.0	1.7-9.7	.000
Όχι	81 (74)	101 (92)			
<b>Αριθμός κοινών σπύλων</b>					
0-11	32 (29)	66 (60)	1.0		.006 <sup>c</sup>
12-25	37 (34)	34 (31)	2.2	1.1-4.4 <sup>d</sup>	
>25	41 (37)	10 (9)	8.5	3.5-20.7 <sup>e</sup>	
<b>Άτυποι σπίλοι</b>					
Ναι	39 (35)	10 (9)			
Όχι	71 (65)	100 (91)	4.9	2.3-11.2	.000
<b>Οικογενειακό ιστορικό μελανώματος</b>					
Ναι	10 (9)	0 (0)	23.1	1.3-399	.002 <sup>f</sup>
Όχι	100 (91)	110(100)			
<b>Ηλιακά εγκαύματα παιδικής ηλικίας</b>					
Ναι	68 (62)	58 (53)	1.5	0.8-2.6	.173
Όχι	42 (38)	52 (47)			
<b>Όλική ηλιοέκθεση (εβδομ/έτος) (mean±SD)</b>	21.5±14.2	16.6±14.2	-	-	.013 <sup>g</sup>

<sup>a</sup> 95% διάστημα εμπιστοσύνης. <sup>b</sup> Pearson's chi-square two-tailed significance.

<sup>c</sup> chi-square test for trend. <sup>d</sup> p=0.024. <sup>e</sup> p<0.001. <sup>f</sup> Fisher's exact test. <sup>g</sup> independent samples t-test



Πίνακας 7.4. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα στην Κρήτη όπως προκύπτουν από την πολυπαραγοντική logistic regression ανάλυση.

	OR <sup>a</sup>	95%CI <sup>b</sup> για OR	p
<b>Χρώμα μαλλιών</b>			
Μαύρο/καστανό	1.0	-	
Ξανθό/ερυθρό	3.1	1.02-9.3	.045
<b>Φωτότυπος δέρματος</b>			
III/IV	1.0	-	
I/II	1.8	0.9-3.7	.091
<b>Ακτιν εφηλίδες</b>			
Όχι	1.0	-	
Ναι	2.2	1.1-4.6	.032
<b>Ακτιν υπερκερατώσεις</b>			
Όχι	1.0	-	
Ναι	6.2	2.2-17.4	.001
<b>Αριθμός κοινών σπύλων</b>			
0-11	1.0	-	.001
12-25	1.7	0.6-4.7	.280
>25	5.4	1.9-14.9	.001
<b>Άτυποι σπίλοι</b>			
Όχι	1.0	-	
Ναι	3.0	1.1-7.7	.025
<b>Ολική ηλιοέκθεση (εβδομάδες/έτος)</b>	1.03	1.004-1.06	.025

<sup>a</sup> Odds ratio σταθμισμένο για την παρουσία ακτινικών εφηλίδων, ακτινικών κερατώσεων, φωτοτύπων του δέρματος, χρώματος οφθαλμών και μαλλιών, παρουσία άτυπων σπύλων, του αριθμού κοινών σπύλων, την ολική ηλιοέκθεση (εβδομ/έτος), το ιστορικό εγκαυμάτων στην παιδική ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο. <sup>b</sup> 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον odds ratio.

Πίνακας 7.5. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα στην Κρήτη όπως προκύπτουν από την πολυπαραγοντική logistic regression ανάλυση χωρίς να περιλαμβάνονται οι ασθενείς με lentigo maligna μελάνωμα.

	OR <sup>a</sup>	95%CI <sup>b</sup> για OR	P
<b>Χρώμα μαλλιών</b>			
Μαύρο/καστανό	1.0		
Ξανθό/ερυθρό	3.9	1.2-12.6	.025
<b>Ακτιν εφηλίδες</b>			
Όχι	1.0		
Ναι	2.214	1.0-4.7	.039
<b>Ακτιν υπερκερατώσεις</b>			
Όχι	1.0		
Ναι	5.1	1.6-16.5	.007
<b>Αριθμός κοινών σπύλων</b>			
0-11	1.0		
12-25	1.6	0.6-4.5	.356
>25	5.1	1.9-14.2	.002
<b>Άτυποι σπίλοι</b>			
Όχι	1.0		
Ναι	4.7	1.6-13.6	.004
<b>Ολική ηλιοέκθεση (εβδομάδες/έτος)</b>	1.03	0.99-1.05	.083

<sup>a</sup> Odds ratio σταθμισμένο για την παρουσία ακτινικών εφηλίδων, ακτινικών κερατώσεων, φωτοτύπων του δέρματος, χώματος οφθαλμών και μαλλιών, παρουσία άτυπων σπύλων, του αριθμού κοινών σπύλων, την ολική ηλιοέκθεση (εβδομ/έτος), το ιστορικό εγκαυμάτων στην παιδική ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο.

<sup>b</sup> 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον odds ratio.

Πίνακας 8.1. Δημογραφικά στοιχεία και διαγνωστικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μελάνωμα στην Κρήτη και τη Νότια Γερμανία (Central Baden-Wuerttemberg-CBW).

	CBW N (%)	Κρήτη N (%)	P <sup>α</sup>
<b>Φύλο</b>			
Άρρεν	203 (47)	49 (50.5)	<b>.53</b>
Θήλυ	229 (53)	48 (49.5)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>			
<31	40 (9.3)	8 (8.2)	<b>.314</b>
31-40	56 (13.0)	16 (16.5)	
41-50	68 (15.7)	6(6.2)	
51-60	95 (22.0)	22 (22.7)	
61-70	105 (24.3)	27 (27.8)	
71-80	53 (12.3)	13 (13.4)	
>80	15 (3.5)	5 (5.2)	
Διάμεσος (έτη)	57.0	56.0	
<b>Ιστογενετικός τύπος</b>			
SSM	281 (65.0)	42 (43.3)	<b>.000</b>
NM	48 (11.1)	28 (28.9)	
LMM	38 (8.8)	9 (9.3)	
ALM	11 (2.5)	6 (6.2)	
Άλλος	54 (12.5)	11 (11.3)	
<b>Ανατομική περιοχή</b>			
Κεφαλή/Τράχηλος	72 (16.8)	15 (15.5)	<b>.8</b>
Κορμός	145 (33.8)	38 (39.2)	
Άνω μέλος	64 (14.9)	14 (14.4)	
Κάτω μέλος	131 (30.5)	28 (28.9)	
Άλλη	17 (4.0)	2 (2.1)	
Διάμεσος (mm)	0.7	1.40	
<b>Επίπεδο διήθησης (Clark)</b>			
II	105 (24.3)	28 (28.8)	<b>.015</b>
III	126 (29.2)	28 (28.8)	
IV	143 (33.1)	22 (22.7)	
V	19 (4.4)	6 (6.2)	
α.τ. <sup>γ</sup>	39 (9.0)	13 (13.4)	
<b>Πάχος όγκου Breslow</b>			
<1.00mm	249 (62.4)	32 (37.2)	<b>.000</b>
1.01-2.00mm	84 (21.1)	19 (22.1)	
2.01-4.00mm	48 (12.0)	21 (24.4)	
>4.00mm	18 (4.5)	14 (16.3)	
Διάμεση τιμή	0.7mm	1.4mm	
<b>Στάδιο (AJCC)<sup>β</sup></b>			
I	304 (73.1)	37 (38.1)	<b>.000</b>
II	56 (13.5)	26 (26.8)	
III	49 (11.8)	12 (12.4)	
IV	7 (1.7)	8 (18.6)	
<b>Εξέλκωση</b>			
Ναι	52 (12.0)	38 (40.0)	<b>.000</b>
Όχι	380 (88.0)	57 (60.0)	

<sup>α</sup> Στατιστική σημαντικότητα με βάση τη δοκιμασία  $\chi^2$

<sup>β</sup> Σταδιοποίηση του μελανώματος σύμφωνα με το πιο πρόσφατο σύστημα σταδιοποίησης της Αμερικανικής Επιτροπής για τον Καρκίνο [11]. <sup>γ</sup>αδύνατη ταξινόμηση

Πίνακας 8.2. Ασθενείς που διεγνώσθησαν με μελάνωμα στην Κρήτη και στη Νότια Γερμανία (Central Baden-Württemberg-CBW) κατά την περίοδο 1999-2002.

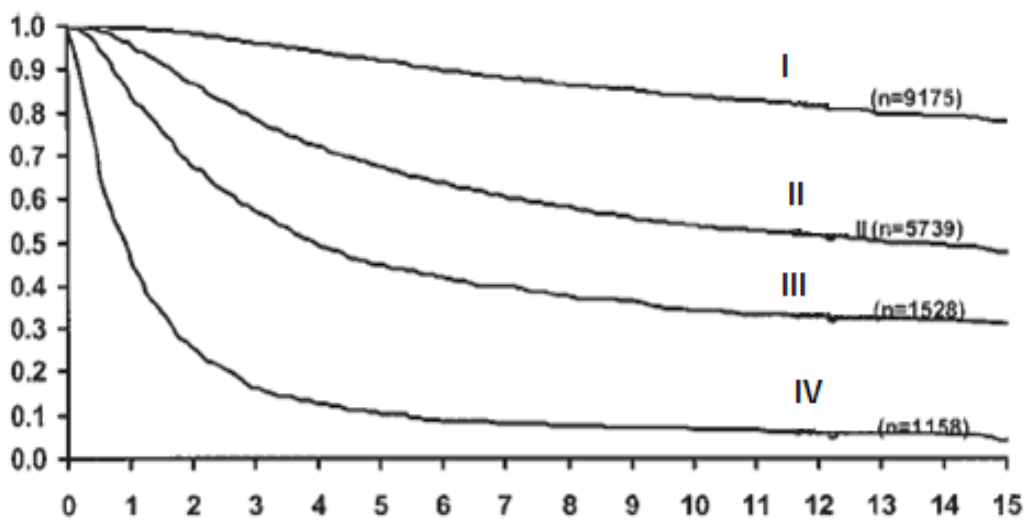
Έτος	CBW		Κρήτη	
	Άρρνες	Θήλεις	Άρρνες	Θήλεις
1999	50	49	11	12
2000	60	51	12	12
2001	47	59	12	13
2002	46	70	14	11

Πίνακας 8.3. Η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στην Κρήτη και τη Νότια Γερμανία (CBW) κατά τα έτη 1999-2002 προτυπωμένη σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό (ESP) και τον Παγκόσμιο πρότυπο πληθυσμό (WSP) και η αθροιστική επίπτωση την περίοδο 1999-2002 με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95%CI).

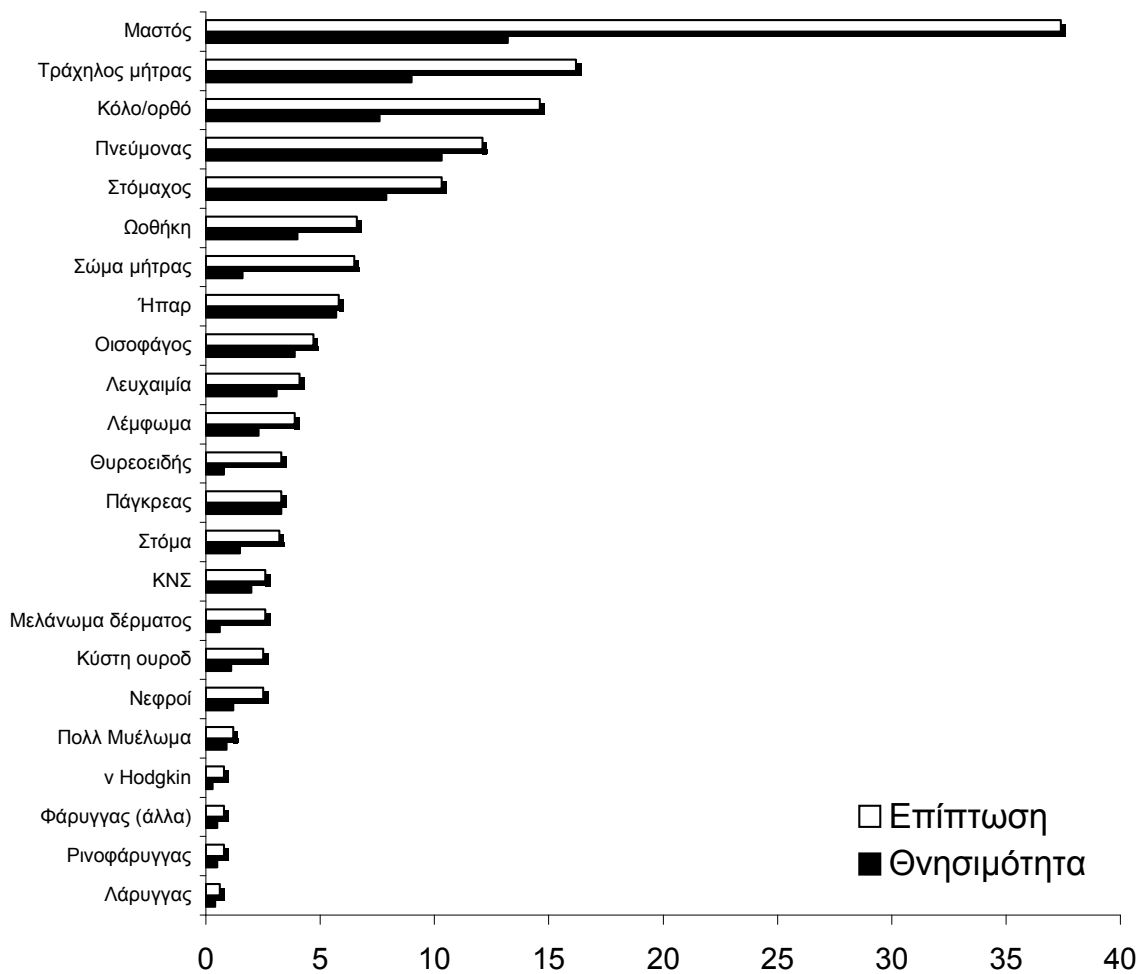
Έτος	ESP				WSP			
	CBW		Κρήτη		CBW		Κρήτη	
	Άρρνες	Θήλεις	Άρρνες	Θήλεις	Άρρνες	Θήλεις	Άρρνες	Θήλεις
1999	10.54	10.41	3.01	4.11	7.95	8.73	2.08	3.22
2000	12.43	9.45	3.65	3.62	9.84	7.75	2.86	2.81
2001	9.73	11.25	4.02	4.59	7.84	9.27	2.95	3.44
2002	9.70	13.32	5.37	3.86	7.25	11.20	4.14	3.00
<b>Αθροιστική επίπτωση (95%CI)</b>	10.6 8.6-12.6	11.1 8.5-13.7	4.01 2.9-5.1	4.05 2.9-5.2	8.22 6.4-10.0	9.23 6.9-11.5	3.01 2.1-3.8	3.12 2.2-4.0

# Εικόνες

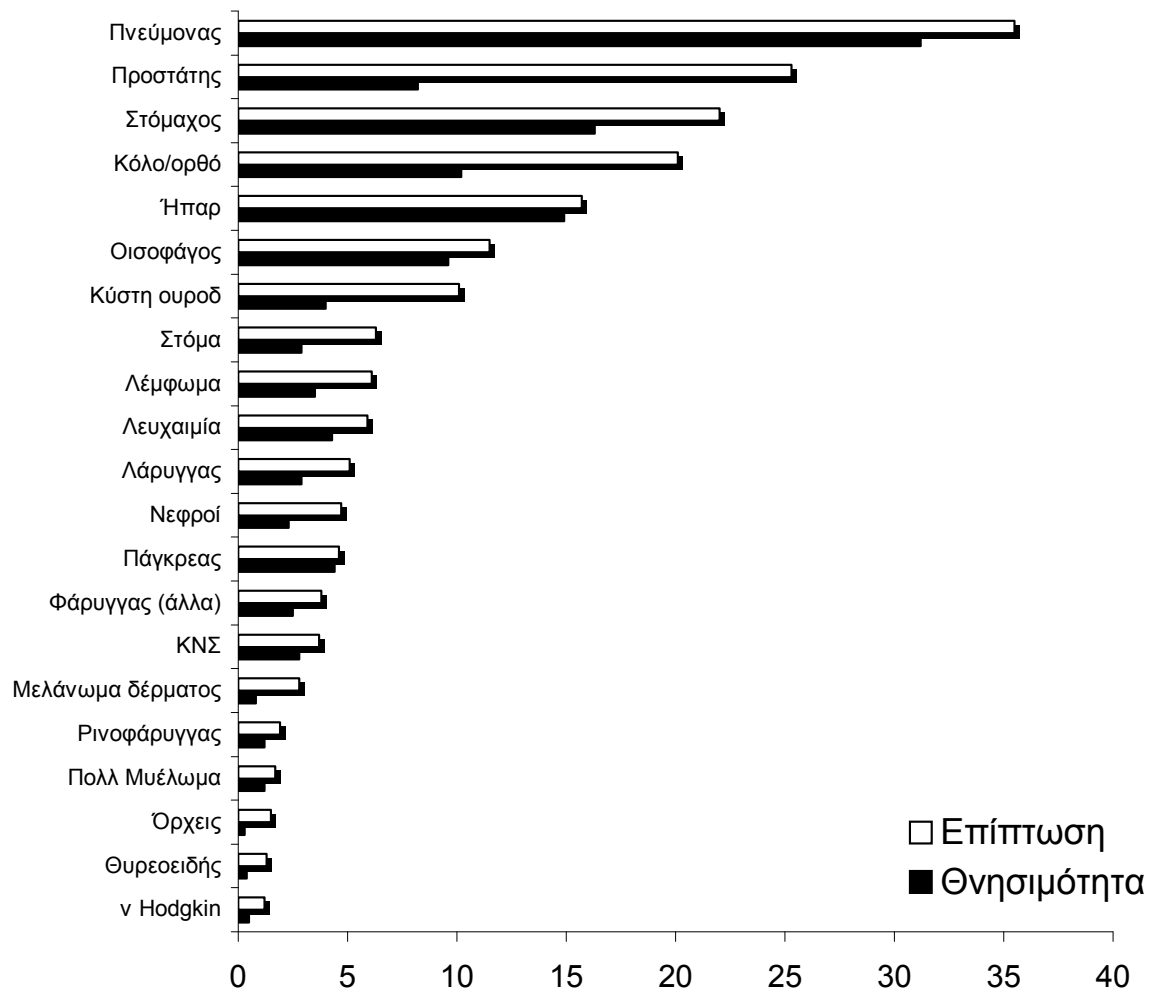
Εικόνα 2.1. Δεκαπενταετείς καμπύλες επιβίωσης του συστήματος σταδιοποίησης για το μελάνωμα. Σύγκριση της πιθανότητας επιβίωσης μεταξύ ασθενών με εντοπισμένο μελάνωμα (στάδια I, II), με επιχώριες και λεμφαδενικές μεταστάσεις (στάδιο III) και με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι αριθμοί μέσα στις παρενθέσεις αποτελούν το σύνολο των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης (κάθετος άξονας). Οι διαφορές μεταξύ των καμπύλων είναι στατιστικώς σημαντικές ( $P < .0001$ ) [11].



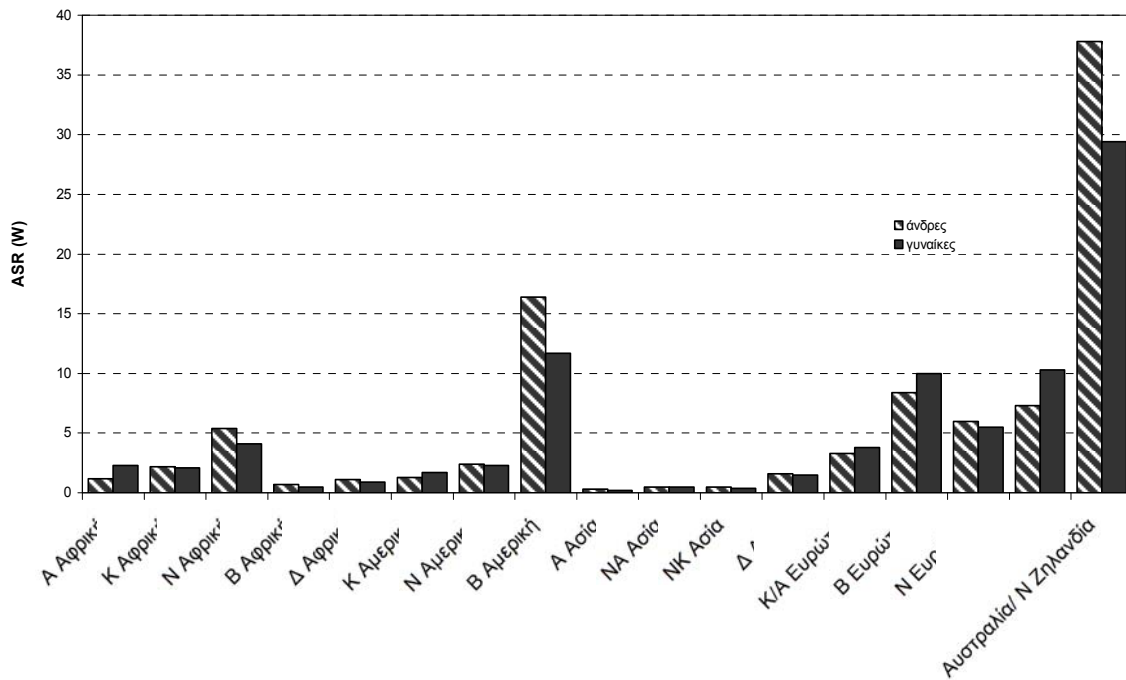
Εικόνα 4.1. Η παγκόσμια επίπτωση και θνησιμότητα του καρκίνου στο γυναικείο πληθυσμό. (γράφημα βασισμένο στα στοιχεία της IARC 2002)



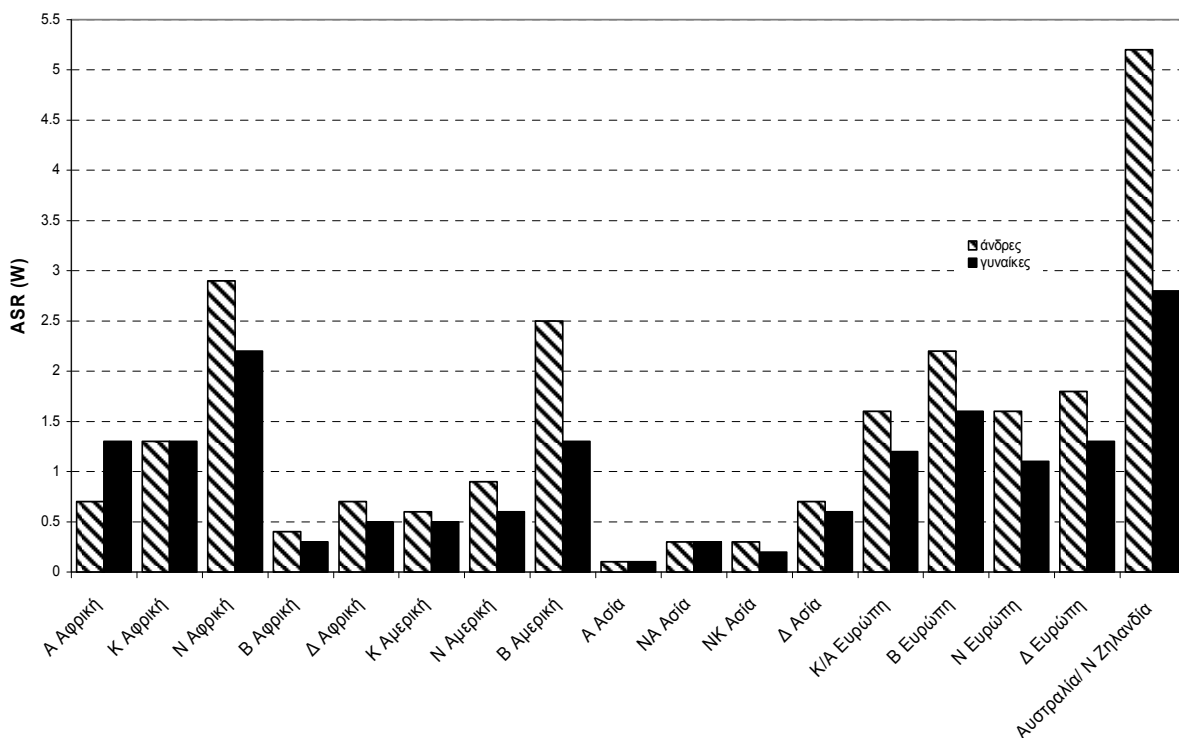
Εικόνα 4.2. Η παγκόσμια επίπτωση και θνησιμότητα του καρκίνου στον ανδρικό πληθυσμό. (γράφημα βασισμένο στα στοιχεία της IARC 2002)



Εικόνα 2.3. Επίπτωση του μελανώματος του δέρματος κατά φύλο, προτυπωμένη με βάση τον παγκόσμιο πρότυπο πληθυσμό. Περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. (IARC 2002)

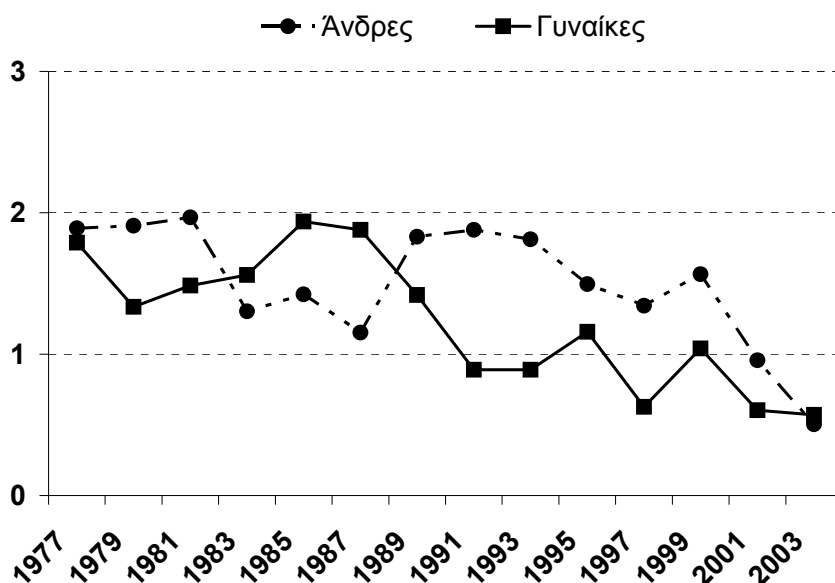


Εικόνα 4.4. Θνησιμότητα από το μελάνωμα στον κόσμο κατά φύλο, προτυπωμένη κατά ηλικία με βάση τον παγκόσμιο πρότυπο πληθυσμό. Περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. (IARC 2002)

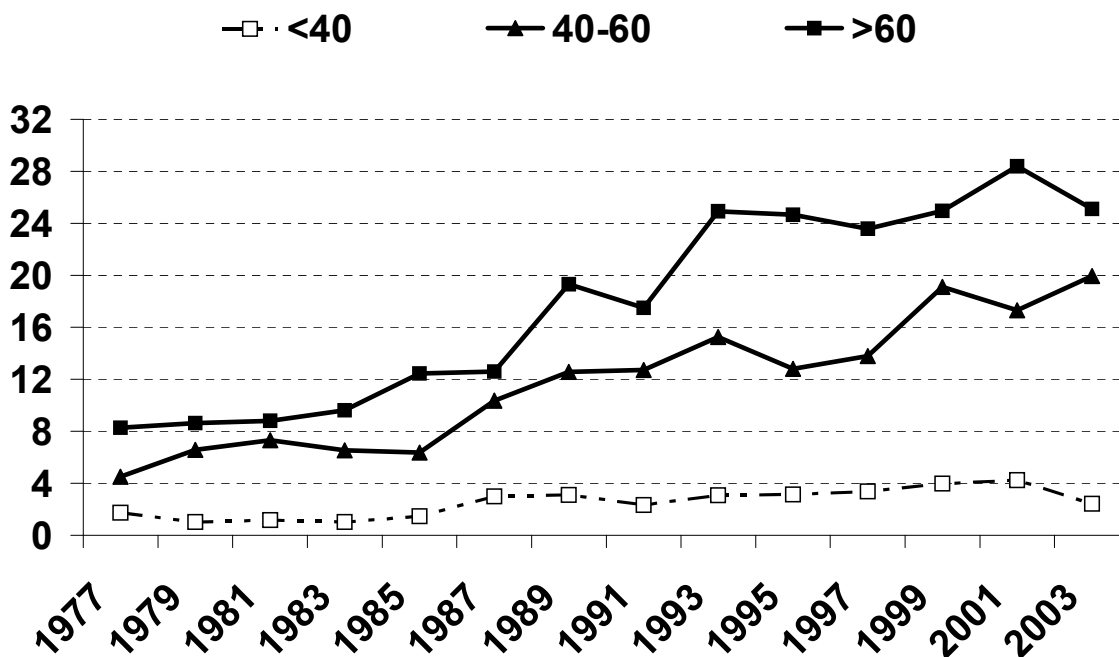




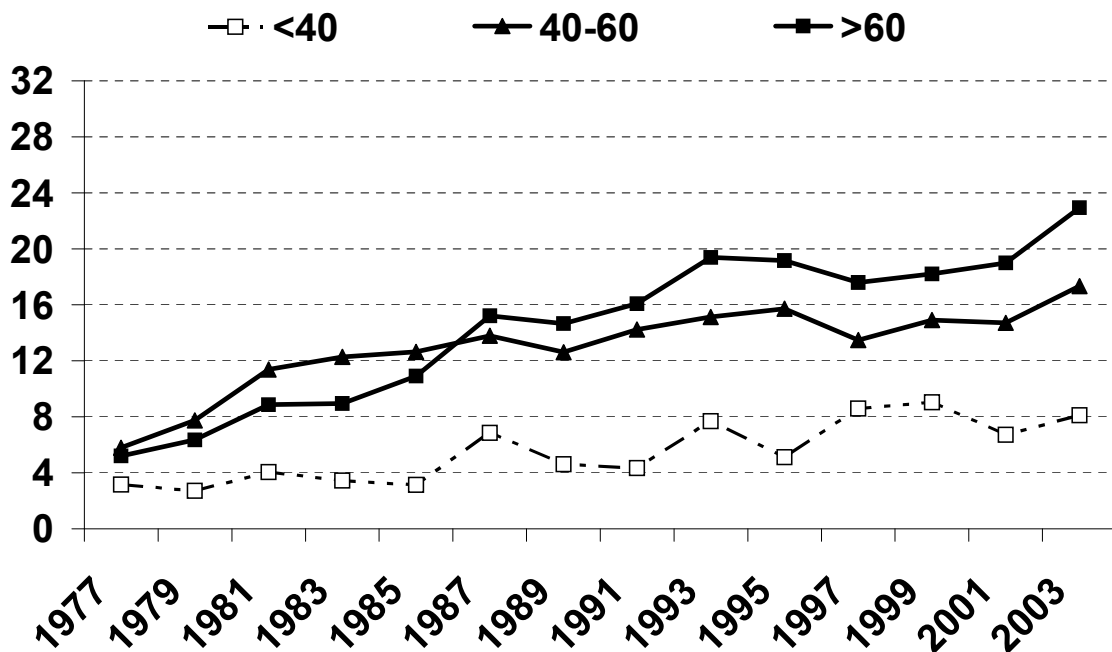
Εικόνα 4.5. Η θνησιμότητα από το μελάνωμα του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά φύλο, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



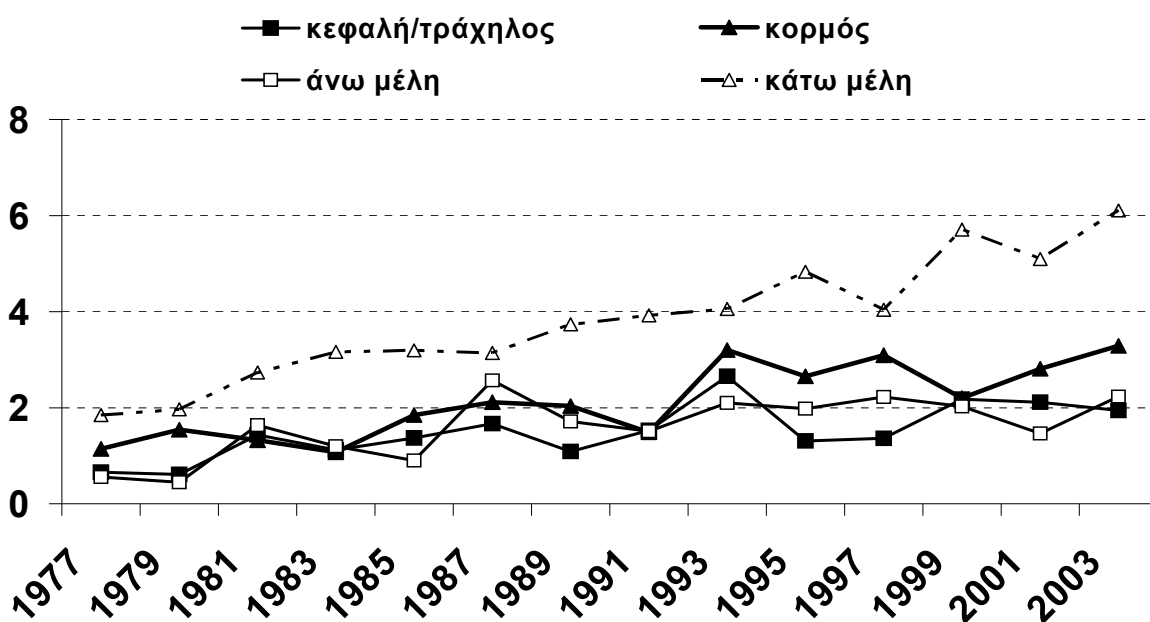
Εικόνα 4.6. Η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά ηλικία στους άνδρες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



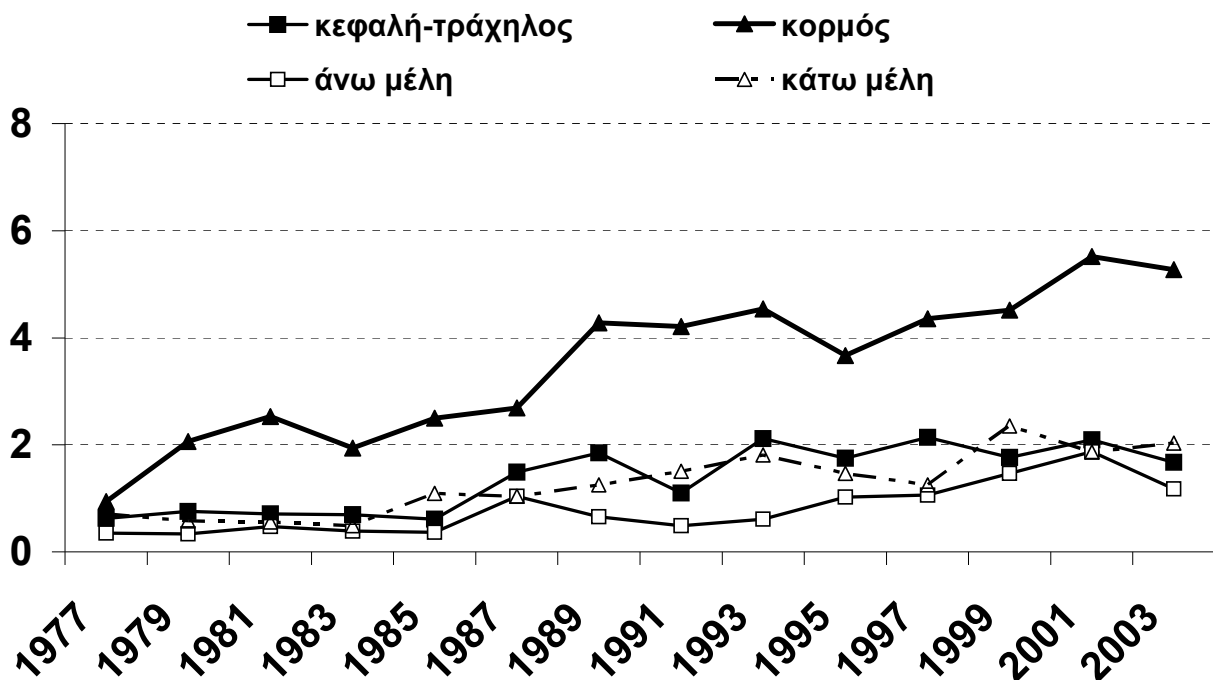
Εικόνα 4.7. Η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά ηλικία στις γυναίκες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



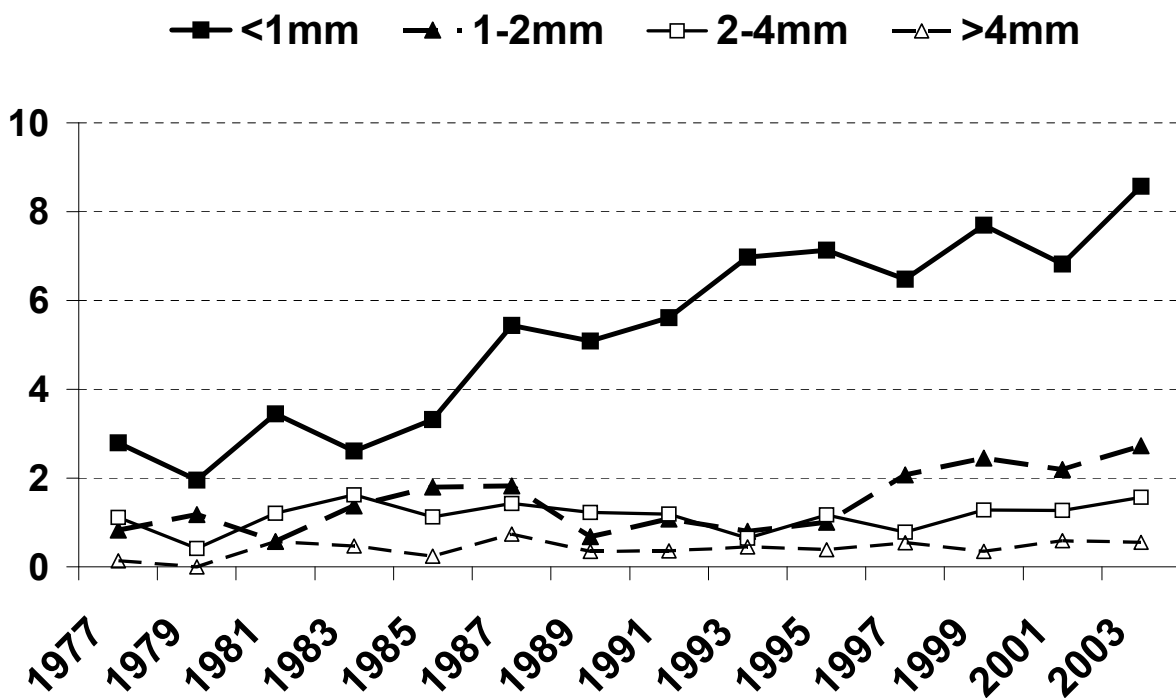
Εικόνα 4.8. Η επίπτωση από το μελάνωμα του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά ανατομική περιοχή στις γυναίκες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



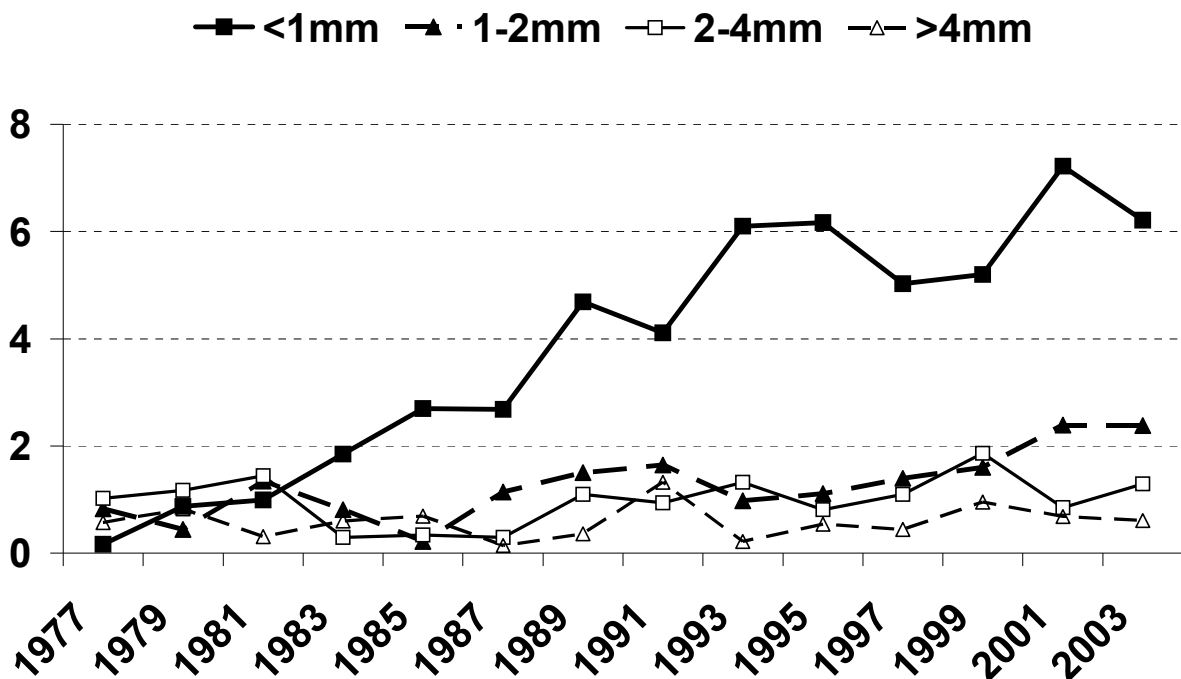
Εικόνα 4.9. Η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά ανατομική περιοχή στους άνδρες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



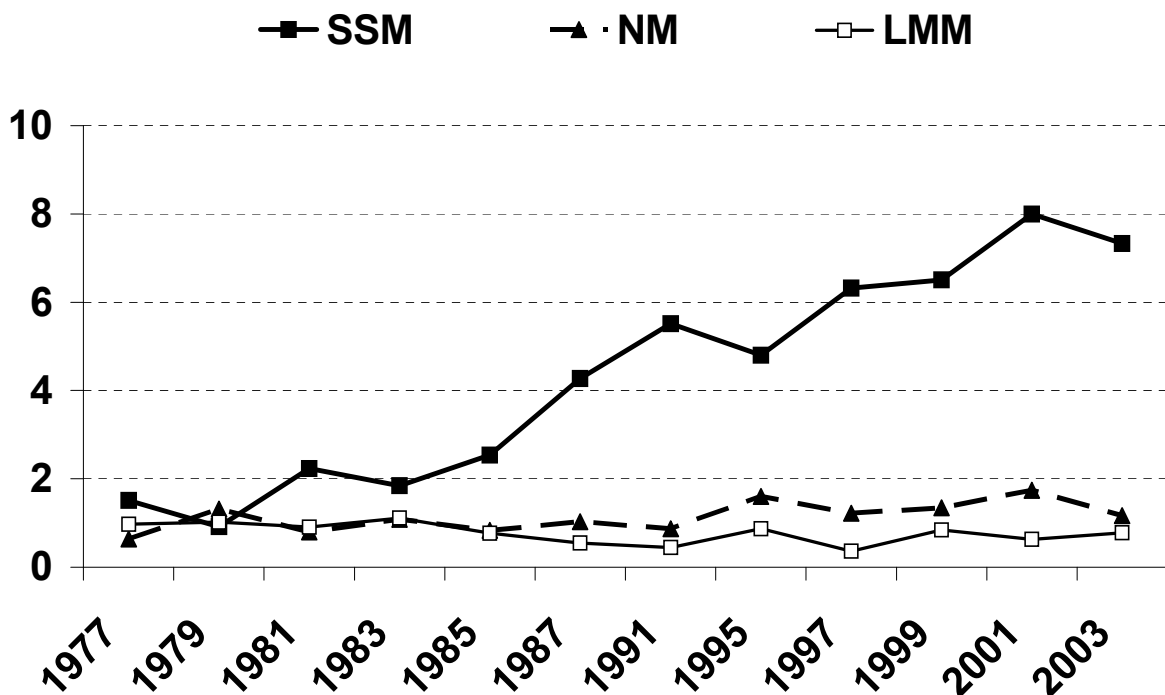
Εικόνα 4.10. Η επίπτωση από το μελάνωμα του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά πάχος όγκου (Breslow) στις γυναίκες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



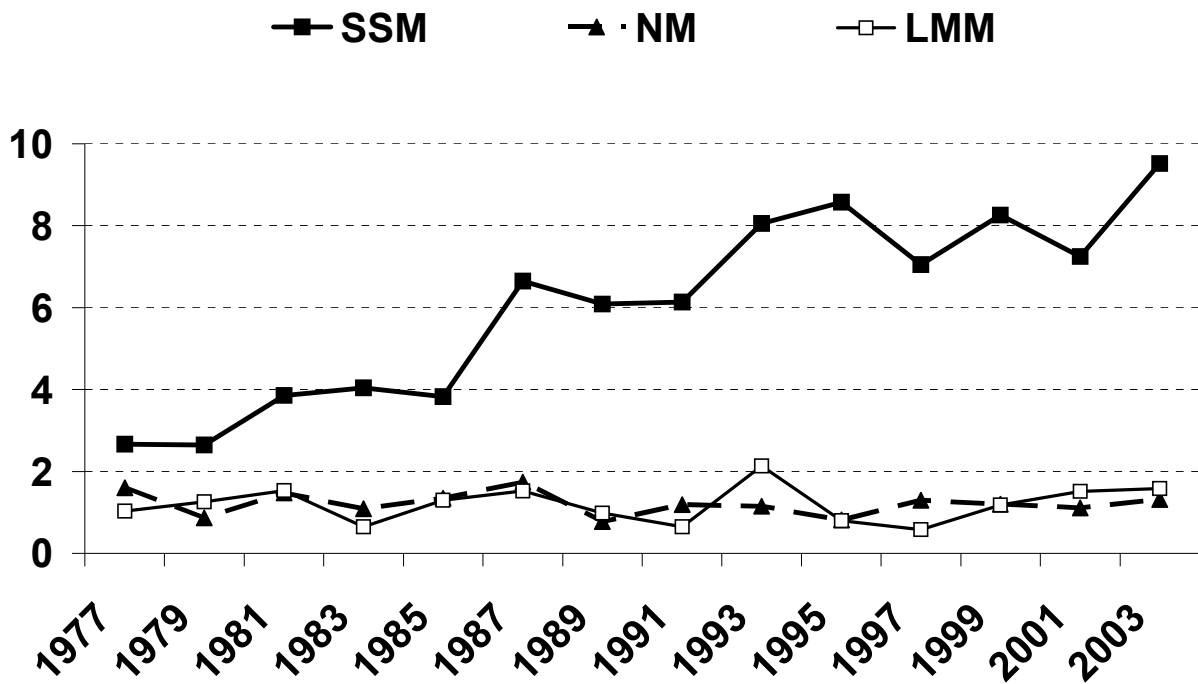
Εικόνα 4.11. Η επίπτωση από το μελάνωμα του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά πάχος όγκου (Breslow) στους άνδρες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



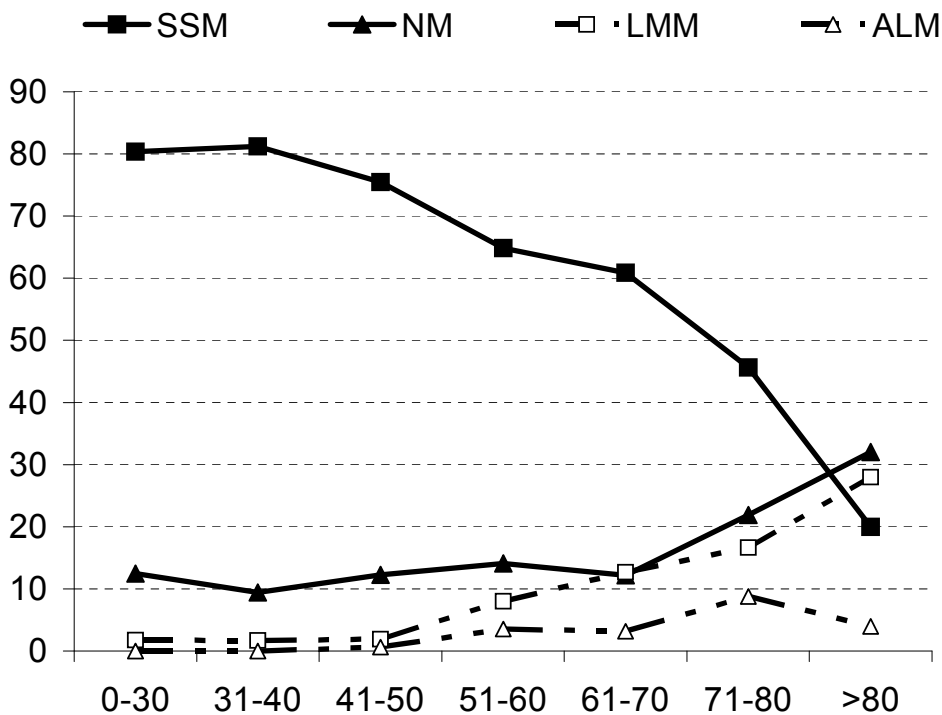
Εικόνα 4.12. Η επίπτωση από το μελάνωμα του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά ιστολογικό τύπο στους άνδρες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



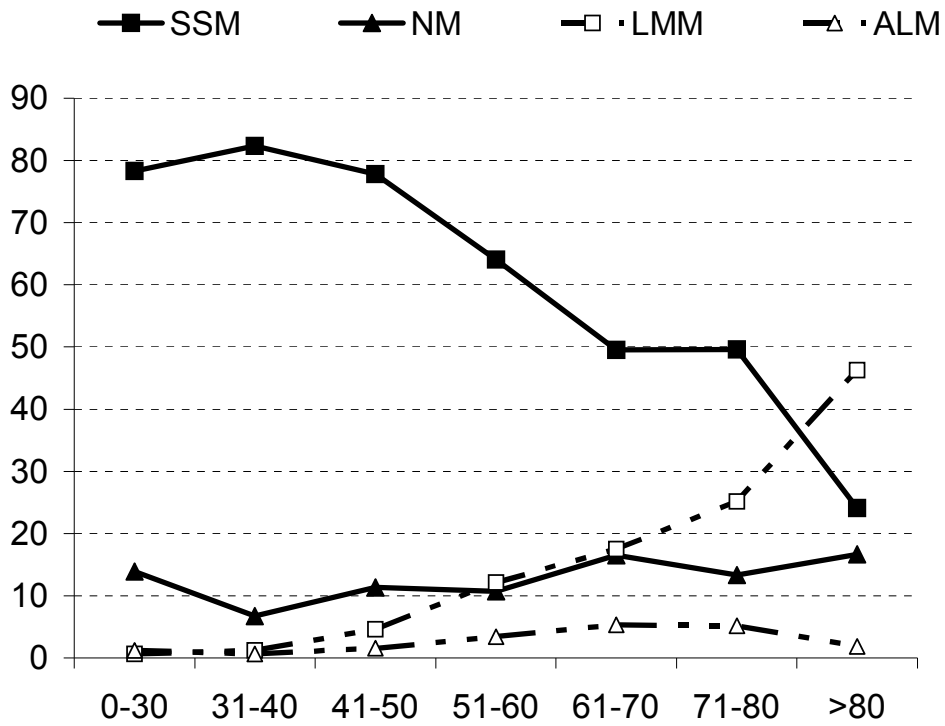
Εικόνα 4.13. Η επίπτωση από το μελάνωμα του δέρματος στη νότια Γερμανία κατά ιστολογικό τύπο στις γυναίκες, 1977-2003. Προτυπωμένοι δείκτες ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, με βάση τον Ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμό [134].



Εικόνα 4.14. Κατανομή (%) του ιστολογικού τύπου μελανώματος κατά ηλικιακή ομάδα στους άνδρες [134].



Εικόνα 4.3. Κατανομή (%) του ιστολογικού τύπου μελανώματος κατά ηλικιακή ομάδα στις γυναίκες [134].



# Παράρτημα

Πίνακας 2. Πληθυσμοί κατά ομάδες ηλικιών.

Ομάδες ηλικιών	Συνολικός πληθυσμός Κρήτης	Αλλοδαποί Κρήτης	Έλληνες Κρήτης	Πληθυσμός Ελλάδας	Πρότυπος Πληθυσμός Ευρώπης	Πρότυπος Πληθυσμός κόσμου
0-14	101975	6256	95719	1664085	22000	31000
15-19	41442	2819	38,623	728918	7000	9000
20-24	47466	5347	42,119	836402	7000	8000
25-29	49290	6599	42,691	850087	7000	8000
30-34	49592	5794	43,798	873071	7000	6000
35-39	42345	4574	37,771	785853	7000	6000
40-44	40590	3379	37,211	783897	7000	6000
45-49	35859	2197	33,662	715477	7000	6000
50-54	35414	1436	33,978	689211	7000	5000
55-59	28277	752	27,525	562657	6000	4000
60-64	31119	528	30,591	642822	5000	4000
65-69	30471	319	30,152	625202	4000	3000
70-74	27716	203	27,513	546243	3000	2000
75-79	18359	124	18,235	329529	2000	1000
80-84	11861	62	11,799	188470	1000	500
85+	9355	35	9320	142096	1000	500
Σύνολο	601131	40424	560707	10964020	100000	100000

Πίνακας 3. Πληθυσμός Κρήτης και Ελλάδας κατά ομάδες ηλικιών και φύλο.

Ομάδες ηλικιών	Συνολικός πληθυσμός Κρήτης		Αλλοδαποί Κρήτης		Έλληνες Κρήτης		Πληθυσμός Ελλάδας	
	Άρρενες	Θήλειες	Άρρενες	Θήλειες	Άρρενες	Θήλειες	Άρρενες	Θήλειες
0-14	53002	48973	3310	29460	49692	46027	858763	805032
15-19	21914	19528	1659	1160	20255	18368	381964	346954
20-24	25541	21925	3189	2158	22352	19767	437659	398743
25-29	25883	23407	3874	2725	22009	20682	437801	412286
30-34	25561	24031	3266	2528	22295	21503	443373	429698
35-39	21695	20650	2401	2173	19294	18477	393459	392394
40-44	20800	19790	1698	1681	19102	18109	388367	395530
45-49	18280	17579	1019	1178	17261	16401	356414	359063
50-54	18112	17302	678	758	17434	16544	338470	350741
55-59	14043	14234	366	386	13677	13848	272154	290503
60-64	14838	16281	270	258	14568	16023	299523	343299
65-69	14436	16035	161	158	14275	15877	292730	332472
70-74	12847	14869	93	110	12754	14759	247769	298474
75-79	8345	10014	67	57	8278	9957	145035	184494
80-84	5141	6720	26	36	5115	6684	78804	109666
85+	3964	5391	18	17	3946	5374	55397	86699
Σύνολο	304402	296729	22095	18329	282307	278400	5427682	5536338

Πίνακας 4. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τους άνδρες το έτος 1999.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0
30-34	0	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0
40-44	1	5.235	0.375	0.367	0.314
45-49	0	0	0	0	0
50-54	1	5.735	0.358	0.401	0.287
55-59	0	0	0	0	0
60-64	1	6.864	0.379	0.343	0.275
65-69	2	14.011	0.756	0.560	0.420
70-74	3	23.522	1.074	0.706	0.470
75-79	1	12.080	0.323	0.242	0.121
80-84	2	39.101	0.568	0.391	0.196
85+	0	0	0	0	0
Σύνολο	11	3.896	3.831	3.010	2.083
UL95%CI			1.557	1.181	0.765
LL95%CI			6.106	4.839	3.400

UL95%CI: upper limit of 95% confidence interval, άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης.

LL95%CI: lower limit of 95% confidence interval, κάτω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης.

Πίνακας 5. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τους άνδρες το έτος 2000.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	1	4.937	0.347	0.346	0.444
20-24	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0
30-34	1	4.485	0.366	0.314	0.269
35-39	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0
45-49	1	5.793	0.380	0.406	0.347
50-54	1	5.736	0.358	0.402	0.286
55-59	0	0	0	0	0
60-64	1	6.864	0.379	0.343	0.275
65-69	4	28.021	1.5113	1.121	0.840
70-74	1	7.841	0.358	0.235	0.157
75-79	2	24.160	0.646	0.483	0.242
80-84	0	0	0	0	0
85+	0	0	0	0	0
Σύνολο	12	4.251	4.346	3.649	2.861
UL95%CI			1.883	1.550	1.132
LL95%CI			6.808	5.749	4.591



Πίνακας 6. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τους άνδρες το έτος 2001.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	1	4.474	0.361	0.313	0.358
25-29	0	0	0	0	0
30-34	0	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0
40-44	1	5.235	0.375	0.366	0.314
45-49	0	0	0	0	0
50-54	2	11.472	0.715	0.803	0.574
55-59	1	7.312	0.367	0.439	0.292
60-64	1	6.864	0.379	0.343	0.275
65-69	2	14.011	0.756	0.560	0.420
70-74	3	23.522	1.074	0.706	0.470
75-79	1	12.080	0.323	0.242	0.121
80-84	0	0	0	0	0
85+	1	25.342	0.259	0.253	0.127
Σύνολο	13	4.605	4.607	4.026	2.951
UL95%CI			2.093	1.782	1.259
LL95%CI			7.121	6.269	4.642

Πίνακας 7. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τους άνδρες το έτος 2002.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	1	4.474	0.361	0.313	0.358
25-29	1	4.544	0.366	0.318	0.363
30-34	2	8.970	0.733	0.628	0.538
35-39	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0
45-49	1	5.793	0.380	0.406	0.348
50-54	2	11.472	0.715	0.803	0.574
55-59	3	21.935	1.099	1.316	0.877
60-64	1	6.864	0.379	0.343	0.275
65-69	1	7.005	0.378	0.280	0.210
70-74	3	23.522	1.073	0.706	0.470
75-79	0	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0	0
85+	1	25.342	0.259	0.253	0.127
Σύνολο	16	5.668	5.744	5.366	4.140
UL95%CI			2.922	2.674	2.033
LL95%CI			8.567	8.059	6.248

Πίνακας 8. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τους άνδρες για τα έτη 1999-2002.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	1	1.234	0.087	0.086	0.111
20-24	2	2.237	0.180	0.157	0.179
25-29	1	1.136	0.092	0.0870	0.091
30-34	3	3.364	0.275	0.235	0.202
35-39	0	0	0	0	0
40-44	2	2.618	0.187	0.183	0.157
45-49	2	2.897	0.190	0.203	0.174
50-54	6	8.604	0.537	0.602	0.430
55-59	4	7.312	0.367	0.439	0.292
60-64	4	6.864	0.379	0.343	0.275
65-69	9	15.762	0.850	0.630	0.473
70-74	10	19.602	0.895	0.588	0.392
75-79	4	12.080	0.323	0.242	0.121
80-84	2	9.775	0.142	0.098	0.049
85+	2	12.671	0.129	0.127	0.063
Σύνολο	52	4.605	4.632	4.013	3.009
UL95%CI			3.369	2.894	2.141
LL95%CI			5.895	5.132	3.876

Πίνακας 9. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τις γυναίκες το έτος 1999.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0
25-29	1	4.835	0.360	0.338	0.387
30-34	2	9.301	0.722	0.651	0.558
35-39	0	0	0	0	0
40-44	1	5.522	0.395	0.387	0.331
45-49	0	0	0	0	0
50-54	2	12.089	0.766	0.846	0.604
55-59	2	14.443	0.758	0.867	0.578
60-64	1	6.241	0.387	0.312	0.250
65-69	2	12.597	0.756	0.504	0.378
70-74	1	6.776	0.365	0.203	0.136
75-79	0	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0	0
85+	0	0	0	0	0
Σύνολο	12	4.310	4.509	4.108	3.221
UL95%CI			1.957	1.733	1.345
LL95%CI			7.061	6.489	5.098

Πίνακας 10. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τις γυναίκες το έτος 2000.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0
30-34	0	0	0	0	0
35-39	2	10.824	0.767	0.758	0.649
40-44	1	5.522	0.394	0.387	0.331
45-49	0	0	0	0	0
50-54	1	6.044	0.382	0.423	0.302
55-59	0	0	0	0	0
60-64	3	18.723	1.161	0.936	0.749
65-69	2	12.597	0.756474	0.504	0.378
70-74	3	20.327	1.095843	0.610	0.407
75-79	0	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0	0
85+	0	0	0	0	0
Σύνολο	12	4.310	4.558	3.617	2.816
UL95%CI			1.978	1.508	1.147
LL95%CI			7.137	5.727	4.486

Πίνακας 11. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τις γυναίκες το έτος 2001.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0
30-34	1	4.651	0.360946	0.326	0.279
35-39	1	5.412	0.383591	0.379	0.325
40-44	2	11.044	0.789028	0.773	0.663
45-49	0	0	0	0	0
50-54	0	0	0	0	0
55-59	2	14.443	0.757829	0.867	0.578
60-64	3	18.723	1.160987	0.936	0.749
65-69	2	12.597	0.756474	0.504	0.378
70-74	2	13.551	0.730562	0.407	0.271
75-79	2	20.086	0.669362	0.402	0.201
80-84	0	0	0	0	0
85+	0	0	0	0	0
Σύνολο	15	5.388	5.608778	4.592	3.443
UL95%CI				2.187	1.599
LL95%CI				6.998	5.287

Πίνακας 12. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τις γυναίκες το έτος 2002.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0
30-34	1	4.651	0.361	0.326	0.279
35-39	1	5.412	0.384	0.379	0.325
40-44	3	16.567	1.184	1.160	0.994
45-49	1	6.097	0.395	0.427	0.366
50-54	1	6.044	0.383	0.423	0.302
55-59	1	7.221	0.379	0.433	0.289
60-64	1	6.241	0.387	0.312	0.250
65-69	0	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0	0
75-79	2	20.086	0.669	0.402	0.201
80-84	0	0	0	0	0
85+	0	0	0	0	0
Σύνολο	11	3.951	4.142	3.861	3.005
UL95%CI			1.690	1.522	1.142
LL95%CI			6.593	6.200	4.868

Πίνακας 13. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τις γυναίκες τα έτη 1999-2002.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0
25-29	1	1.209	0.090	0.085	0.097
30-34	4	4.651	0.361	0.326	0.280
35-39	4	5.412	0.384	0.379	0.325
40-44	7	9.664	0.690	0.676	0.580
45-49	1	1.524	0.0989	0.107	0.091
50-54	4	6.045	0.383	0.423	0.302
55-59	5	9.027	0.477	0.542	0.361
60-64	8	12.482	0.774	0.624	0.499
65-69	6	9.448	0.567	0.378	0.283
70-74	6	10.163	0.548	0.305	0.203
75-79	4	10.043	0.335	0.201	0.100
80-84	0	0	0	0	0
85+	0	0	0	0	0
Σύνολο	50	4.490	4.704	4.045	3.121
UL95%CI			3.399	2.889	2.214
LL95%CI			6.009	5.200	4.029

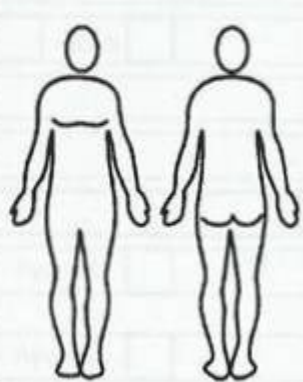
Πίνακας 14. Αριθμός ασθενών, αδρή επίπτωση και προτυπωμένες επιπτώσεις ανά ομάδα ηλικιών για τα δύο φύλα και για τα έτη 1999-2002.

	N	Αδρή	ASRG	ASRE	ASRW
0-14	0	0	0	0	0
15-19	1	0.647	0.043	0.045	0.058
20-24	2	1.187	0.091	0.083	0.095
25-29	2	1.171	0.091	0.0820	0.094
30-34	7	3.996	0.318	0.280	0.240
35-39	4	2.648	0.190	0.185	0.159
40-44	9	6.047	0.432	0.423	0.363
45-49	3	2.228	0.145	0.156	0.134
50-54	10	7.358	0.463	0.515	0.368
55-59	9	8.174	0.419	0.490	0.327
60-64	12	9.807	0.575	0.490	0.392
65-69	15	12.437	0.709	0.497	0.373
70-74	16	14.539	0.724	0.436	0.291
75-79	8	10.968	0.330	0.219	0.110
80-84	2	4.238	0.073	0.042	0.0212
85+	2	5.365	0.070	0.054	0.027
Σύνολο		4.548	4.672	3.999	3.051
UL95%CI			3.764	3.199	2.424
LL95%CI			5.581	4.710	3.678

UL95%CI: upper limit of 95% confidence interval, άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης.

LL95%CI: lower limit of 95% confidence interval, κάτω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης.

Πίνακας 19. Η φόρμα καταγραφής των ασθενών με μελάνωμα του Τμήματος Δερματολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ (ΚΜ)						
<b>1</b>	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	Ημ. Γέννησης	Φύλο	ΑΜ	Τηλέφωνο	
			A <input type="checkbox"/> Θ <input type="checkbox"/>			
	Κατοικία	Τόπος Γέννησης	Επάγγελμα	Μορφωτικό επίπεδο		
<b>2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΜ</b>						
		Ημ. Βιοψίας		Αρ. Βιοψίας		
KM in situ	<input type="checkbox"/>	ΒΙΟΨΙΑ ΒΛΑΒΗΣ Incisional		ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	
SSM	<input type="checkbox"/>	ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΒΛΑΒΗΣ Excisional		ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	
NM	<input type="checkbox"/>	Εκτομή συμπληρωματική		ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	
LMM	<input type="checkbox"/>	Ημ. Βιοψίας		Αρ. Βιοψίας		
ALM	<input type="checkbox"/>					
M Ονύχων	<input type="checkbox"/>					
Αμελανωτικό μελάνωμα	<input type="checkbox"/>					
Μελάνωμα επί υπάρχοντος σπίλου	<input type="checkbox"/>					
Υποστροφή (ζώνη)	<input type="checkbox"/>					
Εξέλκωση	<input type="checkbox"/>					
Επίπεδο κατά CLARK		I <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>	
Πάχος κατά Breslow						
Ανοσοϊστοχημεία		S100 <input type="checkbox"/>	HMB-45 <input type="checkbox"/>			Tyrosinase <input type="checkbox"/>
Μιτώσεις						
Απαικόνηση		ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>			
Ιστορικό του ΚΜ			χρόνια			
Ιστορικό άλλου ΚΜ		ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	Χρόνια		

### 3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

A	<input type="checkbox"/>	Διάμετρος									
B	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	X	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	cm
C	<input type="checkbox"/>										
D	<input type="checkbox"/>										
E	<input type="checkbox"/>										

### 4 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

	3	6	12	18	24
CT θώρακος	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CT Ανω & κάτω κοιλίας	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CT Εγκεφάλου	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Σπινθηρογράφημα οστών	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Αφαίρεση λεμφαδένων φρουρού	ΝΑΙ <input type="checkbox"/>		ΌΧΙ <input type="checkbox"/>		
Ημερομηνία βιοψίας	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Αρ. Βιοψίας <input type="text"/>
	Θετική <input type="checkbox"/>		Αρνητική <input type="checkbox"/>		

### 5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Τύπος δέρματος κατά Fitzpatrick	I	<input type="checkbox"/>	II	<input type="checkbox"/>	III	<input type="checkbox"/>	IV	<input type="checkbox"/>	V	<input type="checkbox"/>	VI	<input type="checkbox"/>
Χρώμα τριχωτού κεφαλής	Μαύρο	<input type="checkbox"/>	Καστανό	<input type="checkbox"/>	Ξανθό	<input type="checkbox"/>	Κόκκινο	<input type="checkbox"/>				
Χρώμα οφθαλμών	Μαύρο	<input type="checkbox"/>	Καστανό	<input type="checkbox"/>	Πράσινο	<input type="checkbox"/>	Μπλέ	<input type="checkbox"/>	Γκρί	<input type="checkbox"/>		
Αριθμός στίλων	1-10	<input type="checkbox"/>	10-25	<input type="checkbox"/>	25-100	<input type="checkbox"/>	>100	<input type="checkbox"/>				
Αριθμός άτυπων στίλων	0	<input type="checkbox"/>	1-5	<input type="checkbox"/>	>25	<input type="checkbox"/>						
Εφηλίδες	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΌΧΙ	<input type="checkbox"/>								
Αριθμός μπλέ στίλων	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Αριθμός συγγενών στίλων	0	<input type="checkbox"/>	<1,5 cm	<input type="checkbox"/>	1,5-20cm	<input type="checkbox"/>	>20cm	<input type="checkbox"/>				
Ακτινικές υπερκερατώσεις	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΌΧΙ	<input type="checkbox"/>								
Άλλες κακοήθειες δέρματος	BCC	<input type="checkbox"/>	SCC	<input type="checkbox"/>								
Άλλες κακοήθειες	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΌΧΙ	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>							
Οικογενειακό ιστορικό ΚΜ	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΌΧΙ	<input type="checkbox"/>	Αγνωστο	<input type="checkbox"/>						
Οικογενειακό ιστορικό άτυπων στίλων	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΌΧΙ	<input type="checkbox"/>	Αγνωστο	<input type="checkbox"/>						

**6 ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ**

Χρόνια έκθεση στο ήλιο	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΟΧΙ	<input type="checkbox"/>
Διαλείπουσα έκθεση στον ήλιο	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΟΧΙ	<input type="checkbox"/>
Συνολική έκθεση στον ήλιο	Εβδομάδες ετησίως			<input type="checkbox"/>
Ηλιακά εγκαύματα παιδική ηλικία	0	<input type="checkbox"/>	1-2	<input type="checkbox"/>
			>2	<input type="checkbox"/>

**7 ΦΑΡΜΑΚΑ**

Φάρμακα	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΟΧΙ	<input type="checkbox"/>
Ορμόνες	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΟΧΙ	<input type="checkbox"/>
Ανοσοκατασταλτικά	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΟΧΙ	<input type="checkbox"/>
Φωτοευαίσθητοποιητές	ΝΑΙ	<input type="checkbox"/>	ΟΧΙ	<input type="checkbox"/>



Πίνακας 20. Η φόρμα καταγραφής των υγιών μαρτύρων για την μελέτη ασθενών μαρτύρων σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα του δέρματος στην Κρήτη

A.M..... Ονοματεπώνυμο.....
Ηλικία .....φύλο (Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ) ..... κατοικία.....
τόπος γέννησης..... Μορφωτικό επίπεδο.....
Επάγγελμα..... Εργασία σε εξωτερικό χώρο: <input type="checkbox"/> ναι, <input type="checkbox"/> όχι, <input type="checkbox"/> μερική
Χρώμα μαλλιών: <input type="checkbox"/> μαύρο, <input type="checkbox"/> καστανό, <input type="checkbox"/> ξανθό, <input type="checkbox"/> κόκκινο,
Τύπος δέρματος:
<input type="checkbox"/> I πάντα καίγεται, δε μαυρίζει ποτέ
<input type="checkbox"/> II πάντα καίγεται μαυρίζει ελάχιστα
<input type="checkbox"/> III σπάνια καίγεται, μαυρίζει πάντα
<input type="checkbox"/> IV δεν καίγεται ποτέ, πάντα μαυρίζει
<input type="checkbox"/> V δεν καίγεται ποτέ, σκούρο δέρμα
Χρώμα ματιών: <input type="checkbox"/> μαύρο, <input type="checkbox"/> καστανό, <input type="checkbox"/> πράσινο, <input type="checkbox"/> γαλάζιο, <input type="checkbox"/> γκρι
Αριθμός σπύλων (ελιών) δέρματος : <input type="checkbox"/> 0-11, <input type="checkbox"/> 12-25, <input type="checkbox"/> 26-100, <input type="checkbox"/> >101
<input type="checkbox"/> εφηλίδες / φακές
Αριθμός: κυανών σπύλων.....άτυπων σπύλων.....συγγενών σπύλων.....
<input type="checkbox"/> Διάμετρος συγγενών σπύλων: <input type="checkbox"/> <0.5 εκ, <input type="checkbox"/> 0.6-20 εκ, <input type="checkbox"/> >21
Δραστηριότητες υπό τον ήλιο.....ώρες/μήνα για.....χρόνια
<input type="checkbox"/> ακτινικές υπερκερατώσεις, <input type="checkbox"/> BCC, <input type="checkbox"/> SCC,
Άλλος όγκος δέρματος ..... Άλλη κακοήθης νεοπλασία.....
<input type="checkbox"/> Οικογενειακό ιστορικό μελανώματος
<input type="checkbox"/> Οικογενειακό ιστορικό άτυπων σπύλων
Εβδομάδες έκθεσης στον ήλιο ετησίως .....για.....χρόνια
Εβδομάδες διακοπών σε μέρη με ήλιο.....για.....χρόνια
Ώρες ηλιοέκθεσης ανά εβδομάδα.....για.....χρόνια
Ηλιακά εγκαύματα πριν την ενηλικίωση: <input type="checkbox"/> 0, <input type="checkbox"/> 1-2, <input type="checkbox"/> >2
Χρονίως λαμβανόμενα φάρμακα.....

# Βιβλιογραφία

---

- [1] Tannous ZS, Lerner LH, Duncan LM, Mihm MCJ & Flotte TJ. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol* (2000) **31**: pp. 705-708.
- [2] Cutaneous melanoma. in: Color atlas and synopsis of clinical dermatology. Common and serious diseases. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K, Dick S (Eds.). Mc Graw-Hill, 2001.
- [3] Liu V & Mihm MC. Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* (2003) **83**: p. 31-60, v.
- [4] Coleman WP3, Loria PR, Reed RJ & Krentz ET. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol* (1980) **116**: pp. 773-776.
- [5] Elder D, Elenitsas R, Javorsiky C. Benign melanocytic lesions and malignant melanoma. in: lever's histopathology of the skin. 8th edition, philadelphia,. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BJ (Eds.). Lippincott Raven, 1997.
- [6] Phillips ME, Margolis RJ, Merot Y, Sober AJ, Reed RJ, Muhlbauer JE & Mihm MCJ. The spectrum of minimal deviation melanoma: a clinicopathologic study of 21 cases. *Hum Pathol* (1986) **17**: pp. 796-806.
- [7] Schmoeckel C, Castro C, Braun-Falco O. Nevoid malignant melanoma. *Arch Dermatol Res* (1985) **277**: p. 362.
- [8] McNutt NS, Urmacher C, Hakimian J, Hoss DM & Lugo J. Nevoid malignant melanoma: morphologic patterns and immunohistochemical reactivity. *J Cutan Pathol* (1995) **22**: pp. 502-517.
- [9] Crowson AN, Magro CM & Mihm MCJ. Malignant melanoma with prominent pigment synthesis: "animal type" melanoma-A clinical and histological study of six cases with a consideration of other melanocytic neoplasms with prominent pigment synthesis. *Hum Pathol* (1999) **30**: pp. 543-550.
- [10] Abernethy JL, Soyer HP, Kerl H, Jorizzo JL & White WL. Epidermotropic metastatic malignant melanoma simulating melanoma in situ. A report of 10 examples from two patients. *Am J Surg Pathol* (1994) **18**: pp. 1140-1149.
- [11] Balch CM, Buzaid AC, Soong S, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA & Thompson JF. New tnm melanoma staging system: Linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol* (2003) **21**: pp. 43-52.
- [12] Day CLJ, Lew RA, Mihm MCJ, Harris MN, Kopf AW, Sober AJ & Fitzpatrick TB. The natural break points for primary-tumor thickness in clinical stage i melanoma. *N Engl J Med* (1981) **305**: p. 1155.
- [13] Haffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE & Rassner G. The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the tnm classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* (1992) **66**: pp. 856-861.

- [14] Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL & Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* (1980) **45**: pp. 3012-3017.
- [15] Clark WHJ, From L, Bernardino EA & Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* (1969) **29**: pp. 705-727.
- [16] Prade M, Sancho-Garnier H, Cesarini JP & Cochran A. Difficulties encountered in the application of clark classification and the breslow thickness measurement in cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer* (1980) **26**: pp. 159-163.
- [17] Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW & Bart RS. Breslow thickness and clark level in melanoma: Support for including level in pathology reports and in american joint committee on cancer staging. *Cancer* (2000) **88**: pp. 589-595.
- [18] Leiter U, Meier F, Schitteck B & Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* (2004) **86**: pp. 172-178.
- [19] Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM, McCarthy WH & Maddox WA. Head and neck melanoma in 534 clinical stage i patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg* (1984) **200**: pp. 769-775.
- [20] Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ & McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: Experience with 280 patients. *Cancer* (1998) **83**: pp. 1128-1135.
- [21] Slingluff CLJ, Vollmer R & Seigler HF. Acral melanoma: A review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol* (1990) **45**: pp. 91-98.
- [22] Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH & Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the american joint committee on cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* (2001) **19**: pp. 3622-3634.
- [23] Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA & Thompson JF. Final version of the american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* (2001) **19**: pp. 3635-3648.
- [24] Kopf AW, Gross DF, Rogers GS, Rigel DS, Hellman LJ, Levenstein M, Welkovich B, Friedman RJ, Roses DF & Bart RS. Prognostic index for malignant melanoma. *Cancer* (1987) **59**: pp. 1236-1241.
- [25] Vollmer RT. Malignant melanoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Pathol Annu* (1989) **24 Pt 1**: pp. 383-407.
- [26] Clemente CG, Mihm MCJ, Bufalino R, Zurrida S, Collini P & Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* (1996) **77**: pp. 1303-1310.
- [27] Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN & Das Gupta TK. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol* (1987) **123**: pp. 1326-1330.

- [28] Heenan PJ, Jarvis LR, de Klerk NH & Armstrong BK. Nuclear indices and survival in cutaneous melanoma. *Am J Dermatopathol* (1989) **11**: pp. 308-312.
- [29] Hazan C, Melzer K, Panageas KS, Li E, Kamino H, Kopf A, Cordon-Cardo C, Osman I & Polsky D. Evaluation of the proliferation marker mib-1 in the prognosis of cutaneous malignant melanoma. *Cancer* (2002) **95**: pp. 634-640.
- [30] Vecchiato A, Rossi CR, Montesco MC, Frizzera E, Seno A, Piccoli A, Martello T, Ninfo V & Lise M. Proliferating cell nuclear antigen (pcna) and recurrence in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* (1994) **4**: pp. 207-211.
- [31] Duncan LM, Deeds J, Hunter J, Shao J, Holmgren LM, Woolf EA, Tepper RI & Shyjan AW. Down-regulation of the novel gene melastatin correlates with potential for melanoma metastasis. *Cancer Res* (1998) **58**: pp. 1515-1520.
- [32] Monzon J, Liu L, Brill H, Goldstein AM, Tucker MA, From L, McLaughlin J, Hogg D & Lassam NJ. Cdkn2a mutations in multiple primary melanomas. *N Engl J Med* (1998) **338**: pp. 879-887.
- [33] Huang S, DeGuzman A, Bucana CD & Fidler IJ. Nuclear factor-kappaB activity correlates with growth, angiogenesis, and metastasis of human melanoma cells in nude mice. *Clin Cancer Res* (2000) **6**: pp. 2573-2581.
- [34] Elder DE, Rodeck U, Thurin J, Cardillo F, Clark WH, Stewart R & Herlyn M. Antigenic profile of tumor progression stages in human melanocytic nevi and melanomas. *Cancer Res* (1989) **49**: pp. 5091-5096.
- [35] Tsao H, Sober AJ. Acquired precursor lesions and markers of increased risk for cutaneous melanoma. In: Cutaneous Melanoma. Balch C, Houghton A, Sober A, Soong S. Quality Medical Publishing, 2003, pp 122-131.
- [36] Benign neoplasms and hyperplasias. Disorders of melanocytes (section 7). In: color atlas and synopsis of clinical dermatology. Common and serious diseases. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff Klaus, Dick Suurmond. p160-172. Mc Graw-Hill, 4th edition, New York 2001.
- [37] McKie R. Premalignant conditions (chapter 36). in: Textbook of Dermatology (cd-rom). Champion R, Burton J, Burns D, Breathnach S & eds. Blackwell Scientific Publications. 6th edition, Oxford, 1992.
- [38] Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Management des Melanoms. Garbe C (Ed.). Springer, 2007, p30.
- [39] McKie R. Melanocytic nevi and malignant melanoma (chapter 34). In: Textbook of Dermatology. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG eds. Vol 2. Blackwell Scientific Publications. 5th edition, Oxford, 1992, p1525-1560.
- [40] Garbe C & Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* (2001) **14**: pp. 280-290.
- [41] Mc Kie R, Hunter J, Aitchinson T, Hole D, McLaren K & et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland, 1979-1989. The scotish melanoma group. *Lancet* (1992) **339**: pp. 971-975 .

- [42] Osterlind A, Hou-Jensen K & Moller Jensen O. Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark 1978-1982. Anatomic site distribution, histologic types, and comparison with non-melanoma skin cancer. *Br J Cancer* (1988) **58**: pp. 385-391.
- [43] Carli P, Borgognoni L, Biggeri A, Carli S, Reali UM & Giannotti B. Incidence of cutaneous melanoma in the centre of Italy: Anatomic site distribution, histologic types and thickness of tumour invasion in a registry-based study. *Melanoma Res* (1994) **4**: pp. 385-390.
- [44] Diffey BL. The future incidence of cutaneous melanoma within the UK. *Br J Dermatol* (2004) **151**: pp. 868-872.
- [45] Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M & Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol* (2003) **148**: pp. 110-116.
- [46] MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, Doherty V & Vestey J. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an Epidemiological study. *Lancet* (2002) **360**: pp. 587-591.
- [47] Lamberg L. "Epidemic" of malignant melanoma: True increase or better detection? *JAMA* (2002) **287**: p. 2201.
- [48] GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2001.
- [49] Gilles G, Armstrong B, Burton R, Staples M, Thursfield V. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *BMJ* (1996) **312**: pp. 1121-1125.
- [50] Desmond RA & Soong S. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* (2003) **83**: pp. 1-29.
- [51] van der Rhee HJ, van der Spek-Keijser LM, van Westering R & Coebergh JW. Increase in and stabilization of incidence and mortality of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands, 1980-95. *Br J Dermatol* (1999) **140**: pp. 463-467.
- [52] Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, McCarthy WH, Murad TM & Maddox WA. Changing trends in cutaneous melanoma over a quarter century in Alabama, USA, and new south Wales, Australia. *Cancer* (1983) **52**: pp. 1748-1753.
- [53] Vinceti M, Bergomi M, Borciani N, Serra L & Vivoli G. Rising melanoma incidence in an Italian community from 1986 to 1997. *Melanoma Res* (1999) **9**: pp. 97-103.
- [54] English DR, Heenan PJ, Holman CD, Armstrong BK, Blackwell JB, Kelsall GR, Matz LR, Singh A & Seldam RE. Melanoma in western Australia 1975-76 to 1980-81: Trends in demographic and pathological characteristics. *Int J Cancer* (1986) **37**: pp. 209-215.
- [55] Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: Effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol* (1993) **100**: p. 322S-325S.

- [56] Kruger S, Garbe C, Buttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I & Orfanos CE. Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol* (1992) **26**: pp. 920-926.
- [57] Weiss J, Bertz J & Jung EG. Malignant melanoma in southern germany: Different predictive value of risk factors for melanoma subtypes. *Dermatologica* (1991) **183**: pp. 109-113.
- [58] Bauer J & Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* (2003) **16**: pp. 297-306.
- [59] Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J & Hole DJ. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* (1986) **292**: pp. 1555-1559.
- [60] Green A, Bain C, McLennan R & Siskind V. Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. *Recent Results Cancer Res* (1986) **102**: pp. 76-97.
- [61] Osterlind A, Tucker MA, Hou-Jensen K, Stone BJ, Engholm G & Jensen OM. The danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. I. importance of host factors. *Int J Cancer* (1988) **42**: pp. 200-206.
- [62] Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I & Suurkula M. Regional distribution of melanocytic naevi in relation to sun exposure, and site-specific counts predicting total number of naevi. *Acta Derm Venereol* (1992) **72**: pp. 123-127.
- [63] English JS, Swerdlow AJ, Mackie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J & Hole DJ. Site-specific melanocytic naevus counts as predictors of whole body naevi. *Br J Dermatol* (1988) **118**: pp. 641-644.
- [64] Loria D & Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in argentina. *Int J Dermatol* (2001) **40**: pp. 108-114.
- [65] Farinas-Alvarez C, Rodenas JM, Herranz MT & Delgado-Rodriguez M. The naevus count on the arms as a predictor of the number of melanocytic naevi on the whole body. *Br J Dermatol* (1999) **140**: pp. 457-462.
- [66] Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR & Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* (2003) **120**: pp. 1087-1093.
- [67] Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, Noe MC, Diconstanzo MP & Bonerandi JJ. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* (1990) **66**: pp. 387-395.
- [68] Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K & Cuzick J. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: A case-control study. *Br J Cancer* (1996) **73**: pp. 1605-1611.
- [69] Elder DE. Pathology of melanoma. *Clin Cancer Res* (2006) **12**: p. 2308s-2311s.

- [70] Marks R, Dorevitch AP & Mason G. Do all melanomas come from "moles"? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australas J Dermatol* (1990) **31**: pp. 77-80.
- [71] Carli P, Biggeri A & Giannotti B. Malignant melanoma in Italy: Risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* (1995) **32**: pp. 734-739.
- [72] Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini F, Gallus S & La Vecchia C. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: Results of a collaborative case-control study. *Cancer* (2000) **88**: pp. 2703-2710.
- [73] Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Farinas-Alvarez C, Herranz MT & Serrano S. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. *Am J Epidemiol* (1997) **145**: pp. 1020-1029.
- [74] Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, Guerry D & Clark WHJ. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* (1997) **277**: pp. 1439-1444.
- [75] Newton JA, Bataille V, Griffiths K, Squire JM, Sasieni P, Cuzick J, Bishop DT & Swerdlow A. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* (1993) **29**: pp. 989-996.
- [76] Toussaint S & Kamino H. Dysplastic changes in different types of melanocytic nevi. A unifying concept. *J Cutan Pathol* (1999) **26**: pp. 84-90.
- [77] Rieger E, Soyer HP, Garbe C, Buttner P, Kofler R, Weiss J, Stocker U, Kruger S, Roser M & Weckbecker J. Overall and site-specific risk of malignant melanoma associated with nevus counts at different body sites: A multicenter case-control study of the German central malignant-melanoma registry. *Int J Cancer* (1995) **62**: pp. 393-397.
- [78] Halpern AC, Guerry D4, Elder DE, Clark WHJ, Synnestvedt M, Norman S & Ayerle R. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol* (1991) **127**: pp. 995-999.
- [79] Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Yadav S, Abadir M, Sanfilippo L, Silverman MK & Vossaert KA. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with 'classic' atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol* (1994) **130**: pp. 993-998.
- [80] Greene MH, Clark WHJ, Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE & Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* (1985) **102**: pp. 458-465.
- [81] Carey WPJ, Thompson CJ, Synnestvedt M, Guerry D4, Halpern A, Schultz D & Elder DE. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* (1994) **74**: pp. 3118-3125.
- [82] Marghoob AA, Slade J, Kopf AW, Salopek TG, Rigel DS & Bart RS. Risk of developing multiple primary cutaneous melanomas in patients with the classic atypical-mole syndrome: A case-control study. *Br J Dermatol* (1996) **135**: pp. 704-711.

- [83] Slingluff CLJ, Vollmer RT & Seigler HF. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery* (1993) **113**: pp. 330-339.
- [84] Katsambas A & Nicolaidou E. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. Recent developments in epidemiology. *Arch Dermatol* (1996) **132**: pp. 444-450.
- [85] Osterlind A. Epidemiology on malignant melanoma in europe. *Acta Oncol* (1992) **31**: pp. 903-908.
- [86] Moan J & Dahlback A. The relationship between skin cancers, solar radiation and ozone depletion. *Br J Cancer* (1992) **65**: pp. 916-921.
- [87] Dennis LK, White E & Lee JA. Recent cohort trends in malignant melanoma by anatomic site in the united states. *Cancer Causes Control* (1993) **4**: pp. 93-100.
- [88] Green A, MacLennan R, Youl P & Martin N. Site distribution of cutaneous melanoma in queensland. *Int J Cancer* (1993) **53**: pp. 232-236.
- [89] Holman CD & Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: An analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst* (1984) **73**: pp. 75-82.
- [90] Elder DE. Skin cancer. Melanoma and other specific nonmelanoma skin cancers. *Cancer* (1995) **75**: pp. 245-256.
- [91] Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Colonna S & Bidoli E. Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern european population. *Eur J Cancer* (1992) **28A**: pp. 1172-1176.
- [92] Elwood JM & Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer* (1997) **73**: pp. 198-203.
- [93] Green A, Bain C, McLennan R & Siskid V. Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland, in: Epidemiology of malignant melanoma. recent results in cancer research. Gallagher R (Ed.). Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- [94] Elwood JM. Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol* (1996) **23**: pp. 650-666.
- [95] Elwood JM & Diffey BL. A consideration of ambient solar ultraviolet radiation in the interpretation of studies of the aetiology of melanoma. *Melanoma Res* (1993) **3**: pp. 113-122.
- [96] Whiteman D & Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control* (1994) **5**: pp. 564-572.
- [97] White E, Kirkckpatrick C, Lee J. Case-control study of malignant melanoma in washington state. I: constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* (1994) **139**: pp. 857-868.
- [98] Autier P, Dore J & EPIMEL and EORTC MELANOMA COOPERATIVE GROUP. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int J Cancer* (1998) **77**: pp. 533-537.



- [99] Phalberg A, Kolmer K, Gefeller O & FEBIM study group. Timing of ultraviolet radiation and melanoma: Epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation induced melanoma. *Br J Dermatol* (2001) **144**: pp. 471-475.
- [100] Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CSM, Sperhackle CL, Dzekaniak KS & Gleisner ALM. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: Some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol* (2002) **41**: pp. 557-562.
- [101] Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Cristofolini M, Elwood JM, Green A, Holly EA, Mack T & MacKie RM. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: Systematic overview of 10 case-control studies. The international melanoma analysis group (IMAGE). *Int J Cancer* (1995) **62**: pp. 367-376.
- [102] Elwood JM, Williamson C & Stapleton PJ. Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation, and exposure to fluorescent and other lighting sources. *Br J Cancer* (1986) **53**: pp. 65-74.
- [103] Green A, Siskind V, Bain C & Alexander J. Sunburn and malignant melanoma. *Br J Cancer* (1985) **51**: pp. 393-397.
- [104] Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Spinelli JJ, Pearson JC & Threlfall W. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada melanoma study. *Br Med J (Clin Res Ed)* (1984) **288**: pp. 99-102.
- [105] Weinstock MA, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Bronstein BR, Mihm MCJ & Speizer FE. Melanoma and the sun: The effect of swimsuits and a "healthy" tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. *Am J Epidemiol* (1991) **134**: pp. 462-470.
- [106] Green A, McLennan R, Siskind V. Common acquired nevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer* (1985) **35**: pp. 297-300.
- [107] Grulich A, Bataille V, Swerdlow A, Newton-Bishop B, McCathy W. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high risk population: A case control study in new south Wales, Australia. *Int J Cancer* (1996) **67**: pp. 485-491.
- [108] Augustsson A, Stiernér U, Rosdahl I & Suurkula M. Common and dysplastic naevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Swedish population. *Acta Derm Venereol* (1991) **71**: pp. 518-524.
- [109] Garbe C, Krüger S, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I & Orfanos CE. Markers and relative risk in a German population for developing malignant melanoma. *Int J Dermatol* (1989) **28**: pp. 517-523.
- [110] Holly EA, Kelly JW, Shpall SN & Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* (1987) **17**: pp. 459-468.
- [111] Veierød MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B & Adami H. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst* (2003) **95**: pp. 1530-1538.

- [112] Lock-Andersen J, Drzewiecki KT & Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. a danish case-control study. *Acta Derm Venereol* (1999) **79**: pp. 74-80.
- [113] Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R & Bahmer F. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: Multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Invest Dermatol* (1994) **102**: pp. 695-699.
- [114] Garbe C & Orfanos CE. Epidemiology of malignant melanoma in central europe: Risk factors and prognostic predictors. Results of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *Pigment Cell Res* (1992) **Suppl 2**: pp. 285-294.
- [115] Chen YT, Dubrow R, Holford TR, Zheng T, Barnhill RL, Fine J & Berwick M. Malignant melanoma risk factors by anatomic site: A case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer* (1996) **67**: pp. 636-643.
- [116] Norris W. A case of fungoid disease. *Edimburg Surg J* (1820) **16**: pp. 377-381.
- [117] Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, Holly EA, Mack T, MacKie RM & Osterlind A. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The international melanoma analysis group (IMAGE). *Int J Cancer* (1995) **62**: pp. 377-381.
- [118] Walter SD, Marrett LD, From L, Hertzman C, Shannon HS & Roy P. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. *Am J Epidemiol* (1990) **131**: pp. 232-243.
- [119] Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D & Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. methods and descriptive results of the south wales skin cancer study. *Br J Cancer* (1996) **74**: pp. 1302-1307.
- [120] Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D & Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. II analytical results of the south Wales skin cancer study. *Br J Cancer* (1996) **74**: pp. 1308-1312.
- [121] Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R & Staines D. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol* (1988) **19**: pp. 1045-1052.
- [122] Dubin N, Moseson M & Pasternack BS. Epidemiology of malignant melanoma: pigmentary traits, ultraviolet radiation, and the identification of high-risk populations. *Recent Results Cancer Res* (1986) **102**: pp. 56-75.
- [123] Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Newton Bishop J, McCarthy W, Hersey P & Cuzick J. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: A joint case-control study of melanoma in the uk and australia. *Br J Cancer* (1998) **77**: pp. 505-510.
- [124] Bataille V, Sasieni P, Grulich A, Swerdlow A, McCarthy W, Hersey P, Newton Bishop JA & Cuzick J. Solar keratoses: A risk factor for melanoma but negative association with melanocytic naevi. *Int J Cancer* (1998) **78**: pp. 8-12.

- [125] Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK & Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* (2003) **95**: pp. 806-812.
- [126] de Vries E, Bray FI, Coebergh JWW & Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* (2003) **107**: pp. 119-126.
- [127] Aiuca E, Iribas C, de Rada, Aristegui, ME, et al. Incidence and mortality of cancer in Navarra, 1993-1997. Tendencies in the last 25 years. *ANALES Sis San Navarra* (2001) **24**: pp. 339-362.
- [128] Vlachonikolis IG, Aletra TJ & Georgoulas V. Incidence of breast cancer on crete, 1994-1995. *Eur J Cancer* (2002) **38**: pp. 574-577.
- [129] Black RJ, Bray F, Ferlay J & Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the european union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* (1997) **33**: pp. 1075-1107.
- [130] GLOBOCAN 2000 IARC. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Cancerbase no. 5. Lyon (Ed.). IARC Press, 2001.
- [131] Blum A, Ellwanger U & Garbe C. Seasonal patterns in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma: Analysis of the data of the german central malignant melanoma registry. *Br J Dermatol* (1997) **136**: pp. 968-969.
- [132] Swerdlow AJ. Seasonality of presentation of cutaneous melanoma, squamous cell cancer and basal cell cancer in the oxford region. *Br J Cancer* (1985) **52**: pp. 893-900.
- [133] de Vries E, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AMM & Coebergh JWW. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the netherlands: a northwest to southeast gradient?. *Eur J Cancer* (2003) **39**: pp. 1439-1446.
- [134] Garbe C, Lasithiotaki S K. Epidemiologie des Melanoms der Haut. In: Management des melanoms. Garbe C (Ed.). Springer, 2006.
- [135] Garbe C & Orfanos CE. Epidemiology of malignant melanoma in west Germany in an international comparison]. *Onkologie* (1989) **12**: pp. 253-262.
- [136] Cristofolini M, Franceschi S, Tasin L, Zumiani G, Pisciole F, Talamini R & La Vecchia C. Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a northern italian population. *Int J Cancer* (1987) **39**: pp. 150-154.
- [137] Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Aunon P, Espinosa Arranz E, Jalon Lopez JI & Ordonez Gallego A. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res* (1999) **9**: pp. 199-205.
- [138] Landi MT, Baccarelli A, Calista D, Pesatori A, Fears T, Tucker MA & Landi G. Combined risk factors for melanoma in a mediterranean population. *Br J Cancer* (2001) **85**: pp. 1304-1310.
- [139] Fitzpatrick T. The validity and practicality of sun-reactive skin types i through vi. *Arch Dermatol* (1988) **124**: pp. 869-871.

- [140] Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* (2000) **25**: pp. 459-463.
- [141] Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC & Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* (1999) **340**: pp. 1341-1348.
- [142] Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB & Pearson JC. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure-The western Canada melanoma study. *Int J Cancer* (1985) **35**: pp. 427-433.
- [143] Elwood JM, Gallagher RP, Davison J & Hill GB. Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma-The western Canada melanoma study. *Br J Cancer* (1985) **51**: pp. 543-549.
- [144] Pion IA, Rigel DS, Garfinkel L, Silverman MK & Kopf AW. Occupation and the risk of malignant melanoma. *Cancer* (1995) **75**: pp. 637-644.
- [145] Elwood J. Melanoma and sun exposure: contrasts between intermittent and chronic sun exposure. *World J Surg* (1992) **16**: pp. 157-165.
- [146] Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R & Bahmer F. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: Multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German dermatological society. *J Invest Dermatol* (1994) **102**: pp. 700-705.
- [147] Kraemer K, Tucker M, Tarone R & et al. Risk of cutaneous melanoma in dysplastic naevus syndrome types a and b. *N Engl J Med* (1986) **315**: pp. 1615-1616.
- [148] Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E & Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res* (2004) **14**: pp. 301-309.
- [149] Lasithiotakis K, Kruger-Krasagakis S, Manousaki A, Ioannidou D, Panagiotides I & Tosca A. The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece. *Int J Dermatol* (2006) **45**: pp. 397-401.
- [150] Katalinic A, Kunze U & Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: Incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* (2003) **149**: pp. 1200-1206.
- [151] Balch CM, Soong S, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA & Thompson JF. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* (2004) **54**: p. 131-49.
- [152] Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton AJ, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE & McMasters KM. A new American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* (2000) **88**: pp. 1484-1491.
- [153] Chang AE, Karnell LH & Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. The American college of surgeons commission on cancer and the American cancer society. *Cancer* (1998) **83**: pp. 1664-1678.

- [154] Garbe C, McLeod GR & Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and central Europe. *Cancer* (2000) **89**: pp. 1269-1278.
- [155] Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A & Orfanos CE. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* (1995) **75**: pp. 2492-2498.
- [156] Murray CS, Stockton DL & Doherty VR. Thick melanoma: The challenge persists. *Br J Dermatol* (2005) **152**: pp. 104-109.
- [157] Jiveskog S, Ragnarsson-Olding B, Platz A & Ringborg U. N-ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of humans but rare in mucosal membranes or unexposed skin. *J Invest Dermatol* (1998) **111**: pp. 757-761.
- [158] Sasaki Y, Niu C, Makino R, Kudo C, Sun C, Watanabe H, Matsunaga J, Takahashi K, Tagami H, Aiba S & Horii A. Braf point mutations in primary melanoma show different prevalences by subtype. *J Invest Dermatol* (2004) **123**: pp. 177-183.
- [159] Barnhill R, Mihm MJ. Histopathology of malignant melanoma and its precursor lesions. in: melanocytic tumors of the skin. atlas of tumor pathology third series, fascicle 2. Elder D, Murphy G & eds (Eds.). Washington, DC/Bethesda, MD: Armed Forces Institute of Pathology, 1991.
- [160] Pfahlberg A, Gefeller O & Kolmel KF. Public awareness of malignant melanoma risk factors in germany. *J Epidemiol Community Health* (1997) **51**: pp. 698-700.
- [161] Bacos L, Wagner M, Bacos RM, Leite CS, Sperhake CL, Dzekaniak KS, Gleisner AL. Sunburns sunscreens an phenotypes: some risk factors for cutaneouw melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol* (2002) **41**: 557-562.
- [162] Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol* (1995) **141**: 923-933.
- [163] Elwood JM, Whitehead SM, Davison J, Stewart M, Galt. Malignant melanoma in England: risks associated with nevi, freckles, social class, hair color and sunburn. *Int J Cancer* (1990) **19**: 801-810.
- [164] Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen QM. The Danish case control study of cutaneous malignant melanoma. II importance of UV light exposure. *Int J Cancer* (1988) **42**: 319-324.