

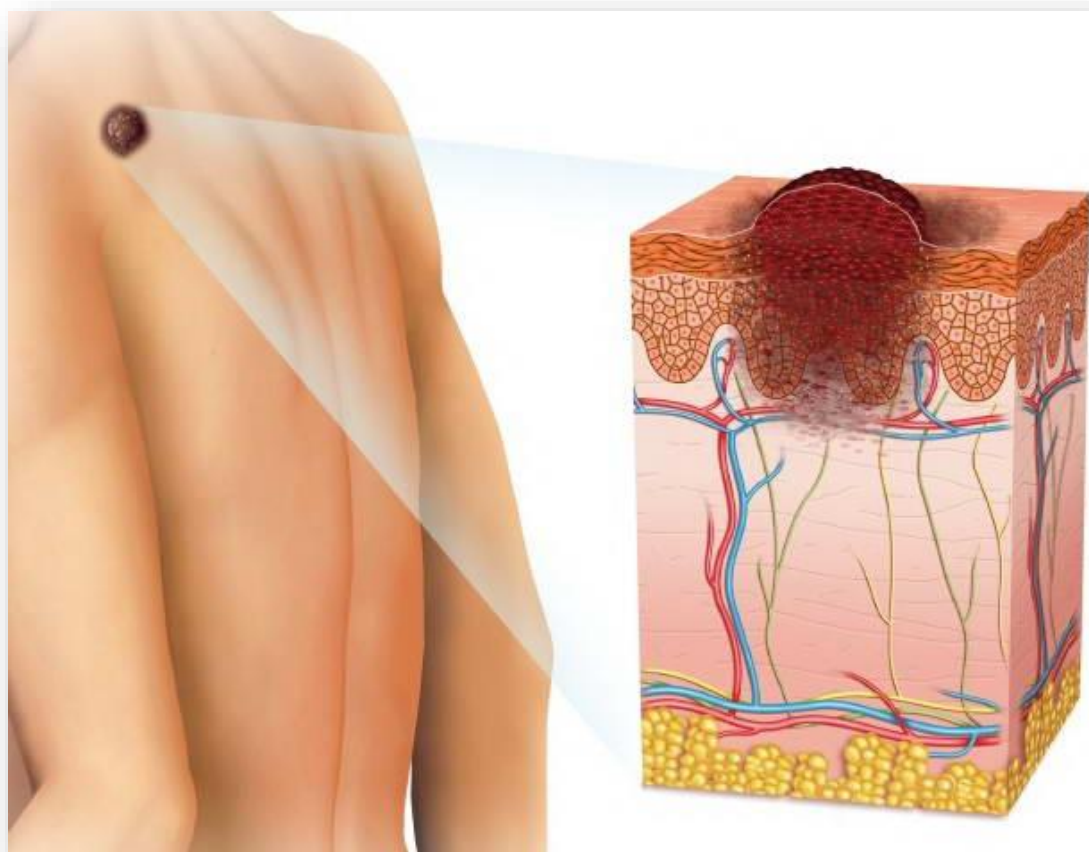


ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

## ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Πτυχιακή εργασία  
Της  
**Κακάρα Μαριάνθης**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ



**Επιβλέπουσα:** Γιαννάκου Ουρανία, Βιολόγος, Επίκουρη καθηγήτρια

# Περιεχόμενα

Πρόλογος .....	σελ.5
Εισαγωγή.....	σελ.7
<b>1 Ανατομία Του Δέρματος.....</b>	<b>σελ.8</b>
1.1 Επιδερμίδα.....	σελ.9
1.2 Χόριο.....	σελ.11
1.3 Λιπώδης ή Υποδόριος Ιστός.....	σελ.12
<b>2 Συστατικά του Δέρματος.....</b>	<b>σελ.12</b>
2.1 Κερατινοκύτταρα.....	σελ.13
2.2 Μελανοκύτταρα.....	σελ.14
2.3 Μελανίνη.....	σελ.15
<b>3 Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία.....</b>	<b>σελ.17</b>
3.1 Η φύση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.....	σελ.17
3.2 Οι κίνδυνοι της ακτινοβολίας.....	σελ.17
3.3 Ιονίζουσα ακτινοβολία.....	σελ.18
3.4 Μη ιονίζουσα ακτινοβολία.....	σελ.18
<b>4 Σπίλοι.....</b>	<b>σελ.19</b>
4.1 Κυανούς σπίλος.....	σελ.20
4.2 Συγγενής σπίλος, μικρού ή μεσαίου μεγέθους.....	σελ.21
4.3 Συγγενής σπίλος, γιγαντιαίος.....	σελ.22

4.4 Σπίλος Splitz.....	σελ.24
4.5 Σπιλοκυτταρικός σπίλος.....	σελ.25
4.6 Επίκτητοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι.....	σελ.26
4.7 Διάφοροι σπίλοι.....	σελ.28
4.8 Σπίλος με άλω.....	σελ.28
4.9 Σπίλος του Meyerson.....	σελ.29
4.10 Σπίλος Δίκην Κονκάρδας.....	σελ.29
4.11 Σπίλος του Becker.....	σελ.30
4.12 Οικογενής σύνδρομο άτυπων σπίλων-μελανώματα.....	σελ.31
4.13 Βλάβες που μιμούνται το μελάνωμα.....	σελ.32
5 Το μελάνωμα.....	σελ.32
5.1 Παθογένεια μελανώματος.....	σελ.33
5.2 Κατηγορίες μελανώματος.....	σελ.34
5.3 Παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση μελανώματος.....	σελ.37
5.4 Πρόγνωση και σταδιοποίηση του μελανώματος.....	σελ.39
5.5 Διάγνωση Μελανώματος.....	σελ.43
5.6 Δερματοσκοπία και Διαφορική Διάγνωση.....	σελ.44
5.7 Μοριακή Διάγνωση.....	σελ.46
5.8 Περεταίρω έλεγχος για τη σταδιοποίηση της νόσου.....	σελ.46
5.9 Πρόληψη.....	σελ.47
5.10 Θεραπεία.....	σελ.48
6 Νεώτερα στοιχεία στην έρευνα για το μελάνωμα.....	σελ.51

6.1 Κατάσταση cdkn2a / cdk4 σε ασθενείς με οικογενειακό μελάνωμα και σύνδεση με διάφορους κλινικούς και παθολογικούς παραμετρους.....σελ.51	σελ.51
6.2 Αντικαρκινική δραστηριότητα της euplotin c και απομονωμένη euplotes crassus από την θαλάσσια πυραμίδα ενάντια στα ανθρώπινα κύτταρα του μελανωματος.....σελ.55	σελ.55
6.3 Το σημερινό τοπίο και το μέλλον της διπλής ανοσοθεραπείας με αναστολείς αντι-ctla4 και pd-1 / pd-11 στον καρκίνο. Τα διδάγματα από τις κλινικές δόκιμες με μελάνωμα και μη μικροκύτταρο καρκίνο του πνεύμονα (nslc) .....σελ. 53	σελ. 53
6.4 Talimogene laherparepvec σε συνδυασμό με anti-pd-1 που βασίζεται στην ανοσοθεραπεία για μη αναστρέψιμο μελάνωμα σταδίου iii-iv: μια σειρά περιπτώσεων.....σελ. 54	σελ. 54
6.55 Θεραπεία με θετά κύτταρα και λεμφοκύτταρα που διεισδύουν σε όγκους σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα.....σελ.55	σελ.55
Περίληψη.....σελ.56	σελ.56
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....σελ.58	σελ.58

## Πρόλογος

Είναι γνωστό, πως περίπου το 13<sup>ο</sup> μήνα της κύησης γίνεται μετανάστευση κυττάρων από τη νευρική ακρολοφία στη συμβολή της επιδερμίδας με το χόριο. Τα κύτταρα αυτά με την διαδικασία της εξέλιξης μετατρέπονται στα κεχρωσμένα μελανοκύτταρα και τοποθετούνται ανάμεσα στα κύτταρα της βασικής στοιβάδας και της επιδερμίδας. Το σύνολο των μελανοκυττάρων που είναι υπεύθυνα για τον χρωματισμό του ανθρώπινου τριχωτού της κεφαλής και της επιδερμίδας είναι πλήθους είναι πλήθους 2 με 3 δισεκατομμυρίων μελανοκυττάρων που παράγουν την μελανίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι το χρώμα του δέρματος δεν οφείλεται στο πλήθος των μελανοκυττάρων αλλά στη μορφολογία και στη λειτουργία τους. (Παπάς, 2011' Σουβατζίδης, 2012' Underwood & Cross, 2011).

Το μελάνωμα προέρχεται από την κακοήθη εξαλλαγή των κυττάρων αυτών και παρουσιάζεται ως μια ποικιλόχρωμη και ασύμμετρη βλάβη με ασαφή όρια και μερικές φορές με υπέγερση ή με εξέλκωση. Είναι γεγονός, πως τα τελευταία χρόνια έχει μεγάλη αύξηση συχνότητας και να αποτελεί το 1,2% του συνόλου των καρκίνων του δέρματος , το 1-3% όλων των κακοηθειών με 70.000 νέων περιπτώσεων κάθε χρόνο. Αυτό είναι ένα δυσάρεστο φαινόμενο για τον ανθρώπινο πληθυσμό , διότι η ετήσια αύξηση του πληθυσμού φτάνει μόλις το 1,17%. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα , υπολογίζεται ότι το 2015 στις Η.Π.Α 1 στους 50 ( αναλογία 1:49) ,όταν το έτος 1935 η αναλογία ήταν 1:1500. Το 2015 θα διαγνωσθούν με μελάνωμα οι 51.400 και από αυτούς δεν θα καταφέρουν να επιβιώσουν οι 7.800. Πρέπει να σημειωθεί ότι είναι ένας από τους πιο απειλητικούς για την ζωή τύπος καρκίνου και πολύ κοινός στις ηλικίες 25-29 ετών στο γυναικείο φύλλο , έχοντας την δεύτερη θέση σε συχνότητα μετά τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 30-34. Στις Η.Π.Α πεθαίνει κάθε ώρα ένας άνθρωπος από μελάνωμα ,με το συνολικό κόστος νοσηλείας όλων των πασχόντων από αυτό τον τύπο καρκίνου να ανέρχεται στα 800 εκατομμύρια δολάρια. (Παπάς, 2011' Σουβατζίδης, 2012' Underwood & Cross 2011).

Επομένως , είναι λογικό η έγκαιρη διάγνωση του μελανώματος όπως και σε άλλες παθήσεις να αποτελεί το μείζον ζήτημα στην ιατρική. Ειδικά που στις μέρες μας, έχουμε τόσο μεγάλη επίπτωση εξαιτίας των νέων συνηθειών που είναι η αυξημένη και παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο χωρίς προστασία. Έτσι , η δερματοσκόπηση παίρνει σημαντικό ρόλο στην καθημερινή πράξη με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση του καοήθη νεοπλάσματος. Η δερματοσκόπηση αποτελεί

μια τεχνική η οποία συνδυάζει και την μακροσκοπική πλευρά της εξέτασης αλλά και την οπτική του μικρόκοσμου όπως θα γινόταν με μια ιστολογική εξέταση όπως είναι η βιοψία. Συνεπώς, με αυτό το δυνατό χαρτί στα χέρια μας όπως είναι η δερματοσκόπηση μπορούμε να ελπίζουμε σε μια πιο έγκαιρη διάγνωση αλλά και σ'ένα μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής στους πάσχοντες. Βέβαια, σε κάθε δερματοσκοπικό στοιχείο πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψιν μας τόσο την μορφολογική ανάλυση αλλά και την σημασιολογική τους μελέτη από τους αρμόδιους γιατρούς.

Σκοπός, λοιπόν αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσουμε αλλά και να κατανοήσουμε τις δερματικές βλάβες που καταλήγουν σε κακοήθειες και συγκεκριμένα του μελανώματος οι οποίες έχουν άμεση σχέση με την επίδραση του περιβάλλοντος όπως είναι για παράδειγμα η παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο χωρίς προστασία. Επίσης, θα κατανοήσουμε καλύτερα τον τρόπο και την λειτουργία της ακτινοβολίας έπειτα από την έκθεση του ανθρώπου, θα θυμηθούμε την βασική ανατομία του δέρματος. Καθώς, και ένας ακόμη και από τους σημαντικούς στόχους αυτής της εργασίας είναι να βρούμε τους σωστότερους μεθόδους πρόληψης, διάγνωσης και αντιμετώπισης του πιο επιθετικού τύπου καρκίνου, το μελάνωμα.

Η μελέτη αυτή θα αποτελείται από την εισαγωγή όπου θα διασαφηνίζονται κάποιες σημαντικές έννοιες, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση του θέματος. Το κυρίως μέρος στο οποίο θα γίνει η ανάλυση των σημαντικότερων στοιχείων και ευρημάτων που θα καλύπτουν πλήρως το σκοπό της εργασίας. Τέλος, θα γίνει η περίληψη της βασικής έννοιας του θέματος.

## Εισαγωγή

Το αρχαιότερο εύρημα ανθρώπου που εντοπίστηκε με οστικές μεταστάσεις από κακοήθες μελάνωμα, με την μέθοδο του ραδιενεργού άνθρακα ήταν μια μούμιας Ίνκας ηλικίας 24000 ετών , ενώ η πρώτη αναφορά έγινε τον 5<sup>ο</sup> αιώνα π. Χ. από τον Ιπποκράτη(390) ,αλλά υπήρξε και μια δεύτερη αναφορά από τον Ρούφο από την Έφεσο. Επίσης, περιγραφές για τους «θανατηφόρους μαύρους όγκους με μεταστάσεις και το θανατηφόρο μαύρο υγρό» έγιναν και στα κείμενα διάφορων επιστημόνων όπως είναι ο Highmore το 1651, ο Bonet το 1679, ο Bartholin το 1677 αλλά και ο Henrici και ο Northnagel το 1757. Παρόλα αυτά , οι βασικές γνώσεις για το κακοήθες μελάνωμα άρχιζαν να παίρνουν τις βάσεις τους από το 1787 και το 1997 από τους John Hunter και Wallance H. Clark αντίστοιχα. Έτσι ,παρατηρούμε ότι μπορεί να είχαμε καταγραφές ανθρώπων που έπασχαν από την συγκεκριμένη νόσο από το πΧ ,αλλά μόνο τους τελευταίους 2 αιώνες αρχίζουμε να ανακαλύπτουμε με ποιον τρόπο και ποια λειτουργία έχει δράση το μελάνωμα. (Παπάς, 2011´ Σουβατζίδης, 2012´ Underwood & Cross 2011).

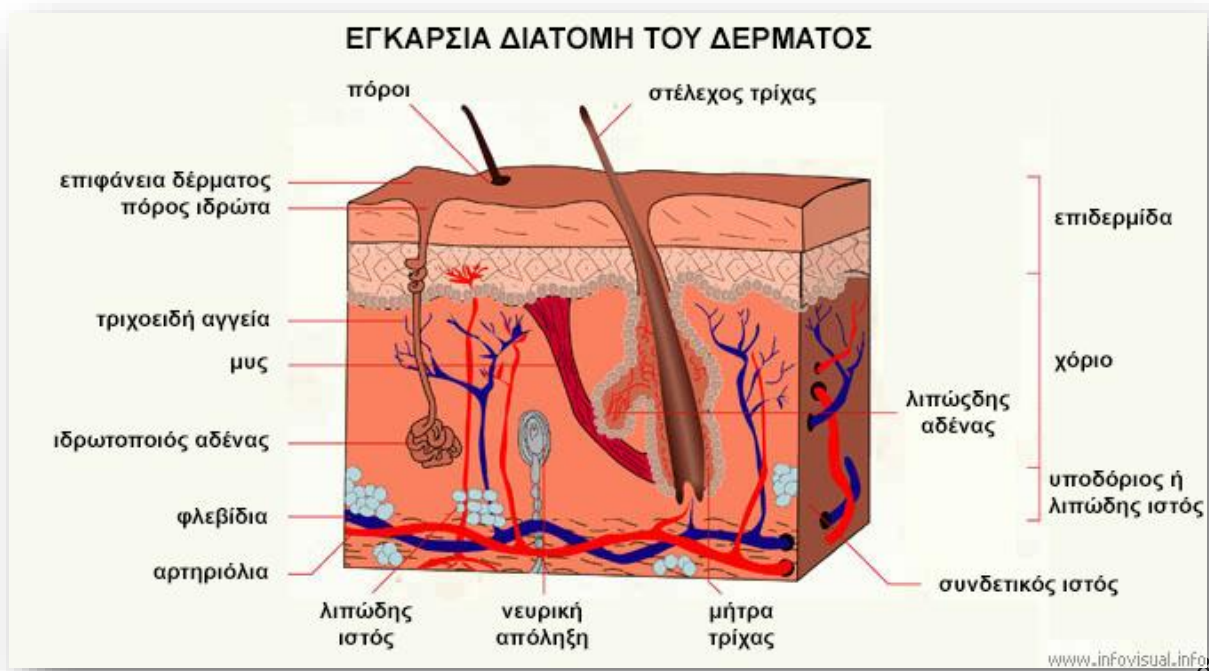
Το 1894 ,ο Paul Gerson Una ήταν ο πρώτος που έδωσε σημασία στο συνδυασμό της ιστοπαθολογίας του δέρματος και της κλινικής δερματολογίας στη ταξινόμηση πρωτοπαθών μορφολογικών δομών των δερματικών ασθενειών. Δηλαδή ήταν από τους πρώτους που είχε αντιληφθεί ότι ήταν σημαντικό για την ακριβή διάγνωση ένας συσχετισμός μεταξύ κλινικής και ιστολογικής εικόνας από ένα έμπειρο μάτι όπως είναι του δερματολόγου. Αυτή την αντίληψη την είχε δημοσιεύσει, το 1894, στο εγχειρίδιο Histopathology of Skin Disease. Βέβαια, Αυτός ο τρόπος διάγνωσης γινόταν το 19<sup>ο</sup> αιώνα στην Γερμανία. Σήμερα, δεν σχεδόν κανένας δερματολόγος δεν κάνει ιστολογική διάγνωση αλλά και σχεδόν κανένας παθολογοανατόμος δεν βλέπει την κλινική εικόνα. Με αποτέλεσμα , συχνά οι δύο κλάδοι να έχουν διαφορετικές απόψεις και να οδηγούνται σε λανθασμένοι διάγνωση όπου αυτό το λάθος θα έχει τραγικές συνέπειες ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο. Για αυτό λοιπόν, είναι απαραίτητο αν όχι αναγκαίο η συχνή επικοινωνία και συνεργασία αυτών των κλάδων για την καλύτερη και ορθότερη διάγνωση. Η διαπίστωση αυτή ισχύει σε πολλούς κλάδους της ιατρικής και ειδικότερα στην ειδικότητα του δερματολόγου σχετικά με την διάγνωση του κακοήθους μελανώματος. (Παπάς, 2011´ Σουβατζίδης, 2012´ Underwood & Cross 2011´ Nørgaard, C. 2011).

Το μελάνωμα αποτελεί ένα κακοήθες νεόπλασμα των μελανοκυττάρων. Όμως για την καλύτερη κατανόηση του μελανώματος θα πρέπει να κατανοήσουμε πρώτα κάποιους όρους όπως η

ανατομία και η δομή τους δέρματος , των δερματικών κυττάρων , την έννοια και την λειτουργία των μελανοκυττάρων αλλά και τα είδη και τον τρόπο δράσης της υπεριώδους -ιονίζουσας ακτινοβολίας στο δέρμα .

## 1.Ανατομία του Δέρματος

Είναι γεγονός πως το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπου είναι το δέρμα. Λαμβάνοντας υπ' όψιν το συνολικό του βάρος αλλά και την επιφάνεια του που καλύπτει όλη την επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος. Ανατομικά διακρίνεται σε 3 βασικές κυτταρικές στιβάδες, την επιδερμίδα, το χόριο και τον υποδόριο ή λιπώδη ιστό, από έξω προς τα μέσα. Κάθε στιβάδα αποτελείται από διαφορετική κυτταρική σύσταση και επομένως η έκαστη στιβάδα έχει διαφορετική δομή και λειτουργία. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι το η συνολική έκταση του δέρματος ενός ενήλικα είναι περίπου 160 m<sup>2</sup> και αποτελεί το 8% του σωματικού του βάρους.(Anderson & Parrish, 1981' Baranoski & Krishnaswamy, 2004' Dayan & Stratum, 2018' Igarashi, Nishimo & Mayar, 2005' Schaefer, Hansen, Schneider, Contreras & Lehr, 2008' Tsumura, Kawabuchi, Haneishi & Miyake, 2001' Underwood & Cross, 2011' www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf. Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52' Xu & Lu, 2011' Young, 1997 ).





## ➤ 1.1 ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ (EPIDERMIS)

Η επιδερμίδα αποτελεί το εξωτερικό στρώμα του δέρματος. Είναι κυτταροβριθή, χωρίς αγγεία, εδράζεται επί βασικής μεμβράνης και διαθέτει σαφή διαστρωμάτωση σε κάθετο άξονα.

Οι ουσίες που παράγει είναι ένα σύνθετο μίγμα πρωτεϊνών, το οποίο ονομάζεται κερατίνη. Υπάρχουν εξειδικευμένα εξαρτήματα που εδράζονται στην επιδερμίδα μέχρι το χόριο. Η πυκνότητα τους είναι ποικίλη ανάλογα με την περιοχή που βρίσκονται όπως ποικίλλει και το πάχος και η δομή της επιδερμίδας. Αυτή είναι σημαντική πληροφορία για την ερμηνεία της δερματικής βιοψίας που πρέπει να παίρνετε υπόψιν η προέλευση του.

Παρότι η επιδερμίδα αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα κύτταρα σε διάφορα στάδια ωρίμανσης, υπάρχουν και αλλά μη επιθηλιακά κύτταρα από μέσα σε αυτήν και κατά συνέπεια στις στιβάδες της. Οι στιβάδες που αποτελούν την επιδερμίδα είναι:

### ➤ Βασική στιβάδα (stratum Basale):

Είναι η πιο βαθιά υποστιβάδα της επιδερμίδας και αποτελείται από ένα μόνο στρώμα βασικών κυττάρων. Η βασική στιβάδα περιέχει μελανοκύτταρα και παράγει κερατινοκύτταρα. Βρίσκεται ανάμεσα από το χόριο και την επιδερμίδα. Επίσης, βρίσκεται το 8% του συνολικού νερού της επιδερμίδας όπου το νερό αυτό στο πέρασμα του χρόνου (γεράματα) μειώνεται και λεπταίνει το στρώμα της υποστιβάδας.

### • Ακανθωτή στιβάδα (Stratum Spinosum):

Στην ακανθωτή στιβάδα τα βασικά κύτταρα γίνονται πολύπλευρα, μέσω της διαδικασίας *turn over*, καταλήγοντας να αποτελούν 14 στρώματα. Αυτά τα κύτταρα της υποστιβάδας αυτής ονομάζονται ακανθωτά εξαιτίας της μορφολογίας του (αφού έχουν μικρά αγκάθια στο εξωτερικό των μεμβρανών τους) και το πάχος της υποστιβάδας κυμαίνεται από 50 μm μέχρι 150μm.

### • Κοκκώδης στιβάδα (Stratum Granulosum)

Η στιβάδα αυτή έχει 2-4 στρώματα στρώματα κοκκωδών κυττάρων με πάχος περίπου 3μm. Εδώ γίνονται οι διεργασίες για την έναρξη της κερατινοποίησης των κερατινοκυττάρων, όπου εκεί γίνεται λύση των οργανιδίων των κυττάρων όπως για παράδειγμα τα μιτοχόνδρια και ο πυρήνας. Στη συνέχεια την θέση των μιτοχονδρίων αντικαθιστά μεγάλες ποσότητες ινών

κερατίνης ενώ μειώνεται και η υγρασία , μέχρι που αλλάζει και το σχήμα τους σε πεπλατυσμένα κύτταρα.

- Διαυγής υποστιβάδα (Stratum Lucidum)

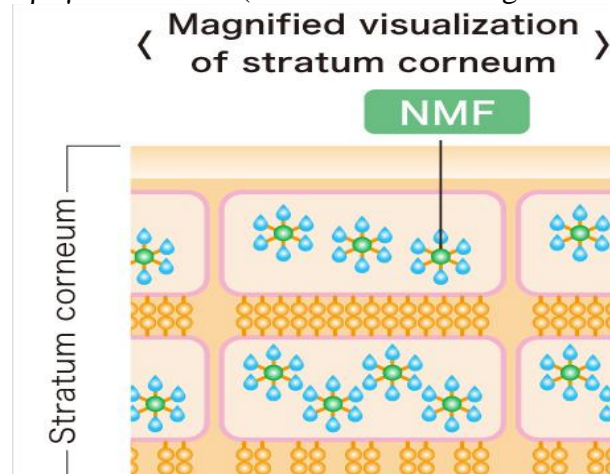
Δεν βρίσκεται σε όλη την έκταση του δέρματος παρά μόνο στις περιοχές που καλύπτονται τα πέλματα και οι παλάμες . Η συγκεκριμένη στιβάδα έχει την ικανότητα να στοιβάζονται τα κύτταρα ακόμη πιο πυκνά.

- Κεράτινη στιβάδα (Stratum Corneum):

Είναι η εξωτερική υποστιβάδα της επιδερμίδας με πάχος 8-15μm. Αποτελείται από πολλά επίπεδα κερατινοκυττάρων σε σχηματισμό εξαγώνου, ενώ παράλληλα περιστοιχίζονται από λιπίδια. Στη κεράτινη στιβάδα τα κύτταρα που την αποτελούν δεν έχουν καθόλου νερό και οργανίδια αλλά είναι γεμάτα με ίνες κερατίνης.

Αυτή η υποστιβάδα είναι η σημαντικότερη για την διατήρηση της υγρασίας του δέρματος που φυσικά είναι εξαιτίας, του παράγοντα NMF (natural moisturizing factor). Ο NMF αποτελείται από :

- Νατριούχο PCA
- Σφινολιπίδια ceramides
- Φωσφολιπίδια
- Λιπαρά οξέα
- Γλυκερόλη
- Σκουαλένιο
- Χοληστερόλη



Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στην κεράτινη στιβάδα περιέχεται το 10-15 % του συνολικού νερού που υπάρχει στην επιδερμίδα.

Η επιδερμίδα έχει μία ακόμη σημαντική λειτουργία η οποία ονομάζεται turn over. Ως όρος turn over ορίζεται η διαδικασία μετακίνησης των κυττάρων από την βασική στιβάδα ως την εξωτερική επιφάνεια. Με αποτέλεσμα τα κερατινοκύτταρα να αλλάζουν την δομή τους και

τις φυσιολογικές λειτουργίες τους . Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 28 μέρες. Επομένως, βγαίνουμε στο συμπέρασμα πως η επιδερμίδα αποτελεί έναν ενεργό μεταβολικό ιστό.

## ➤ 1.2 ΧΟΡΙΟ (DERMIS)

Το χόριο δεν περιέχει μεγάλο αριθμών κυττάρων και χωρίζεται σε δύο ζώνες:

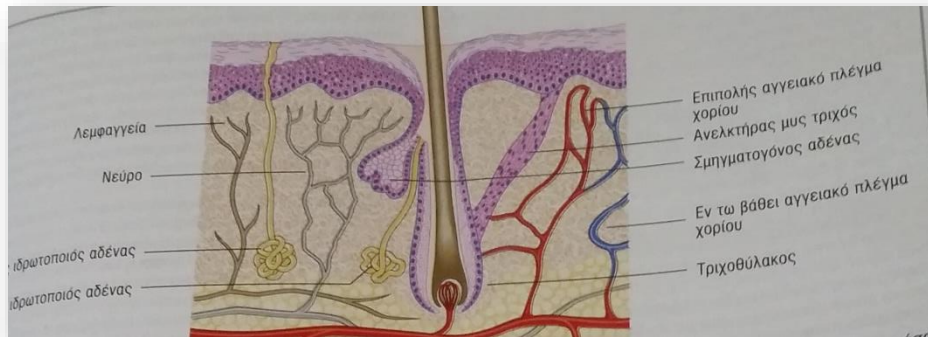
1. Η εξωτερική η οποία ονομάζεται θηλώδες χόριο και περιέχει τις προεκβολές του χορίου μεταξύ των επιδερμικών καταδύσεων.
2. Η υποκείμενη η οποία ονομάζεται δικτυωτό χόριο και αποτελεί την εσωτερική ζώνη.

Οι παραπάνω ζώνες απαρτίζονται από αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Ο Ενδιάμεσος συνδετικός ιστός που παρεμβάλλει είναι αποτέλεσμα συνδυασμού πρωτεϊνών κολλαγόνου, ελαστίνης και ποικιλίας γλυκοζαμινογλυκανών. Οι ινοβλάστες , οι οποίοι είναι κύρια κύτταρα του χορίου, είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή των προαναφερθέντων πρωτεϊνών. Μπορεί από με την πρώτη ματιά να φαίνεται ότι δεν έχουν διάταξη οι πρωτεΐνες του χορίου αλλά στην πραγματικότητα διατάσσονται με συγκεκριμένο τρόπο και χαρακτηριστικό τους σημείο αποτελούν οι γραμμές του Langer. Οι γραμμές του Langer αποτελεί σημαντική πληροφορία σε περίπτωση λύσης της συνέχειας του δέρματος , διότι αν γίνει μια τομή παράλληλη προς τις γραμμές τότε η ουλή θα είναι μικρή ενώ αν η τομή είναι κάθετη προς τις γραμμές αυτές και τις τέμνει τότε η ουλή θα είναι μεγάλη. Επομένως, βγαίνουμε στο συμπέρασμα ότι είναι πολύ σημαντικό για ένα χειρουργό η γνώση της κατεύθυνσης των γραμμών αυτών.

Επιπλέον, ανάμεσα από την ένωση του χορίου και της επιδερμίδας υπάρχουν δενδριτικά κύτταρα, μελανοκύτταρα με αναλογία 1:6 κύτταρα της βασικής στιβάδας. Αυτό συμβαίνει σε όλες τις φυλές και σε όλες τις αποχρώσεις δέρματος. Κάνοντας ένα παρασκεύασμα το μικροσκόπιο παρατηρούμε ότι τα δενδριτικά κύτταρα εφάπτονται με τα κύτταρα της βασικής στιβάδας ,στα οποία μεταφέρουν μελανίνη. Στη συνέχεια η μελανίνη αυτή καλύπτει τον πυρήνα του κυττάρου με σκοπό να το προστατεύσει από την ηλιακή ακτινοβολία. (Anderson & Parrish, 1981' Baranoski & Krishnaswamy, 2004' Dayan & Stratum, 2018' Igarashi, Nishimo & Mayar, 2005' Schaefer et al, 2008' Tsumura et al, 2001' Underwood & Cross, 2011'

### ➤ 1.3 ΛΙΠΩΔΗΣ Η' ΥΠΟΔΟΡΙΟΣ ΙΣΤΟΣ (SUBCUTANEOUS TISSUE)

Ακριβώς κάτω από το χόριο συναντάμε μια στιβάδα λίπους, ενώ σε πολλά θηλαστικά βρίσκουμε και μια στιβάδα γραμμωτού μυός. Στον άνθρωπο, από την άλλη, υπολείμματα της στιβάδας του γραμμωτού μυός αποτελούν το μυώδες πλάτυσμα και το εντοπίζουμε στην περιοχή του τραχήλου και στο δαρτό του οσχέως. Γραμμωτός μυς είναι το μυώδες πλάτυσμα ενώ λείος μυς είναι ο δαρτός. Στο ανθρώπινο δέρμα οι μοναδικοί μύες είναι στους τριχοθύλακες που είναι υπεύθυνοι για την ανάταση των τριχών.



## 2. Συστατικά του Δέρματος

Το Δέρμα αποτελείται κυρίως από κύτταρα, ίνες και χρωστικές. Στην κατηγορία των κυττάρων του δερματικού ιστού ανήκουν :

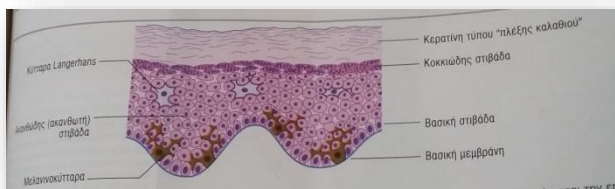
- a) Τα Κερατινοκύτταρα
- b) Οι ινοβλάστες
- c) Τα λιπώδη κύτταρα
- d) Τα μελανοκύτταρα

e) Τα ερυθροκύτταρα

Τα παραπάνω κύτταρα έχουν διαφορετική δομή και λειτουργία και είναι τοποθετημένα σε διαφορετική στιβάδες του δέρματος. Οι ίνες του δέρματος είναι κυρίως 3 είναι οι:

- a) Ίνες Κερατίνης
- b) Ίνες κολλαγόνου
- c) Ίνες ελαστίνης

Τέλος, οι χρωστικές του δέρματος είναι η μελανίνη και η αιμοσφαιρίνη. Οι χρωστικές αυτές είναι χημικές ενώσεις οι οποίες είναι υπεύθυνες για την απορρόφηση της ηλιακής ακτινοβολίας αλλά και του χρώματος που έχει το δέρμα. (Anderson & Parrish, 1981' Baranoski & Krishnaswamy, 2004' Dayan & Stratum, 2018' Igarashi, Nishimo & Mayar, 2005' Schaefer et al, 2008' Tsumura et al, 2001' Underwood & Cross, 2011' www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf. Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52' Xu & Lu, 2011' Young, 1997 ).



## 2.1 ΚΕΡΑΤΙΝΟΚΥΤΤΑΡΑ

Στην βασική στιβάδα καθώς και στην πιο πάνω στιβάδα αυτής βρίσκονται κύτταρα που βρίσκονται συνεχώς στη φάση της μίτωσης. Μάλιστα, πιστεύεται ότι είναι το εργοστάσιο παραγωγής κυττάρων, αφού τα κύτταρα αυτής είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση της επιδερμίδας, γιατί τα κύτταρα αυτά ωριμάζουν και επανατοποθετούνται στην εξωτερική στιβάδα ώστε να δημιουργήσουν τελικά την κερατίνη στιβάδα. Τα κύτταρα αυτά είναι τα κερατινοκύτταρα και περιγράφονται ως πλακώδη κύτταρα. Η σύνδεση μεταξύ τους γίνεται με τα δεσμοσωμάτια. Μικροσκοπικά, τα δεσμοσωμάτια σχηματίζουν δεσματικές ακάνθες με

συνδυασμό την κυτταρική ρίκνωση δημιουργούνται κυτταροπλασματικές άκανθες , οι οποίες είναι υπεύθυνες για την χαρακτηριστική ακανθώδη εμφάνιση.

Όταν γίνεται η άνοδος τους μέσω της ακανθώδους στιβάδας , ο μεταβολισμός τους αλλάζει και παράγουν μόνο συστατικά κερατίνης. Πολυάριθμα κοκκία προκερατίνης υπάρχουν στην ανώτερη στιβάδα του δέρματος, τα κοκκία αυτά ονομάζονται και κοκκία προκερατίνης. Στο τέλος της επανατοποθέτησης των κερατινοκυττάρων, νεκρώνονται και δημιουργούν την κεράτινη στιβάδα.

## 2.2 ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΑ

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω τα μελανοκύτταρα είναι κεχρωσμένα δενδριτικά κύτταρα που βρίσκονται στη συμβολή της επιδερμίδας. Έχουν δημιουργηθεί τη 13<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης (περίπου) και είναι αποτέλεσμα μετανάστευσης κυττάρων από τη νευρική ακρολοφία και εγκατάστασης στη τελική τοποθεσία τους ,όπου και εξελίσσονται τελικά στα μελανοκύτταρα. Στο κυτταρόπλασμα τους βρίσκονται τα μελανοσωμάτια ,τα οποία είναι οργανίδια υπεύθυνα για την παραγωγή της μελανίνης (μαύρης χρωστικής), η οποία αποτελεί προϊόν πολυμερισμού της DOPA(διυδροξυφαινυλαλανίνης)

Η βασική λειτουργία των μελανοκυττάρων είναι η μεταβίβαση της μελανίνης στα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας. Η μελανίνη εντοπίζεται υπεράνω του πυρήνα με σκοπό την προστασία του κυττάρου από την ηλιακή ακτινοβολία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προστατευτική δράση της μελανίνης είναι πολύ σημαντική διότι η έλλειψη αυτής οδηγεί σε αυξημένη επίπτωση δερματικών κακοηθειών ,όπως για παράδειγμα γίνεται στους αλφόχρους ( albinos) όταν εκτίθενται σε επίπεδα ηλιακής ακτινοβολίας που δεν προκαλούν καμιά βλάβη ή έστω νεοπλασία σε φυσιολογικά άτομα.

Είναι αλήθεια ότι το σύστημα των μελανοκυττάρων είναι ένα από τα πιο ευαίσθητα σύστημα και έχουν ξοδευτεί πολύς χρόνος από τους επιστήμονες και χρήμα με σκοπό να βρεθεί μια εικόνα «υγιούς ηλιοκαμένου» σώματος. Αν και από ιατρική άποψη είναι μη υγιούς εικόνα διότι μια τέτοια εικόνα οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης νεοπλασματος του δέρματος.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί πως οι διαφοροποιήσεις στο χρώμα του δέρματος δεν οφείλεται στο διαφορετικό αριθμό των μελανοκυττάρων αλλά στην ποικίλη λειτουργία τους σε κάθε σημείο του σώματος. Γι'αυτό σε ορισμένα άτομα δημιουργούνται φακίδες

(εφηλίδες, freckles, ephelides) μετά από έκθεση στον ήλιο ως αποτέλεσμα αυξημένης δραστηριότητας των εστιών μελανοκυττάρων που βρίσκονται οι φακίδες. Η ελάττωση αυτών οδηγούν σε μια νόσο που είναι ακίνδυνη για την ζωή τη λεύκη (vitiligo).

Από την άλλη πλευρά, το παράδοξο είναι ότι η δράση των μελανοκυττάρων αποτελεί τον μηχανισμό άμυνας του ανθρώπου από ήπιας μορφής νεοπλασμάτων από την ηλιακή ακτινοβολία, αλλά τα μελανοκυτταρικά κακοήθη νεοπλάσματα αποτελούν τα πιο επιθετικά δερματικά νεοπλάσματα.

### 2.3 ΜΕΛΑΝΙΝΗ

Στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν εντοπιστεί 2 είδη μελανίνης :

1. Η καστανή χρωστική ευμελανίνη
2. Η φαιομελανίνη που εντοπίζεται στις κόκκινες τρίχες.

Το εργοστάσιο παραγωγής μελανίνης αποτελούν τα μελανοκύτταρα όπου την συνθέτουν στο εσωτερικό τους με την βοήθεια της τυροσινάσης. Η τυροσινάση λειτουργεί ως καταλύτης ώστε αρχικά η τυροσίνη να μετατρέπεται σε DOPA και καταλήγοντας στο τελευταίο στάδιο μετατροπής να έχουμε την μελανίνη. Τα κοκκία που περιέχουν μελανίνη από την διαδικασία της μελανινογένεσης, βρίσκονται σε αφθονία στους δενδρίτες όπου από εκεί μεταφέρονται μέσω μικροσωληνίσκων προς τα γειτονικά κερατινοκύτταρα όπου εκεί φαγοκυτταρώνονται κιόλας. Στην ουσία, γίνεται έγχυση στα κερατινοκύτταρα μέσω της κυτταρικής έκκρισης. Έχει υπολογιστεί, ότι ένα μελανοκύτταρο μπορεί να συνδεθεί λειτουργικά με ως και 30 κερατινοκύτταρα.

Τα κοκκία μελανίνης όταν βρεθούν μέσα στα κύτταρα μπορούν είτε να παραμένουν ως αυτόνομα κοκκία, όπως συμβαίνει σε σκουρόχρωμα δέρματα, είτε να συγχωνευθούν με τα λυσοσωμάτια, όπως συμβαίνει τα ανοιχτόχρωμα δέρματα και δεν είναι εμφανής η μελανίνη στα επιθηλιακά κύτταρα. Η βασική λειτουργία της μελανίνης όταν εισέρχεται στα κερατινοκύτταρα είναι η προστασία του πυρήνα των διαιρούμενων κυττάρων από τις βλαβερές συνέπειες της ηλιακής ακτινοβολίας. Επίσης, μέσα στις λειτουργίες της μελανίνης είναι να εξουδετερώνει τις επιβλαβείς ελεύθερες ρίζες που δημιουργεί η ακτινοβολία και σε μεγάλες συγκεντρώσεις επηρεάζει την σύνθεση της βιταμίνης D σε μελαμψά άτομα που ζουν σε βόρεια γεωγραφικά πλάτη.

Το χρώμα του δέρματος επηρεάζεται είτε από γενετικούς παράγοντες είτε από περιβαλλοντικούς. Υπάρχει βέβαια και ποικιλομορφία στο χρωματισμό του δέρματος, ο οποίος επηρεάζεται από την διαφορετική μορφολογία και δραστηριότητα των μελανοκυττάρων. Για παράδειγμα, στις πιο σκουρόχρωμες επιδερμίδες τα κύτταρα είναι μεγαλύτερα, με περισσότερες αποφυάδες που περιέχουν μεγαλύτερα μελανοσωμάτια τελικού σταδίου ωρίμανσης απ'ότι στις ανοιχτόχρωμες επιδερμίδες. Όμως, ο αριθμός των μελανοκυττάρων παραμένει ίδιος σε όλες τις φυλές.

Η μελάγχρωση του δέρματος ή αλλιώς το μαύρισμα μετά από έκθεση στον ήλιο γίνεται σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι το άμεσο μαύρισμα, όπου γίνεται η φωτο-οξειδωση της υπάρχουσας μελανίνης και την απελευθέρωση της στα κερατινοκύτταρα. Το δεύτερο στάδιο είναι το όψιμο μαύρισμα το οποίο φαίνεται μετά από 24 ώρες. Το όψιμο μαύρισμα είναι αποτέλεσμα επιτάχυνση της σύνθεσης των μελανοκυττάρων και την μεταφορά των επιπλέον μελανοκυττάρων στα κερατινοκύτταρα. Στην περίπτωση που κάποιος οργανισμός δεν έχει το γονίδιο που κωδικοποιεί την τυροσίνη ή είναι ανενεργή, τα μελανοκύτταρα του παραμένουν και αυτά ανενεργά και δεν παράγεται μελανίνη. Οι οργανισμοί που έχουν έλλειψη μελανίνης πάσχουν από αλφισμό και ονομάζονται albinos. (Anderson & Parrish, 1981' Baranoski & Krishnaswamy, 2004' Dayan & Stratum, 2018' Igarashi, Nishimo & Mayar, 2005' Schaefer et al, 2008' Tsumura et al, 2001' Underwood & Cross, 2011' [www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf](http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf). Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52' Xu & Lu, 2011' Young, 1997 ).



## 3. Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία

Την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία την συναντάμε πολύ συχνά στην καθημερινή μας ζωή γιατί η ακτινοβολία μπορεί να προέρχεται από το περιβάλλον ή από τις ηλεκτρικές συσκευές που χρησιμοποιούμε καθημερινά. Όμως, δεν είναι πάντοτε επιβλαβές για τον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτό εξαρτάται από την συχνότητα της. Με λίγα λόγια, η διαφορετική συχνότητα της ακτινοβολίας επηρεάζει διαφορετικά τον οργανισμό. ( Hoong, 2003' Mc Murry, 2005' [www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf](http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf). Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52' [www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4](http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4)' Zamanian & Hardian, 2005)

### 3.1 Η ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία παρουσιάζει διττή φύση. Αυτό σημαίνει ότι έχει ιδιότητες μορίου, όπως τα φωτόνια αλλά και ιδιότητες κύματος που ταξιδεύει με την ταχύτητα του φωτός. Το ηλεκτρομαγνητικό κύμα στην ουσία είναι ένα μαγνητικό και ένα ηλεκτρικό πεδίο που κινούνται κάθετα μεταξύ τους και έχουν όμως χαρακτηριστικό μήκος , πλάτος και συχνότητα. (Hoong, 2003' Mc Murry, 2005' [www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf](http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf). Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52' [www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4](http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4)' Zamanian & Hardian, 2005)

### 3.2 ΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Είναι αλήθεια πως οι ακτινοβολίες δεν είναι επικίνδυνες για την ζωή αλλά είναι δυνητικά επικίνδυνες. Γι' αυτό τον λόγο λοιπόν και επειδή δεν είναι ορατές ούτε μπορούν να γίνουν άμεσα αντιληπτές από το άτομο που έχει εκτεθεί σε αυτές, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή.

Οι επιπτώσεις της ακτινοβολίας στον άνθρωπο είναι ανάλογες από τον τύπο της ακτινοβολίας αλλά και από τον ιστό που είναι εκτεθειμένος σε αυτές. ( Hoong, 2003' Mc Murry, 2005' [www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf](http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf). Chapter2: Light

Transport in Biological Tissue, 28-52' [www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4](http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4) (Zamanian & Hardian, 2005)

### 3.3 IONIZΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει στον ανθρώπινο οργανισμό άμεσα κλινικά συμπτώματα εξαιτίας υψηλών δόσεων ακτινοβολίας και ιστικής βλάβης που προκλήθηκε από την παραγωγή ελεύθερων ριζών. Επίσης, η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε πληθυσμούς κυττάρων που πολλαπλασιάζονται ταχέως, όπως είναι τα αιμοποιητικά κύτταρα. Οι Φλεγμονώδεις αντιδράσεις είναι ένα άλλο αποτέλεσμα της βλαβερής δράσης της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Αυτές οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις οδηγούν σε ίνωση των ιστών και δημιουργίας ινώδους συνδετικού ιστού όπως γίνεται στην ακτινική ρίκνωση του εντέρου. Επιπλέον, είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη συμπαγών όγκων και λευχαιμιών.

Αναλυτικότερα, στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται ταχέως η βλάβη που προκαλείται είναι άμεση και εμφανίζεται μέσα σε λίγες μόνο ημέρες ή εβδομάδες, με εμφανή συμπτώματα όπως αναιμία, αιμορραγία και τα λοιπά. Ενώ, στην ίνωση χρειάζεται μήνες ή ακόμη και χρόνια και τα νεοπλάσματα χρειάζονται συνήθως δεκαετίες για να εμφανιστούν μετά την έκθεση του οργανισμού στην ακτινοβολία. Οι λευχαιμίες από την άλλη, συχνά αναπτύσσονται πιο νωρίς από τους συμπαγείς όγκους.

Παρόλα αυτά, η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην ιατρική για την διάγνωση, όπως είναι η ακτινογραφία θώρακος και για την θεραπεία όπως γίνεται στην ακτινοθεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων. (Hoong, 2003' Mc Murry, 2005' [www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf](http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf). Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52' [www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4](http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4) (Zamanian & Hardian, 2005)

### 3.4 ΜΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η UV (υπεριώδης) ακτινοβολία και πιο συγκεκριμένα η UVB προκαλεί βλάβες στο δέρμα. Βέβαια, δεν αποκλείεται η UVB να προκαλούσε βλάβες και στους υποκείμενους ιστούς εάν αυτοί δεν είχαν την προστασία του δέρματος. Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη νεοπλασμάτων του δέρματος όπως το μελάνωμα και ελάττωση του δέρματος.

( Hoong, 2003' Mc Murry, 2005' [www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf](http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf). Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52' [www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4](http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4) ' Zamanian & Hardian, 2005)

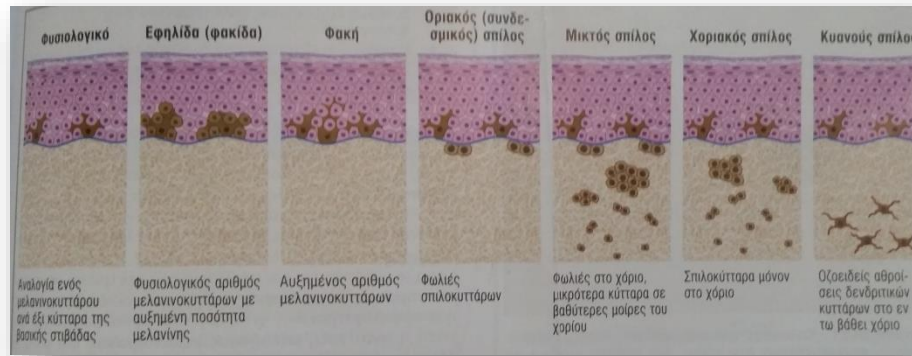
## 4. Σπίλοι

Οι σπίλοι αποτελούν ένα σημαντικό κεφάλαιο στην μελέτη των παθήσεων του δέρματος από τους δερματολόγους , διότι το 50% των περιπτώσεων των ασθενών που παρουσιάζουν κακοήθες μελάνωμα είναι επί εδάφους προϋπάρχοντος σπίλου. Δεδομένου ότι, το μελάνωμα είναι η πιο θανατηφόρα ασθένεια του δέρματος και η επίπτωση του αυξάνεται , η ανάγκη μελέτης των σπύλων ολοένα και μεγαλώνει. Είναι γεγονός, πως μερικές οικογένειες μαστίζονται από μια πληθώρα σπύλων και έχουν προδιάθεση ανάπτυξης κακοήθους μελανώματος εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των σπύλων που βρίσκεται στο σώμα τους. Υπάρχουν διάφορα είδη σπύλων , τα οποία θα αναλυθούν στη συνέχεια.

Οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι αποτελούνται από μελανοκύτταρα που σχηματίζουν φωλιές και εντοπίζονται :

- ✓ Στην συμβολή της επιδερμίδας –χορίου( αυτοί είναι οι οριακοί ή συνδεσμικοί ή δερμοεπιδερμικοί σπίλοι)
- ✓ Στη συμβολή και στο χόριο (αυτοί είναι οι μικτοί σπίλοι)
- ✓ Στο χόριο (αυτοί είναι οι χοριακοί σπίλοι)

Οι παραπάνω τύποι θεωρείται πως αποτελούν εξέλιξη της ίδιας βλάβης. Όμως, δεν είναι απαραίτητο όλες οι βλάβες να περάσουν απ'όλα τα στάδια , διότι η εξέλιξη οποιασδήποτε βλάβης μπορεί να σταματήσει σ'ένα ενδιάμεσο στάδιο. (Μπακουνσλί, 2008 ' Σουβατζίδη, 2012' Candido, S. & Falzone, L. & Leonardi, G. & Libra, M. & Mccubrey, J. & Salemi, R. & Spandidos, D. & Salemi, R. ,2018' Underwood & Cross, 2011' White, Gary & Cox, 2007 )



Μελανοκυτταρικοί σπίλοι

#### 4.1 ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΠΙΛΟΣ

Ο κυανίζων σπίλος έχει την μορφή οζιδίου και βρίσκεται μέσα στο χόριο σε οποιαδήποτε σημείο του δέρματος ,εμφανίζει μια μπλε χροιά και είναι καλοήγη βλάβη. Η συνηθισμένη διάμετρος που μπορεί να έχει είναι μέχρι τα 5mm, σε μερικές περιπτώσεις όμως ,όταν αυτός εμφανίζεται σε περιοχή όπως οι γλουτοί μπορεί να πάρει και μεγαλύτερες διαστάσεις. Σπάνια μπορεί να οδηγηθεί σε κακοήτης εξαλλαγή.

Από ιστολογική πλευράς, αποτελείται από δενδριτικά μελανοκύτταρα , τα οποία είναι έντονα κεχωσμένα και βρίσκονται στις βαθιές μοίρες του χορίου. Η ελαφρώς κυανή χροιά της (φαινόμενο Tindall) είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της μεγάλης ποσότητας μελανίνης που βρίσκεται στην περιοχή της βλάβης αλλά και το αγγειακό πλέγμα του χορίου που υπάρχει στην περιοχή. Σε γενικές γραμμές οι κυανοί σπίλοι δεν οδηγούνται κακοήτης εξαλλαγή αλλά μπορούν να εμφανιστούν σε συνδυασμό με άλλους τύπους σπίλων.

Εξαιτίας της διατήρησης των δενδριτών από τα κύτταρα της βλάβης και ο εντοπισμός τους βαθιά στο χόριο , διατυπώθηκε μια θεωρία η οποία στηρίζει ότι αυτά τα κύτταρα είναι μελανοκύτταρα και η μετανάστευση τους έχει σταματήσει στην δερμοεπιδερμική συμβολή.

(3)



Οζώδης κυανούς σπίλος.

#### 4.2 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΠΙΛΟΣ, ΜΙΚΡΟΥ Ή ΜΕΣΑΙΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ

Από μελέτες που έχουν γίνει είναι μικρές οι πιθανότητες να αναπτυχθεί μελάνωμα σ' ένα μικρό συγγενή σπίλο έως μεσαίου μεγέθους. Τα αποτελέσματα για το ποσοστό εμφάνισης μελανώματος σ'έναν συγγενή σπίλο (ΣΣ) διαφέρουν από έρευνα σε έρευνα. Αυτό πιθανών να συμβαίνει διότι υπάρχει έλλειψη αναγνώρισης ενός γιγαντιαίου σπίλου απ'ότι ενός μεσαίου μεγέθους και αυτό προκαλεί σύγχυση και το αποτελέσματα των ερευνών δεν είναι ακριβής και αξιόπιστα. Καθώς και μελέτες που στηρίζονται σε ιστολογικά κριτήρια για να γίνει η διάγνωση του ΣΣ , παρουσιάζουν σφάλματα. Για παράδειγμα μπορεί ένας σπίλος να έχει αποκτηθεί από μικρή ηλικία και να έχει την ίδια ακριβός ιστολογική εικόνα με τον ΣΣ. Με αποτέλεσμα να επιλέγονται και να προτιμούνται έρευνες μεγάλων προοπτικών μελετών. Σε μια τέτοια μελέτη , λοιπόν, έλαβαν μέρος 232 ασθενείς με ΣΣ ,όπου ο σπίλος καταλάμβανε το 4% ή λιγότερο της συνολικής επιφάνειας του δέρματος . Οι ασθενείς αυτοί παρακολούθηθηκαν για 25 συνεχόμενα χρόνια και δεν εμφάνισαν κανένα ίχνος μελανώματος. (Μπακουσλί, 2008' Σουβατζίδη, 2012' Candido et al ,2018' Underwood & Cross, 2011' White, Gary & Cox, 2007)

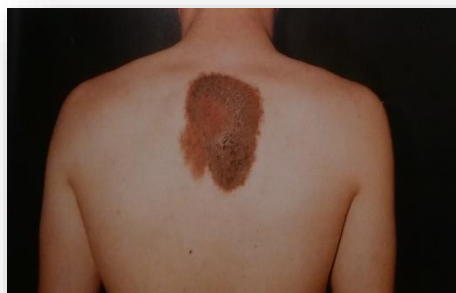
##### Κλινική εικόνα

Η εικόνα του συγγενούς σπίλου κατά την γέννηση μπορεί να έχει την μορφή φαυιάς κηλίδας ή πλάκας με ωχρό χρώμα και με το πέρασμα του χρόνου γίνεται πιο σκούρη, πιο παχιά και διέρχονται τρίχες από αυτή. Η ανάπτυξη του ΣΣ είναι ανάλογη με την σωματική ανάπτυξη του κάθε ανθρώπου.



Μελάνωμα που αναπτύσσεται σε έδαφος συγγενούς σπίλου.  
Σε μικρούς συγγενούς σπίλους μπορούν σπανίως  
να αναπτυχθούν μελανώματα,

Συγγενής σπίλος μικρού μεγέθους με εστία μελάγχρωσης.



Μεσαίου μεγέθους συγγενής σπίλος στη ράχη.

### Θεραπεία

Όπως αναφέρθηκε και προηγούμενος, οι πιθανότητες ανάπτυξης μελανώματος επί εδάφους μικρού ή μεσαίου μεγέθους ΣΣ είναι ελάχιστες. Γι' αυτό τον λόγο, προτείνεται στους ασθενείς να αναμένουν έως την εφηβεία εάν χρειάζεται να αφαιρεθούν χειρουργικά. Η χειρουργική προληπτική εξαίρεση μπορεί να μην είναι αναγκαία σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ενημερωθεί για τα σημάδια μιας κακοήθους εξαλλαγής και είναι ικανοί να αυτοεξετάζονται περιοδικά. Αν όμως βρεθεί οποιαδήποτε ασυνήθιστη αλλαγή πρέπει να γίνεται αμέσως βιοψία. Υπάρχουν και ασθενείς οι οποίοι δοκιμάζουν την θεραπεία με laser και η θεραπεία έως ενώ σημείου έχει αποτελέσματα διότι μετά από 4 συνεδρίες με το normal mode ruby laser αφαιρείται μεγάλο ποσοστό της χρωστικής, γίνεται πιο λείος ο σπίλος και αφαιρούνται οι τρίχες τόσο στους μεγάλους όσο και στους μικρούς. (White, Gary & Cox, 2007)

### **4.3 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΠΙΛΟΣ, ΓΙΓΑΝΤΙΑΙΟΣ**

Είναι γεγονός, πως δεν υπάρχουν πως δεν υπάρχουν σαφές κριτήρια για τον διαχωρισμό ενός γιγαντιαίου από έναν μεσαίου μεγέθους ΣΣ. Όμως, υπάρχει ένα κοινό λογικό κριτήριο για

τον εντοπισμό τους. Έτσι, γιγαντιαίοι σπίλοι ορίζονται αυτοί που έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 20cm ή ξεπερνάει το 5% της συνολικής επιφάνειας του δέρματος του πάσχοντος. Ο κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος είναι αρκετά σημαντικός, για το λόγο πως ξεπερνάει το 5% το ποσοστό εμφάνισης κατά την διάρκεια της ζωής. (White, Gary & Cox, 2007)

### Κλινική εικόνα

Η χαρακτηριστική εικόνα είναι η μυρμηκιάωδης όψη, η έκταση που έχει και ότι είναι μελαγχρωματικός. Κατά βάση καλύπτει μεγάλη επιφάνεια του δέρματος και στις περισσότερες περιπτώσεις περιλαμβάνει την οσφύ και τους μηρούς. Πολλές διάσπαρτες βλάβες μπορεί να βρίσκονται στο υπόλοιπο σώμα και είναι πολύ πιθανόν να εμφανιστούν σπίλοι και στους βλεννογόνους. Σε μερικές περιπτώσεις μπορούν να εμφανιστούν καλοήγη οζίδια και πλεγματοειδής σχηματισμοί. Εάν γίνει επέκταση του σπίλου σ' ένα άκρο μπορεί να γίνει μείωση της ανάπτυξης του ή να συσχετίζεται με κληρονομική ατροφία. Επίσης, οι σπίλοι οι οποίοι βρίσκονται στο δέρμα που βρίσκονται πάνω από τον άξονα του κεντρικού νευρικού συστήματος υπάρχει η περίπτωση να συσχετίζονται με ενδοκρανιακά μελανοκυτταρικά υπολείμματα, τα οποία είναι ορατά με το MRI. Τέλος, βλάβες που εντοπίζονται πάνω από την περιοχή της σπονδυλικής στήλης είναι πιθανόν να σχετίζεται με την καθήλωση του νωτιαίου μυελού. (White, Gary & Cox, 2007)

Συγγενής σπίλος



Γιγαντιαίος συγγενής σπίλος



## Θεραπεία

Οι ασθενείς για να θεραπευτούν πρέπει να αφαιρέσουν πλήρως την βλάβη όσο είναι αυτό δυνατόν. Προτείνεται η ολοκλήρωση όλων των χειρουργικών επεμβάσεων να έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι την ηλικία των 3 ετών. Η εγχείρηση γίνεται με την τεχνική των διαστολέων ιστών με την οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μια μικρή επιφάνεια δέρματος και μέσω διαδοχικών διαδικασιών να επεκταθεί σε μια μεγάλη επιφάνεια όπως όλη η πλάτη. Το καθένα ογκίδιο που αφαιρείται χειρουργικά πρέπει να του γίνεται βιοψία και να εξετάζεται ιστοπαθολογικά , αφού πολλές καλοήθες βλάβες μιμούνται το μελάνωμα. Μετά την χειρουργική αφαίρεση της βλάβης γίνεται παρακολούθηση του ασθενούς και εξετάζονται κάθε 3 μήνες για ένα χρόνο και μετά από τον χρόνο κάθε εξάμηνο. Η εξέταση των ασθενών γίνεται και μετά την χειρουργική επέμβαση γιατί αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης εξωδερματικού μελανώματος. Γι'αυτό λοιπόν αυτοί που έχουν πασχίσει από γιγαντιαίο ΣΣ συνιστάται να ελέγχονται και στην υπόλοιπη ζωή τους με πλήρη δερματολογική εξέταση και με έλεγχο του νευρικού συστήματος. Φυσικά πρέπει πάντα να αναφέρουν το οικογενειακό ιστορικό στο γιατρό που θα τους κάνει την εξέταση. (Underwood & Cross, 2011' White, Gary & Cox, 2007)

## **4.4 ΣΠΙΛΟΣ SPLITZ**

Ένας από τους πιο συνηθισμένους σπίλους που εμφανίζονται συνήθως κατά την παιδική ηλικία είναι ο σπίλος splitz. Είναι αλήθεια πως το 75% των ατόμων που πάσχουν από σπίλο splitz είναι μικρότεροι από την ηλικία των 15 ετών. Ο σπίλος αυτός είναι καλοήθης , αν και πολλές φορές η ιστολογική εικόνα είναι όμοια με αυτή του μελανώματος και δυσκολεύει την διαφορική διάγνωση. Δεν είναι λίγες οι φορές που έμπειροι δερματολόγοι ιστοπαθολόγοι νομίζουν ότι μια βλάβη είναι ένας σπίλος splitz αλλά καταλήγει η βλάβη να κάνει μεταστάσεις. Γι' αυτό τον λόγο , είναι σοφότερο να αφαιρούνται πλήρως όλοι οι σπίλοι Splitz που έχει αποδειχθεί ότι αυτοί είναι αυτό το είδος της βλάβης με βιοψία.

Ο σπίλος είναι μελαγχρωματικός ,θολωτός ,ακολουθημένος από μια θολωτή βλατίδα χροιά δέρματος που στη συνέχεια γίνεται μια επίπεδη κεχρωσμένη βλατίδα. Οι πιο συχνές εμφανίσεις του σπίλου είναι η κεφαλή και ο τράχηλος σε ηλικίας κάτω των 10 ετών. Οι πιο συχνές εμφανίσεις σε ενήλικα άτομα και σε εφήβους είναι ο κορμός και τα κάτω άκρα. Το μεγαλύτερο ποσοστό των όγκων έχουν διάμετρο 4-6mm. Αν προσωρινά αφαιρέσουμε το



αίμα από την βλάβη με μία αντικειμενοφόρο πλάκα ή πλαστική ταινία θα δούμε μια καφεοειδή χρωστική μέσα στο ερυθρό οζίδιο. (Σουβατζίδη, 2012' Candido et al ,2018 Underwood & Cross, 2011' White, Gary & Cox, 2007)



Σπίλος Splitz

#### 4.5 ΣΠΙΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΣΠΙΛΟΣ

Ο σπιλοκυτταρικός σπίλος εμφανίζεται στα πρώτα χρόνια της παιδικής ηλικίας και δεν υπάρχει η βλάβη από την γέννηση. Ο σπιλοκυτταρικός σπίλος δεν έχει κάποια συγκεκριμένη τοποθεσία εμφάνισης , μπορεί να εμφανιστεί σε όλο το σώμα , όμως έχει παρατηρηθεί πως εμφανίζεται πιο συχνά στον κορμό και στα άκρα. Κατά βάση, είναι μικροί σε μέγεθος και εμφανίζονται αρκετά συχνά τμηματική κατανομή. Οι σπιλοκυτταρικοί σπίλοι ονομάζονται και διάστικτοι φακοειδής σπίλοι. Μορφολογικά είναι μια μελαγχρωματική κηλίδα διάστικτη από βαθυχρωματικές κηλίδες ή βλατίδες. Σε μερικές περιπτώσεις το δέρμα της περιοχής που υπάρχει η βλάβη δεν είναι υερμελαγχρωματικό. Σπάνια οδηγείται ο σπιλοκυτταρικός σπίλος σε κακοήγη εξαλλαγή. Σε περίπτωση αμφισβήτησης διάγνωσης του σπίλου πρέπει να γίνει βιοψία.

Τα άτομα με αυτή την βλάβη πρέπει να την παρακολουθούν και σε περίπτωση που παρατηρηθεί κάτι διαφορετικό θα πρέπει να ζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια. (Underwood & Cross, 2011' White, Gary & Cox, 2007)



Σπιλοκυτταρικός Σπίλος με πολλαπλές ομαδοποιημένες διάστικτες μελαγχρωματικές κηλίδες

#### 4.6 ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΣΠΙΛΟΙ

Ο επίκτητο μελανοκυτταρικός σπίλος είναι η κοινή σε όλους μας «ελιά». Οι περισσότεροι, αν όχι όλοι οι άνθρωποι έχουν πολλούς και αυξάνονται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Αυτή η δερματική βλάβη έχει ένα «κύκλο ζωής» τον οποίο και ακολουθεί. Ξεκινάει με τη παιδική ηλικία στην οποία είναι συνδεσμικός (επίπεδος) και μελανός. Στη συνέχεια, στη μεσήλικη ζωή αποχρωματίζεται λίγο και υπεργείρεται (μικτός σπίλος). Και πολύ αργά στη διάρκεια της ζωής αποχρωματίζεται πλήρως και γίνεται μια σαρκόχρωμη βλατίδα (ενδοχοριακός σπίλος). Μέχρι το ενενηκοστό έτος ζωής σχεδόν όλοι οι μελανοκυτταρικοί σπίλοι έχουν εξαφανιστεί. Η έκθεση στον ήλιο και η οικογενή προδιάθεση είναι δύο παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των συγκεκριμένων σπίλων. (Σουβατζίδη, 2012' Candido et al ,2018' White, Gary & Cox, 2007)

##### Κλινική εικόνα

Στην πλειοψηφία οι επίκτητοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι έχουν διάμετρο μικρότερη του 1,5cm. Έχουν απόχρωση φαιά ή καφουειδές και μπορεί να γίνει και μελαγχρωματικό. Το σχήμα τους μπορεί να είναι ωοειδές ή στρογγυλό με ομαλή την περιφέρεια τους. Υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσουν διαφορά στη χροιά του χρώματος τους αλλά συνήθως παρατηρείται μια ομοιόμορφη κατανομή του χρώματος από το κέντρο προς τα έξω. Ο συνδεσμικός σπίλος είναι επίπεδος και μελανός. Ο μικτός σπίλος είναι υπεργεμένος και

καφεοειδούς απόχρωσης. Ο ενδοχοριακός σπίλος είναι ένα βαλτιδοζίδιο και απόχρωσης του δέρματος. Σε μερικές περιπτώσεις όταν η βλάβη συνδέεται με έναν τριχοειδικό θύλακα , μπορεί να λείπει η χρωστική στην περιοχή του δέρματος. Πολλές φορές εκφύονται τρίχες από την βλάβη. Τέλος , υπάρχουν και περιπτώσεις που οι σπίλοι παρουσιάζουν μυρμηκιώδη εμφάνιση. ( White, Gary & Cox, 2007)



Άτυπος σπίλος που αναπτύσσεται σε έδαφος σπιλοκυτταρικού σπίλου.



Μεικτός σπίλος.



Ενδοχοριακός σπίλος

### Θεραπεία

Σε γενικές γραμμές ο μελανοκυτταρικός σπίλος δεν χρειάζεται κάποια θεραπεία. Σε περίπτωση μόνο που ο σπίλος παρουσιάσει κάποια από τα ABCD κριτήρια και μόνο τότε

είναι αναγκαία η αφαίρεση της και στην συνέχεια σε ιστολογική εξέταση. Στην περίπτωση που οι σπίλοι είναι ενδοχორιακοί και σε σημεία όπως το πρόσωπο ,μπορούν να αντιμετωπισθούν για αισθητικούς κυρίους λόγους, με εφαπτόμενη εκτομή με ή χωρίς διαθερμοπηξία. Αυτή μέθοδος φέρνει εξαιρετικά αισθητικά αποτελέσματα. Βέβαια, με αυτή την μέθοδο μένει λίγη χρωστική , να εμφανιστεί σπίλος χροιάς σαρκός ή ακόμα να εμφανιστεί επανέκφυση τριχών, όπως γίνεται και 25% των περιπτώσεων που αντιμετωπίζονται με αυτή την μέθοδο. ( White, Gary & Cox, 2007)

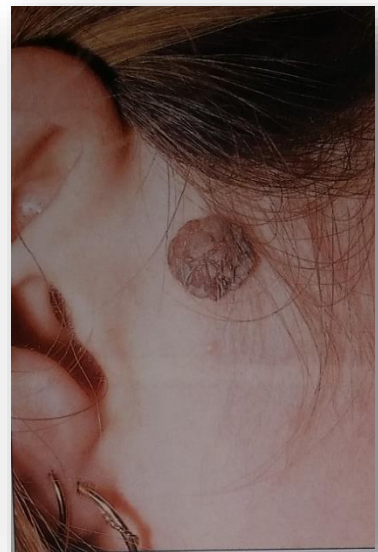
#### 4.7 ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΣΠΙΛΟΙ

Όταν ένας μελανοκυτταρικός σπίλος αναπτύσσεται πάνω σ'ένα κυανό σπίλο τότε η βλάβη ονομάζεται μεικτός σπίλος. Μορφολογικά, ο σπίλος μπορεί να έχει κυανή , μελανή ,καφεοειδή εμφάνιση ή συνδυασμός όλων των παραπάνω. Όταν αναφερόμαστε σ' ένα δεσμοπλαστικό στρώμα στο οποίο βρίσκεται βλάβη από σπιλοκύτταρα τότε μιλάμε για τον δεσμοπλαστικό σπίλο. ( White, Gary & Cox, 2007)



Δεσμοπλαστικός σπίλος.

Μυρμηκιάδης σπίλος



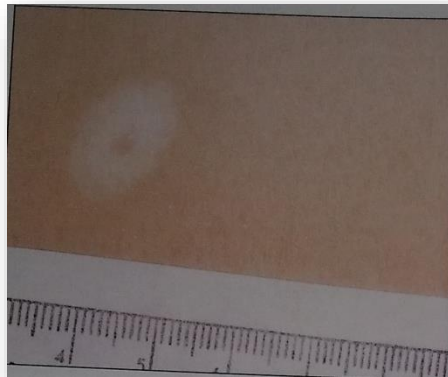
#### 4.8 ΣΠΙΛΟΣ ΜΕ ΑΛΩ

Το ανοσοποιητικό σύστημα αρκετές φορές μπορεί να αντιδράσει σ'έναν σπίλο και να τον επιτεθεί , με αποτέλεσμα να

τον ισοπεδώσει με το πέρασμα των χρόνων. Στο διάστημα αυτής της ενέργειας μια άλω χρωστικής χάνεται. Το χαρακτηριστικό του σπίλου είναι πως είναι μια ωοειδής ή κυκλική χωρίς χρώμα κηλίδα με ένα κεντρικό μελανό ή ερυθρό στίλο. Η βλάβη μπορεί να εμφανιστεί ή μόνη της ή με πολλές βλάβες συνήθως στον κορμό ενός παιδιού. Η άλω μπορεί να εμφανιστεί και γύρω από μελανώματα ,καφεγαλακτόχρους κηλίδες, μογγολικές κηλίδες ή συγγενής σπίλους. Σπάνια συνδυάζεται και με την νόσο της λεύκης. Η κεντρική μελανή βλάβη σπίλου που περιτριγυρίζεται από άλω θα πρέπει να κρίνεται με βάση τα κριτήρια ABCD και όταν είναι αναγκαίο να γίνεται βιοψία της βλάβης. ( White, Gary & Cox, 2007)



Σπίλος με άλω χωρίς στίλο.



Σπίλο με άλω.

#### 4.9 ΣΠΙΛΟΣ ΤΟΥ MEYERSON

Ο σπίλος του Meyerson είναι παρόμοιος με τον στίλο με άλω με την μόνη διαφορά πως περιτριγυρίζεται από εκζεματικές αλλοιώσεις. ( White, Gary & Cox, 2007)



Σπίλος του Meyerson.

#### 4.10 ΣΠΙΛΟΣ ΔΙΚΗΝ «ΚΟΝΚΑΡΔΑΣ»

Ο σπίλος δίκην είναι καλοήθης και

χαρακτηρίζεται από εμφάνιση του στο τριχωτό της κεφαλής ενός παιδιού και με εμφάνιση ενός δακτυλίου με κεντρική βλατίδα ή χωρίς. ( White, Gary & Cox, 2007)



Σπίλος Κονκάρδας.

#### 4.11 ΣΠΙΛΟΣ ΤΟΥ BECKER

Ο σπίλος του Becker είναι μια επίκτητη , ετερόπλευρα αναπτυσσόμενη ,μελανή κηλίδα με ακανόνιστα όρια και εμφανίζεται στον κορμό ενός εφήβου. Μερικές φορές εμφανίζεται υπερτρίχωση αργότερα και έχει παρατηρηθεί ότι κληρονομικό σε μερικές περιπτώσεις. Άλλες βλάβες που έχουν παρατηρηθεί είναι, η υποπλασία του μαστού όταν η βλάβη είναι πάνω από τον γυναικείο μαστό, η υποπλασία της ωμικής περιοχής και απουσία του θωρακικού μυός αλλά και σκελετικές ανωμαλίες. Δυστυχώς καμία θεραπεία δεν έχει αποτέλεσμα. Ευτυχώς όμως η βλάβη είναι μόνο θέμα αισθητικής. ( White, Gary & Cox, 2007)



Σπίλος Becker.



#### 4.12 ΟΙΚΟΓΕΝΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΤΥΠΩΝ ΣΠΙΛΩΝ-ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Το Οικογενές σύνδρομο άτυπων σπιδων-μελανώματος ή αλλιώς Οικογενές σύνδρομο άτυπων σπιδων μελανώματος(FAMM) ή σύνδρομο των άτυπων σπιδων(AMS) ή σύνδρομο δυσπλαστικών σπιδων ή σύνδρομο των σπιδων ΒΚ είναι ένα σύνδρομο που συνδυάζεται με το οικογενειακό ιστορικό ατόμων που πάσχουν από μελάνωμα και άτυπους σπιδους. Τα άτομα που πάσχουν από FAMM έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν μελάνωμα με τις πιθανότητες να ανέρχονται περίπου στο 47-60% . ( White, Gary & Cox, 2007)

##### Κλινική εικόνα

Η συνήθης εικόνα του είναι η κάλυψη του σώματος με αναρίθμητους σπιδους οι οποίοι έχουν ανώμαλα όρια και με μεγάλο μέγεθος. Συνήθως αυτοί οι σπιδιοι εμφανίζονται σε ασυνήθιστες περιοχές όπως τους γλουτούς ή την ραχιαία επιφάνεια των άκρων ποδών κ.ά. ( White, Gary & Cox, 2007)

Οικογενές σύνδρομο άτυπων  
σπιδων-μελανώματος.



##### Θεραπεία

Προτείνεται στους ασθενείς που πάσχουν από αυτό το σύνδρομο αποφυγή της έκθεσης του ηλίου και συνεχής αυτοεξέταση με τα κριτήρια ABCD. Έπειτα, πρέπει να γίνεται συνεχείς εξέταση από τους ειδικούς ιατρούς κάθε 4-6 μήνες μετά την ολική αφαίρεση των άτυπων

βλαβών. Η χρήση της εικόνας από τους ασθενείς έχει βοηθήσει στον γρήγορο εντοπισμό του μελανώματος. ( White, Gary & Cox, 2007)

#### **4.13 ΒΛΑΒΕΣ ΠΟΥ ΜΙΜΟΥΝΤΑΙ ΤΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ**

Υπάρχει μεγάλος πλούτος στις βλάβες που μπορούν να μιμηθούν το μελάνωμα και γι' αυτό τον λόγο οι βλάβες αυτές πρέπει να εξαιρούνται ολικά και να γίνει ιστολογική εξέταση.

(Σουβατζίδη, 2012' Candido et al ,2018' White, Gary & Cox, 2007)

## **5. Το μελάνωμα**

Το κακοήθες μελάνωμα ή μελάνωμα αποτελεί ένα από τα πιο επιθετικά είδη καρκίνου. Ο όρος μελάνωμα δεν είναι τόσο εύστοχος για να περιγράψει ένα κακοήθη μελάνωμα γιατί το όρος μελάνωμα υπονοεί καλοήθες μελάνωμα , κάτι που δεν είναι σίγουρα. Ίσως, ο πιο δόκιμος ορισμός να ήταν μελανοκαρκίνωμα. Τα κακοήθη μελανώματα αφορούν κυρίως το δέρμα γιατί η σχέση τους με τα μελανοκύτταρα είναι άμεση. Όμως, μελανοκύτταρα βρίσκονται και σε θέσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος , όπως η αραχνοειδής, η χοριοειδής μήνιγγα ή ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του οφθαλμού. Επομένως, η εμφάνιση του στους βλεννογόνους , στον οφθαλμό και στο υponύχιο δεν είναι απίθανη.

Η εμφάνιση του μπορεί να γίνει de novo , δηλαδή σε υγιές δέρμα χωρίς καμιά βλάβη ή να εμφανιστεί στο έδαφος προϋπάρχοντος επίκτητου ή συγγενούς μελανοκυτταρικοί σπίλου. Η ανάπτυξη του γίνεται σε δύο φάσεις: την κάθετη και την οριζόντια ανάπτυξη. Αρχικά , η ανάπτυξη γίνεται σε δύο διαστάσεις και ανπτύσσεται πλευρικά με μικρό ρυθμό ανάπτυξης και εμφανίζεται σαν μια μικρή μαύρη κηλίδα. Αν γίνει διάγνωση σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης και αφαιρεθεί , το πάχος του θα είναι μικρότερο από 0,75mm. Μετά από την οριζόντια ανάπτυξη ακολουθεί η κάθετη ανάπτυξη όπου τα κύτταρα γίνονται ανεξέλεγκτα ,



δεν έχουν περιγεγραμμένο σχήμα και η ανάπτυξη τους γίνεται όσο προς τα πάνω όσο προς τα κάτω. Σε αντίθεση με την οριζόντια ανάπτυξη, ο ρυθμός ανάπτυξης της κάθετης ανάπτυξης είναι ταχύς και το πάχος του ξεπερνά τα 0,75mm. Επομένως, είναι προφανές ότι αν η διάγνωση γίνει στο στάδιο της οριζόντιας ανάπτυξης θα υπάρξει καλύτερη πρόγνωση.

Έχει παρατηρηθεί πως οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης του μελανώματος είναι το ανοιχτόχρωμο δέρμα, τα πολλαπλά εγκαύματα σε παιδική ηλικία, τους πολλούς σπίλους και το οικογενειακό ιστορικό. Η εμφάνιση του στα παιδιά είναι σπάνια αλλά όταν αυτό εμφανιστεί, η εμφάνιση του γίνεται όψιμα. Στους εφήβους από την άλλη αργεί να γίνει διάγνωση γιατί είναι απρόθυμοι να δείξουν το σώμα τους στους γονείς τους. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία η επίπτωση στην Σουηδία έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 10 χρόνια στους εφήβους και ένας λόγος είναι η αργοπορημένη διάγνωση.

Το τραγικό στην περίπτωση του μελανώματος είναι ότι γίνεται εξαρχής ορατό και γίνει η αφαίρεση του πριν κάθετη ανάπτυξη όπου εισέρχεται στο χόριο, μπορεί να θεραπευτεί πλήρως ο, κάθε χρόνο, η επίπτωση από μελάνωμα συνεχώς αυξάνεται.

Γι' αυτό έχουν δημιουργηθεί προγράμματα που ενθαρρύνουν την αυτοεξέταση και την όσο πιο σύντομη διάγνωση δυσπλαστικών σπίλων με σκοπό την αύξηση του ποσοστού των ανθρώπων που έχουν πλήρη ίαση και μείωση του ποσοστού θνησιμότητας από το μελάνωμα. (Μπανκουσλί, 2008' Σουβατζίδη, 2012' Candido et al, 2018' Underwood & Cross 2011)

## 5.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Η κύρια αιτία παθογένεσης μελανώματος είναι η υπεριώδης ακτινοβολία. Τα μελάνωμα εμφανίζονται συχνότερα σε άτομα με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα και ζουν σε περιοχές με μεγάλη έκθεση στο ηλιακό φως ή εκτίθενται στο ηλιακό φως για μεγάλο χρονικό διάστημα και ιδιαίτερα στους καλοκαιρινούς μήνες.

Το μελάνωμα μπορεί να δημιουργηθεί από μελανοκύτταρο φυσιολογικό και μη (μελανοκύτταρο από μελανοκυτταρικό σπίλο). Βέβαια, οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε άτομα που έχουν μελανοκυτταρικό σπίλο και προέρχονται από μελανοκύτταρα του σπίλου. Αυτό είναι και λογικό γιατί στατιστικά οι τελευταίοι περιέχουν

πληθώρα μελανοκυττάρων, οπότε αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης μελανώματος σε εκείνη την περιοχή.

Παρόλα αυτά, εάν πολλά μελανοκύτταρα ενός μικτού σπίλου έχουν σταματήσει να πολλαπλασιάζονται, τότε μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης κακοήθους μελανώματος σε αυτή την περιοχή. Με λίγα λόγια, από την κλινική εμπειρία βλέπουμε πως αναπτύσσονται κακοήθη μελανώματα στο έδαφος μελανοκυτταρικοί σπίλου, μόνο όταν αυτός βρίσκεται σε ενεργή συνδεσμική δραστηριότητα. Βέβαια, πολλά μελανώματα εμφανίζονται σε μελανοκύτταρα όπου δεν έχουν παρουσιάσει καμία αλλοίωση (de novo). Δυστυχώς, όμως είναι δύσκολο να υπολογιστεί το ακριβές ποσοστό ανάπτυξης μελανοκαρκινώματος de novo και το ποσοστό ανάπτυξης επί εδάφους προϋπάρχοντος σπίλου, ώστε να βρεθεί η αναλογία εμφάνισης της μίας και της άλλης περίπτωσης μελανοκαρκινώματος. ( Μπανκουσλί, 2008 Candido, S. & Falzone, L. & Leonardi, G. & Libra, M. & Mccubrey, J. & Salemi, R. & Spandidos, D. & Salemi, R. ,2018 Underwood & Cross 2011)

## 5.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Οι κύριες κατηγορίες κακοήθους μελανώματος είναι :

- Το μελάνωμα που εμφανίζεται σε έδαφος κακοήθους φακής.

Το μελάνωμα αυτό εμφανίζεται επί εδάφους κακοήθους φακής που συναντάται σε αλλοιωμένο από την ηλιακή έκθεση δέρμα προσώπου ηλικιωμένων ατόμων. Η ανάπτυξη του γίνεται πάντα *in situ* δηλαδή σε ήδη προϋπάρχουσα κακοήθης φακής. Η φακή αυτή ονομάζεται μελανωτική κηλίδα του Hutchinson . Η κηλίδα αυτή είναι όμοια στην εμφάνιση με μια καλοήθη φακή αλλά διαφέρει στο ότι τα κύτταρα της παρουσιάζουν ατυπία.

- Το μελάνωμα των άκρων.

Το μελάνωμα αυτής της κατηγορίας αναπτύσσεται στις παλάμες και στα πέλματα . Ο τύπος αυτός είναι πιο συχνός σε άτομα που έχουν σκούρη επιδερμίδα. Στους Ευρωπαίους λαούς σπανίζει.

- Το επιφανειακά επεκτεινόμενο μελάνωμα

Ο συγκεκριμένος τύπος μελανώματος είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος σε άτομα με καταγωγή από την Ευρώπη. Το επιφανειακό επεκτεινόμενο μελάνωμα ξεπερνάει το 70% όλων των μελανωμάτων σε συχνότητα εμφάνισης. Κυρίαρχη είναι η ακτινωτή φάση ανάπτυξης, γι' αυτό τον λόγο εμφανίζει μεγάλα επίπεδα μελανόχρωων βλαβών. Χαρακτηριστική είναι η εικόνα της διασποράς η οποία περιγράφεται ως διάσπαρτα σκάγια ή διασπορά είδη νόσου Paget εξαιτίας της ιστολογικής ομοιότητας που παρουσιάζει με την νόσο Paget της θηλής ή του μαστού.

- Το οζώδες μελάνωμα

Όταν μια βλάβη εισέρχεται στην κάθετη φάση ανάπτυξης από την αρχή τότε εμφανίζεται ένα οζώδες μελάνωμα. Οι οζώδεις υπερπλασίες χαρακτηρίζονται από ποικιλοχρωμία. Σε μερικές περιπτώσεις η βλάβη που εμφανίζεται είναι κυρίως ερυθρή αλλά συχνά θα βρίσκεται στη βάση της ένα ενδεικτικό μελανό όριο.

Όμως, υπάρχουν και κατηγορίες μελανώματος οι οποίες δεν είναι καρκινωμάτωσης και είναι οι εξής:

- Μελάνωμα in situ ή άτυπος μελανοκυτταρικός πολλαπλασιασμός

Σε αυτή την κατηγορία μελανώματος δεν έχει γίνει καμιά διήθηση στο χοριοεπιδερμικό όριο από κανένα νεοπλασματικό κύτταρο. Επομένως δεν έχει γίνει μετάσταση και μπορεί να ιαθεί πλήρως με χειρουργική εξαίρεση.

- Αμελανωτικό μελάνωμα

Το αμελανωτικό μελάνωμα έχει έλλειψη χρωστικής και γι' αυτό τον λόγο πολύ συχνά γίνεται εσφαλμένη διάγνωση και διαγιγνώσκεται ως μια αγγειακή βλάβη. Το 2-3% όλων μελανωμάτων είναι αμελανωτικά και μπορεί να έχουν μορφή οζιδίου ή επίπεδη μορφή ή in situ. Εξαιτίας λοιπόν της ατυπίας του στην εμφάνιση η διάγνωση καθυστερεί.

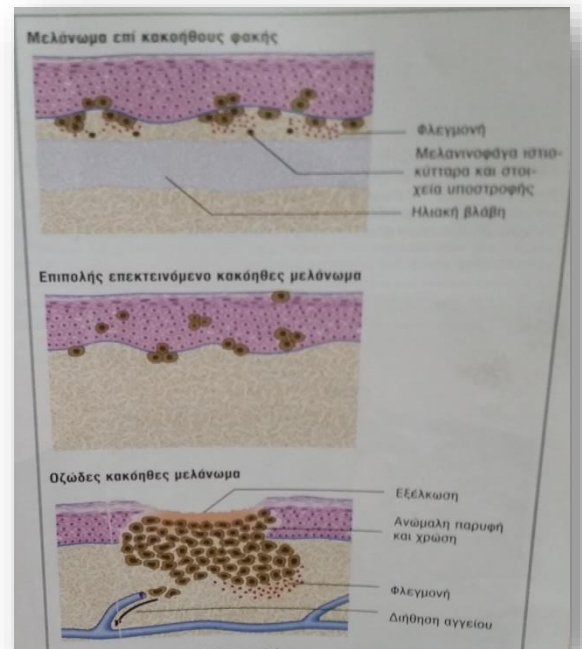
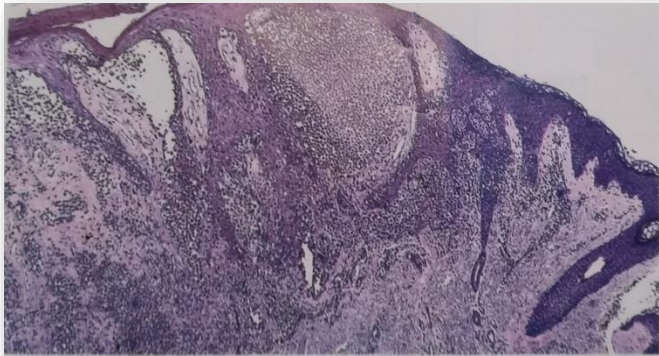
- Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα

Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα δεν είναι τόσο συχνό. Εμφανίζει μελανωτικά κύτταρα επί εδάφους πυκνού δεσμοπλαστικού στρώματος. Συχνότερα εμφανίζεται στην κεφαλή και στον τράχηλο και πιο συχνά αναπτύσσεται κάτω από ένα μελάνωμα που έχει αναπτυχθεί επί εδάφους κακοήθους φακής. Επίσης, μπορεί να είναι ένα χαρακτηριστικό εύρημα του μελανώματος των άκρων.

- Σπάνιες παραλλαγές μελανώματος

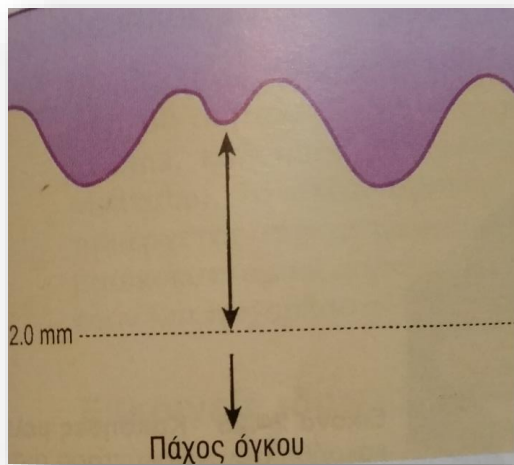
Οι σπάνιες παραλλαγές μελανώματος περιγράφονται ανάλογα με την μορφολογία τους. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα πολυποδοειδή και τα μυρμηκιώδη μελανώματα. ( Μπανκουσλί, 2008 Σουβατζίδη, 2012 Candido et al ,2018 Underwood & Cross 2011)

#### Κακοήθες μελάνωμα



#### Κακοήθες μελάνωμα





Εικ. Αριστερά: Κακοήθες μελάνωμα Εικ. Δεξιά : Στάδιο 1- κάτω 2,0mm καμία εξέλικωση  
 Στάδιο 2- άνω των 2,0mm εξέλικωση Στάδιο 3- λεμφαδενικές μεταστάσεις Στάδιο 4-Απόμακρυσμένες μεταστάσεις.

### 5.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΩΝ

Είναι γεγονός πως πολλοί παράγοντες συμβάλουν για την ανάπτυξη κακοήθους μελανώματος ή στην εξαλλαγή κακοήθους σπίλου σε κακοήθη μελάνωμα. Οι κύριοι παράγοντες είναι:

- Η υπεριώδης ακτινοβολία

Η υπεριώδης ακτινοβολία χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες με διαφορετικά μήκη κύματος. Οι κατηγορίες αυτές είναι η UVA με μήκη κύματος 315nm-400nm, η UVB με μήκη κύματος 280-315nm και η UVC με μήκη κύματος 100-280nm.

Η UVB είναι ο κύριος υπεύθυνος για τα ηλιακά εγκαύματα. Όμως, η UVB μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη νεοπλασμάτων του δέρματος. Παρά το γεγονός πως δεν είναι ιονίζουσα ακτινοβολία, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο DNA και αυτό γιατί προκαλεί τον σχηματισμό διμερών πυριμιδίνης και κατά συνέπεια την σύνδεση μεταξύ των ελίκων του DNA. Από την άλλη η υπεριώδης ακτινοβολία UVA μπορεί να προκαλέσει βλάβη αλλά όχι μέσω σχηματισμών διμερών αλλά μέσω της αναστολής της λειτουργίας επανόρθωσης του DNA. Η ακτινοβολία A (UVA) δημιουργεί νεοπλάσματα βασικοκυτταρικού χαρακτήρα (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα), μαλπιγιανά (πλακώδους τύπου, ακανθοκυτταρικά καρκινώματα) και μελανώματα. Βέβαια, υπάρχει μηχανισμός προστασίας του δέρματος από την υπεριώδη ακτινοβολία. Ο Μηχανισμός αυτός ονομάζεται μελάγχρωση και δρα με την παραγωγή μελανίνης. Η ακτινοβολία UVC χρησιμοποιείται στις μικροβιοκτόνες λάμπες γιατί είναι εξαιρετικά τοξική. Ευτυχώς, το στρώμα του όζοντος είναι υπεύθυνο για την συγκράτηση αυτού του φάσματος της ηλιακής ακτινοβολίας και μας προστατεύει.

- Η ηλικία.

Έχει παρατηρηθεί πως το μελάνωμα εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Σε νεαρά άτομα εμφανίζεται το μελάνωμα μόνο σε έδαφος προϋπάρχοντος σπίλου.

- Το φύλο

Είναι γεγονός πως το μελάνωμα εμφανίζεται περισσότερο στις γυναίκες άνω των σαράντα και ιδιαίτερα σε περιοχές των άκρων.

- Η γενετική προδιάθεση

Τα άτομα που έχουν οικογενειακό ιστορικό έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθους μελανώματος.

- Οι φαινοτυπικοί χαρακτήρες

Έχει παρατηρηθεί πως η εμφάνιση του μελανώματος είναι αρκετά πιο συχνή σε άτομα με ανοιχτόχρωμα δέρματα ,ανοιχτόχρωμα μάτια, μαλλιά και είναι επιρρεπής στα ηλιακά εγκαύματα.

- Το πολιτισμικό ,οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο

Έρευνες έχουν δείξει πως τα άτομα που έχουν υψηλό πολιτισμικό, οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο εμφανίζουν πιο συχνά κακοήθη εξαλλαγή του δέρματος. Πιθανολογείται, πως αυτό το φαινόμενο συμβαίνει εξαιτίας της υπερβολικής έκθεσης στον ήλιο.

- Οι κακές συνήθειες.

Παρόλο που δεν θεωρούνται αίτια πρόκλησης μελανωμάτων. Αναφέρονται τα αντισυλληπτικά , το κάπνισμα, η διαίτα, το οινόπνευμα και η εγκυμοσύνη σε μελέτες ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες του καρκινώματος του δέρματος. ( Μπανκουσλί, 2008' Παπάς, 2011' Basset-Seguin, N. & Bedane, Ch. & Brocard, A. & Dren, B. & Khammari, A. & Knol, A-CH. & Nguyen, J-M. & Pandolfino, M-Ch. & Peuvrel, L. & Quereux, G. & Saiagh, S. & Saint-jena, M. & Volteau, Ch.,2018' Underwood & Cross 2011)

#### 5.4 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες , υπολογίζεται ότι το 90% των μελανωμάτων είναι πρωτοπαθείς μη μεταστατικοί όγκοι , με το ποσοστό της 10ετούς επιβίωσης να ανέρχεται στο 75-85%. Επομένως, είναι σημαντικό να ασχοληθούμε περισσότερο με τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες των μη μεταστατικών μελανωμάτων , οι οποίοι αναλύονται παρακάτω :

- Ο Δείκτης Breslow με τον οποίο υπολογίζεται το πάχος του όγκου με τη χρήση οπτικού μικρομέτρου σε ιστολογικές τομές. Όσο αυξάνεται ο δείκτης Breslow , μειώνεται η επιβίωση του ασθενή.
- Η παρουσία έλκωσης σε ιστολογικό επίπεδο συνδέεται με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης προχωρημένης νόσου και χαμηλότερης επιβίωσης.
- Ο μιτωτικός δείκτης ο οποίος δείχνει τον αριθμό μιτώσεων ανά τετραγωνικό χιλιοστό. Όσο αυξάνεται η τιμή του δείκτη τόσο μειώνεται η επιβίωση του πάσχοντα.
- Το επίπεδο Clark. Το επίπεδο Clark είναι ένας δείκτης ο οποίος δείχνει το στάδιο διήθησης του όγκου και συνυπολογίζεται μόνο σε περιπτώσεις που τα μελανώματα έχουν δείκτη Breslow μικρότερο του 1 mm. Ο υπολογισμός αυτού του δείκτη γίνεται μόνο σε ανατομικό επίπεδο διήθησης της βλάβης. Υπάρχουν 5 επίπεδα σε αυτό τον δείκτη. Όταν αναφερόμαστε στο I επίπεδο , εννοούμε το στάδιο όπου η βλάβη εκτείνεται στην επιδερμίδα. Στο II , η βλάβη έχει επεκταθεί στο θηλώδες χόριο. Στο III επίπεδο η βλάβη έχει διηθήσει ολόκληρο το χόριο ενώ στο IV το μελάνωμα έχει διηθήσει και το δικτυωτό χόριο . Τέλος, στο V επίπεδο το μελάνωμα έχει επεκταθεί μέχρι το υποδόριο λίπος.
- Η αναγνώριση μικρομεταστάσεων ( η μικρομετάσταση είναι η μετάσταση που έχει ελάχιστη διάμετρο 0,2 χιλ. κι δεν είναι δυνατό να ανιχνευτεί στον κλινική απεικονιστικό έλεγχο) στους επιχώριους λεμφαδένες. Η αναγνώριση αυτή γίνεται από την βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Στην περίπτωση που γίνει εμφάνιση

μεμονωμένων κυττάρων όγκου , τα οποία αναγνωρίζονται μόνο από τις τεχνικές ανοσοϊστοχημείας ή PCR , τότε κατατάσσονται ως N0.

Η κύρια οδός μετανάστευσης του μελανώματος αποτελεί η λεμφική και η αιματική οδό. Περίπου η αναλογία των 2/3 των ασθενών, που έχουν παρουσιάσει μετάσταση , εμφανίζουν μετάσταση στις περιοχές παροχέτευσης των επιχώριων λεμφαδένων. Η τοπική μετάσταση μπορεί να έχει τη μορφή της:

- Μικρομετάστασης στους περιοχικούς λεμφαδένες. Οι μικρομεταστάσεις δεν εντοπίζονται με την κλινική εξέταση ούτε με τον απεικονιστικό έλεγχο.
- Δορυφόρος μετάσταση που εντοπίζεται μέχρι 2cm απόσταση από την πρωτοπαθή βλάβη.
- In-transit μετάστασης η οποία εμφανίζεται στη περιοχή του δέρματος ή στον υποδόριο ιστό της περιοχής , ανάμεσα της πρωτοπαθούς βλάβης και του πρώτου λεμφαδένα του σταθμού.
- Κλινικά ανιχνεύσιμης λεμφαδενικής μετάστασης

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες έχει υπολογιστεί ότι το 30-70% των ασθενών που παρουσιάζουν μικρομεταστάσεις έχουν 10ετή επιβίωση. Το 30-50% των ασθενών με δορυφόρες ή in-transit μεταστάσεις και το 20-40% των ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις καταφέρνουν την 10ετή επιβίωση.

Τα άτομα τα οποί παρουσιάζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις έχουν δυσμενή πρόγνωση με το χρόνο επιβίωσης να κυμαίνεται από 6-9 μήνες. Φυσικά ο χρόνος επιβίωσης διαφέρει ανάλογα με την σπλαγχνική εντόπιση των μεταστάσεων και τα επίπεδα της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH).

Η AJCC (2001) πρότεινε μία νέα TNM σταδιοποίηση του μελανώματος που έγινε αποδεκτή και από τη UICC. Το νέο αυτό σύστημα σταδιοποίησης σημαντικό όργανο ταξινόμησης του μελανώματος. Παρακάτω βρίσκονται οι αντίστοιχοι πίνακες σταδιοποίησης.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ	ΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ
------------	-----------------	----------------------	--------------



Tis		In situ μελάνωμα , χωρίς διήθηση
Tx	Δεν υπάρχουν πληροφορίες	Δεν είναι δυνατή η σταδιοποίηση
T1	≤ 1,0mm	A. χωρίς εξέλκωση , Clark II-III B. με εξέλκωση ή μιτωτικός δείκτης ≥1mm
T2	1,01-2,0mm	A. χωρίς εξέλκωση B. με εξέλκωση
T3	2,01-4,0mm	A. χωρίς εξέλκωση B. με εξέλκωση
T4	>4,0mm	A. χωρίς εξέλκωση B. με εξέλκωση

#### ΤΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΧΩΡΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ

<b>N-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ</b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΩΝ ΕΠΙΧΩΡΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ</b>	<b>ΕΚΤΑΣΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ</b>
N1	1 λεμφαδένας	A. μικρομεταστάσεις B. μακρομεταστάσεις
N2	2-3 λεμφαδένες	A. μικρομεταστάσεις B. μακρομεταστάσεις Γ. Δορυφόρες βλάβες ή in-transit μεταστάσεις
N3	≥4 λεμφαδένες ή δορυφόρες βλάβες ή in-transit μεταστάσεις με μεταστατικούς λεμφαδένες	

#### Μ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΜΑΚΡΥΜΣΕΝΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

<b>ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ</b>	<b>ΤΥΠΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ</b>	<b>LDH</b>
-------------------	--	------------

M1a	Δέρμα, υποδόριος ιστός ή απομακρυσμένος λεμφαδένας	Φυσιολογική
M1b	Πνεύμονες	Φυσιολογική
M1c	Άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις Οποιαδήποτε απομακρυσμένη μετάσταση	Φυσιολογική Αυξημένη

#### ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΟΜΑΤΟΣ

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ (T)	ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΕΠΙΧΩΡΙΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ (N)	ΑΠΟΜΑΚΡΥΜΣΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ (M)
0	Μελάνωμα in situ	όχι	όχι
IA	≤ 1,0mm χωρίς εξέλκωση	όχι	όχι
IB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤1,0mm με εξέλκωση ή μιτωτικό δείκτη <math>\geq 1/\text{mm}^2</math></li> <li>• 1,01-2,0mm χωρίς εξέλκωση</li> </ul>	όχι	όχι
IIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,01-2,0,mm με εξέλκωση</li> <li>• 2,01-4,0mm χωρίς εξέλκωση</li> </ul>	όχι	όχι
IIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,01-4,0mm με εξέλκωση</li> <li>• &gt;4,0mm χωρίς εξέλκωση</li> </ul>	όχι	όχι
IIC	4,0mm με εξέλκωση	όχι	όχι
IIIA	Οποιαδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση	μικρομετάσταση	όχι

III B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οποιοδήποτε πάχος όγκου με εξέλκωση</li> <li>• Οποιοδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση</li> <li>• Οποιοδήποτε πάχος όγκου με/χωρίς εξέλκωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μικρομετάσταση</li> <li>• Μέχρι 3 μακρομεταστάσεις</li> <li>• Χωρίς θετικούς λεμφαδένες αλλά με δορυφόρες και/ή in-transit μεταστάσεις</li> </ul>	όχι
III C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οποιοδήποτε πάχος όγκου με εξέλκωση</li> <li>• Οποιοδήποτε πάχος όγκου με / χωρίς εξέλκωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μέχρι 3 μακρομεταστάσεις</li> <li>• <math>\geq 4</math> μακρομεταστάσεις ή διήθηση λεμφαδένα με διάσπαση της κάψας ή δορυφόρες και/ή in transit μεταστάσεις με λεμφαδενική συμμετοχή.</li> </ul>	όχι
IV			Απομακρυσμένες μεταστάσεις

(ΕΛΕΜΜΕΛ,2016 Μπανκουσλί, 2008 Παπά,2011 Bittencourt, F. & Cherobin, A. & Colosimo, E. & Goulart, E. & Wainstein, A. ,2018 Candido et al,2018 Underwood et al, 2011 White, Gary M. & Cox, Neil. ,2007)

### 5.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Ήδη από την δεκαετία του 90' είχαν αναπτυχθεί διάφορες μη επεμβατικές μέθοδοι με σκοπό την πιο λεπτομερή απεικόνιση των χαρακτηριστικών των μελανοκυτταρικών βλαβών και την ιστολογική της δομή. Η τεχνική αυτή διάγνωσης αναπτύχθηκε ώστε να μην είναι αναγκαία η χειρουργική εξαίρεση για την διάγνωση. Επίσης, ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα διάφορων ερευνών οι οποίες εξετάζουν διαφορετικούς μεθόδους διάγνωση. Μερικοί μέθοδοι διάγνωσης οι οποίοι αναπτύσσονται και ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο είναι:

- Το συνεστιακό laser μικροσκόπιο σαρώσεως που δίνει πιο λεπτομερείς πληροφορίες για την ιστολογική δομή της βλάβης και είναι μια μέθοδος πολλά υποσχόμενη.
- Η σπεκτροφωτομετρική ενδοδερμική ανάλυση
- Οι υπέρηχοι με υψηλής ευκρίνειας ευκρίνειας απεικόνιση
- Η τομογραφία οπτικής συνοχής
- Η αποκόλληση με ταινία υλικού mRNA
- Η μέθοδος ηλεκτρικής βιοαντίστασης

Αυτές οι μέθοδοι όμως δεν έχουν εφαρμοστεί ακόμα στην πράξη.

## 5.6 ΔΕΡΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του μελανώματος κατά βάση γίνεται με την κλινική εξέταση. Όμως, η διάγνωση του μελανώματος με την κλινική εξέταση είναι αρκετά δύσκολη διότι είναι ιδιαίτερα σύνθετη η διαφορική διάγνωση ενός καλοήθη σπίλου από ένα μελάνωμα. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος όλης της επιφάνειας του δέρματος είναι μια πολύ σημαντική διαδικασία γιατί μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εντοπισμού καρκινικού μελανώματος κατά 6 φορές περισσότερο απ'ότι με την τοπική εξέταση. Έχει παρατηρηθεί πως οι άνδρες εμφανίζουν περισσότερες βλάβες στην περιοχή της ράχης, ενώ οι γυναίκες παρουσιάζουν περισσότερες βλάβες στην περιοχή των άκρων, αφού αυτές είναι και οι περιοχές που υποφέρουν συχνά από ηλιακά εγκαύματα. Η εξέταση αυτών των περιοχών είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί μπορούν να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση. Όμως, ανάλογα με τον εξεταστή και το είδος του πληθυσμού που εξετάζεται, αλλάζει και η ειδικότητα, η ευαισθησία και προγνωστική αξία της εξέτασης.

Το μελάνωμα μπορεί να εμφανιστεί με διάφορους τρόπους όπως για παράδειγμα ως μελαγχρωματική βλάβη που αλλάζει σε μέγεθος, χρώμα ή σχήμα σε μερικούς μήνες ή ακόμη και σε χρόνια, ως σπίλος με διαφορετικά χαρακτηριστικά από τους άλλους σπίλους ή ως νέος σπίλος με ανώμαλη όψη με αυξανόμενο μέγεθος ή μόνο με αυξανόμενο μέγεθος.

Η ευαισθησία της τεχνικής της δερματοσκοπίας για τον εντοπισμό του καρκινικού μελανώματος αγγίζει το 79%. Η δερματοσκόπηση είναι μια *in vivo* μη επεμβατική τεχνική που μεγεθύνει το δέρμα τόσο όσο χρειάζεται να γίνουν ορατές οι οποιεσδήποτε μικροσκοπικές αλλοιώσεις του δέρματος. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στα κλινικά χαρακτηριστικά, το λεπτομερές ιστορικό των ασθενών, ο έλεγχος για παράγοντες κινδύνου, η εφαρμογή της λίστας 7 κριτηρίων και του κανόνα ABCD για να εντοπιστούν οι οποιεσδήποτε ύποπτες βλάβες. Με την τεχνική αυτή, οι

αλλαγές που μπορεί να υπάρχουν αναγνωρίζονται και αξιολογούνται πιο εύκολα , εξετάζονται σε μεγαλύτερη μεγέθυνση , ενώ υπάρχει και η δυνατότητα ανάλυσης με ειδικά ψηφιακά προγράμματα. Η δερματοσκόπηση μπορεί να εφαρμοστεί μόνο από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό..

Ο μνημονικός κανόνας ABCD γράφτηκε πρώτη φορά από τον Friendman το 1985 και το 1998 τροποποιήθηκε από τον Thomas , ο οποίος και το γράμμα E. Ο κανόνας αυτός αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τους ασθενείς και τους ιατρούς. Το 2005 ο Riegel τόνισε την σημαντικότητα του γράμματος E ,ενώ δεν έλειπαν και αυτοί που πρόσθεσαν και το γράμμα F. Τα γράμματα του κανόνα αυτού αποτελούν ακρωνύμια και η σημασία τους περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

A= Asymmetry (ασυμμετρία)	Τα ημιμόρια της βλάβης διαφέρουν μεταξύ τους
B= Border irregularity ( ακανόνιστα όρια)	Τα όρια της βλάβης είναι οδοντωτά
C= Color variegation ( διαφορά στο χρώμα)	Η βλάβη παρουσιάζει ποικιλία χρωμάτων
D= Diameter ( διάμετρος)	Η διάμετρος είναι μεγαλύτερη από 6mm
E= Elevation/evolution (Ανύψωση/ Εξέλιξη)	Η βλάβη αποτελεί νέο ή μεταβαλλόμενο σπίλο
F= Funny/feeling (αστείοζ/ αίσθηση)	Ο σπίλος διαφέρει από τους υπόλοιπους και έχει περίεργη αίσθηση όπως κνησμό

Σε περίπτωση που ένας σπίλος παρουσιάζει ένα από αυτά τα κριτήρια τότε θεωρείται ύποπτος και πρέπει να αφαιρεθεί χειρουργικά και να γίνει βιοψία. Επίσης, έχει σχεδιαστεί από την μεγάλη Βρετανία μία λίστα με 7 χαρακτηριστικά κριτήρια τα οποία είναι σημαντικό όπλο στην πρώιμη διάγνωση του κακοήθους μελανώματος. Αποτελείται από 3 βασικά σημεία όπως η αλλαγή μεγέθους, αλλαγή σχήματος, αλλαγή ή ανωμαλία στο χρώμα και 4 δευτερεύοντα κριτήρια που είναι η φλεγμονή, η αιμορραγία ή εφελδοποίηση, η αλλαγή αίσθησης και η υπέρβαση των 4mm από την διάμετρο. Εάν συμβαίνει ένα κύριο κριτήριο από την λίστα ή τρία οποιαδήποτε δευτερεύοντα κριτήρια τότε θα πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση από έναν ειδικό. Γενικά ο κανόνας ABCD δεν ισχύει για όλες τις περιπτώσεις γιατί σε βλάβες όπως τα οζώδη μελανώματα η χρήση των κριτηρίων αυτών είναι αδύνατη λόγω μορφολογίας αυτών των

βλαβών( είναι συνήθως ομοιόχρωμα, λεία, με περιορισμένα όρια ).Η χρήση του κανόνα ABCD δεν εφαρμόζεται σ' όλα τα κακοήθη μελανώματα και σε αυτά που δεν εφαρμόζεται ο κανόνας γίνονται αντιληπτά από την αλλαγή της κλινικής εικόνας.

Η τελική διάγνωση όμως γίνεται μόνο με την χειρουργική εξαίρεση της βλάβης και την ιστολογική της εξέταση από έναν παθολογοανατόμο. Οι βλάβες αυτές θα πρέπει να αφαιρούνται σε υγιή όρια 2mm στο δέρμα και στο υποδόριο ιστό. Τέλος , ο παθολογοανατόμος θα πρέπει να κάνει την ιστολογική εξέταση και να επιβεβαιώσει ότι η αφαίρεση έγινε σε υγιή όρια.

### 5.7 ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στις περιπτώσεις που ο ασθενής έχει απομακρυσμένες ή τοπικές μεταστάσεις , οι οποίες δεν μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά συνιστάται η βιολογική θεραπεία. Για να γίνει αυτή η θεραπεία θα πρέπει να πρώτα να γίνει η μοριακή διάγνωση της βλάβης. Πρώτα γίνεται ανίχνευση της μετάλλαξης BRAF V600 , με σκοπό να ελεγχθεί η δυνατότητα θεραπείας με αναστολείς BRAF (vemurafenib) ίσως και με αναστολείς MEK( trametinib). Σε περιπτώσεις μελανωμάτων των άκρων και των βλεννογόνων αναζητούνται μεταλλάξεις του CKIT , ώστε να πραγματοποιηθεί θεραπεία με αναστολείς CKIT (imatinib) ή άλλους αναστολείς τυροσινικής κινάσης.

### 5.8 ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σύμφωνα με τις πρόσφατες έρευνες , δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που πάσχουν με πρωτοπαθές μελάνωμα. Οι ασθενείς αυτοί κατατάσσονται σε ασθενείς σταδίου I και II και δεν συνιστάται η αξονική τομογραφία γιατί παρουσιάζονται μεγάλα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Σε ασθενείς που πάσχουν από πρωτοπαθούς μελάνωμα υψηλού κινδύνου προτείνεται ο περαιτέρω έλεγχος μόνο αν κριθεί αναγκαίο από την εξειδικευμένη ομάδα μελανώματος.

Στην περίπτωση που οι ασθενείς βρίσκονται στο στάδιο III ή IV προτείνεται περαιτέρω έλεγχος με αξονική τομογραφία εγκεφάλου, θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με σκοπό να αποκλειστούν μεταστάσεις πριν από το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Ο επιπλέον περαιτέρω έλεγχος καθορίζεται αποκλειστικά από τα συμπτώματα και την πιθανή ένταξη σε κάποια κλινική μελέτη.

Γίνονται επιπρόσθετες εξετάσεις σε ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο IV της νόσου , όπως ο προσδιορισμός γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH), ενώ σε μερικές κλινικές χρησιμοποιείται ως δείκτης υποτροπής η πρωτεΐνη S-100. Όταν υπάρχει υποψία οστικής προσβολής γίνεται πάντα σπινθηρογράφημα οστών για τον έλεγχο της μετάστασης. ( Παπά, 2011' Σουβατζίδη, 2012' Candido et al, 2018' Underwood et al, 2011' White et al , 2007)

## 5.9 ΠΡΟΛΗΨΗ

Δεδομένου ότι η συγκεκριμένη ασθένεια έχει αυξημένη επίπτωση και κακή πρόγνωση σε προχωρημένα στάδια της νόσου ,πρέπει να δοθεί μεγάλη σημασία στην διάγνωση και κυρίως στην πρόληψη. Ως κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας της νόσου αποτελεί ηλιακή ακτινοβολία. Παρόλα αυτά , έχει διαφορετική σχέση με αυτή του βασικοκυτταρικού και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος , διότι αυτές οι νόσοι προκαλούνται μετά από χρόνια έκθεση στον ήλιο. Ενώ στο κακοήθες μελάνωμα θεωρείται η περιστασιακή έκθεση στον ήλιο και στην συνέχεια ηλιακό έγκαυμα στην περιοχή της έκθεσης.

Προκειμένου ,λοιπόν, να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης της ασθένειας και κατά συνέπεια η μείωση της επίπτωσης της θα πρέπει να ακολουθούνται ειδικά μέτρα πρόληψης τα οποία προτείνουν και οι ειδικοί ιατροί. ( Μπανκουσλί, 2008' Underwood & Cross 2011)

Τα προτεινόμενα γενικά μέτρα πρόληψης είναι:

1. Η αποφυγή έκθεσης στη ηλιακή ακτινοβολία και ιδιαίτερα από άτομα με λευκή επιδερμίδα.
2. Η μείωση της επιφάνειας έκθεσης του δέρματος με τον κατάλληλο εξοπλισμό όπως είναι τα γυαλιά, το καπέλο και οι μακρυμάνικες μπλούζες.
3. Η χρήση αντηλιακών με δείκτη προστασίας 50 +
4. Τακτικός έλεγχος της επιδερμίδας για τυχόν δερματικές βλάβες και ιδιαίτερα στα σημεία όπως στις περιοχές ανάμεσα από τα δάκτυλα, στο τριχωτό της κεφαλής, στους υπονύχιους και στους προϋπάρχοντες σπίλους.

Ακόμη περισσότερη προσοχή και πιστή τήρηση των γενικών μέτρων πρέπει να γίνεται από άτομα που:

1. Είναι εκτεθειμένα στον ήλιο για πολλές ώρες εξαιτίας του επαγγέλματος τους.
2. Έχουν οικογενειακό ιστορικό με κακοήθες μελάνωμα
3. Έχουν εμφανίσει παλαιότερα κακοήθες μελάνωμα και έχει γίνει ίαση χειρουργικά αλλά και αυτά που νοσούν από αυτή την ασθένεια.
4. Έχουν ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα , μαλλιά και μάτια
5. Ανήκουν στις ευπαθείς ομάδες του γενικού πληθυσμού. Δηλαδή, ηλικιωμένοι και παιδιά.

### 5.10 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά το γεγονός πως η διάγνωση του μελανώματος γίνεται σε οποιοδήποτε δερματολογικό κέντρο, η θεραπεία μπορεί να γίνει μόνο σε εξειδικευμένα κέντρο με ειδικό προσωπικό όπως δερματολόγοι ,χειρουργοί, ιστοπαθολόγοι και ογκολόγοι. Η Θεραπεία για τον κάθε ασθενή διαφέρει ανάλογα με την κατάσταση που βρίσκεται η βλάβη του ασθενή, δηλαδή αν είναι στη φάση του μεταστατικού ή μη μελανώματος. ( Μπανκουσλί, 2008' Underwood & Cross 2011)

#### Θεραπεία μη μεταστατικού μελανώματος

Η τρέχουσα θεραπεία του μη μεταστατικού μελανώματος είναι η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης. Αν η βλάβη είναι άτυπη μελαγχρωματική θα πρέπει να γίνει η ολική αφαίρεση της με στενά όρια των 2mm. Σε περίπτωση που η βλάβη έχει μεγαλύτερες διαστάσεις , θα πρέπει να γίνει βιοψία με διατηρητή στην περιοχή που είναι το μεγαλύτερο πάχος. Θα πρέπει να αποφεύγονται οι τμηματικές βιοψίες εκτός κι αν η περιοχή της βιοψίας είναι σε ευαίσθητη περιοχή όπως το πρόσωπο ή η βλάβη έχει μεγάλη διάμετρο και δεν μπορεί να γίνει η ολική χειρουργική αφαίρεση της. Η βιοψία αυτή μπορεί να μας δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την βλάβη της περιοχής, όμως η απόφαση για την εκτέλεση της ενέργειας αυτής θα πρέπει να λαμβάνεται με ιδιαίτερα προσοχή και με συνεννόηση από τον κλινικό ιατρό και τον ιστοπαθολόγο. Σε περίπτωση που η βιοψία βγει θετική σε μελάνωμα τότε πρέπει να γίνει



χειρουργική εξαίρεση της βλάβης με 1-2cm τομής υγιούς δέρματος, ώστε να αντιμετωπιστούν τυχόν δορυφορικές εστίες.

Στην περίπτωση που ο ασθενής διαγνωστεί με μελάνωμα διαμέτρου 1mm ή μεγαλύτερου διαμέτρου, θα πρέπει να γίνει βιοψία του φρουρού λεμφαδένα και αν είναι θετική τότε πρέπει να γίνει ολική αφαίρεση των λεμφαδένων της περιοχής. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα είναι μια νέα μέθοδος όπου επισημαίνεται ο πρώτος λεμφαδένας στην λεμφική περιοχή όπου ύστερα από ιστολογική ανάλυση φαίνεται η κατάσταση των λεμφαδένων τους και η ανάγκη ή όχι για χειρουργική αφαίρεση. Η διαδικασία αυτή γίνεται στην φάση της επανεκτομής, με την έγχυση χρωστικής στην πρωτοπαθή εστία και στο λεμφαγγειοσπινθηρογράφημα. Παρά το γεγονός πως δεν έχει εξακριβωθεί από θεραπευτική άποψη η χρησιμότητα της, παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες στους ασθενείς που έχουν μελάνωμα με βάθος μεγαλύτερο του 1mm κατά Breslow.

Επίσης, σε ασθενείς με θετικού λεμφαδένας προτείνεται η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα - 2b. Βέβαια δεν έχει βρεθεί ότι είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη για ασθενής που πάσχουν από μελάνωμα μεγάλου πάχους και αρνητικούς λεμφαδένας ή με ασθενής με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αυτή η ασθένεια προκαλεί μεγάλη νοσηρότητα ακόμη και θνητότητα. Έχει βρεθεί από μελέτες πως το ποσοστό επιβίωσης στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε με ιντερφερόνη ήταν 46% , ενώ στην ομάδα ελέγχου 37%.

Μετά την χειρουργική αφαίρεση της βλάβης πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος του ασθενή κάθε τρεις μήνες. Αφού ο ασθενής συμπληρώσει το 2 έτος μετά την θεραπεία ο έλεγχος γίνεται κάθε 6 μήνες και μετά το πέμπτο έτος ο έλεγχος γίνεται κάθε χρόνο. Η παρακολούθηση αποτελείται από αιματολογικό , απεικονιστικό και κλινικό έλεγχο.

Επιπλέον, μετά την χειρουργική αφαίρεση του μελανώματος ο ασθενής αξιολογείται για τη επικινδυνότητα υποτροπής της νόσου και το ενδεχόμενο συμπληρωματικής θεραπείας.

Σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση παίζει ο βαθμός επικινδυνότητας και το στάδιο της νόσου. Ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο είναι αυτοί της ομάδας Ia. Τα άτομα που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία παρακολουθούνται για χρόνια χωρίς καμιά επιπλέον θεραπεία. Ο κίνδυνος που έχουν για υποτροπή και θάνατο τα πρώτα 10 έτη μετά την διάγνωση είναι <10%.

Οι ασθενείς με μέτρια επικινδυνότητα ,οι οποίοι ανήκουν στα στάδια Ib και I Ia ,κινδυνεύουν με 10%-30% για υποτροπή και θάνατο.

Οι ασθενείς που ανήκουν στο στάδιο I Ib και I I Ic είναι οι ασθενείς οι οποίοι ανήκουν και στην κατηγορία υψηλής επικινδυνότητας και υποβάλλονται σε συμπληρωματική θεραπεία με χορήγηση ιντερφερόνης-Α. Καθημερινά, η χορήγηση γίνεται ενδοφλεβίως 20'  $10^6$  iu/m<sup>2</sup> για 5 μέρες και για 4 συνεχόμενες εβδομάδες. Στην συνέχεια μειώνεται η ποσότητα στα  $10^7$   $10^6$  iu/m<sup>2</sup> τρεις φορές την εβδομάδα. Η θεραπεία την ιντερφερόνης καθυστερεί την χειρουργική αφαίρεση και την υποτροπή της νόσου. Όμως, η αύξηση της συνολικής επιβίωσης αμφισβητείται. ( Μπανκουσλί, 2008' Underwood & Cross 2011)

#### Θεραπεία μεταστατικού μελανώματος

Όπως και στην αντιμετώπιση του μη μεταστατικού μελανώματος η τρέχουσα θεραπεία αποτελεί χειρουργική εξαίρεση της βλάβης ή στην κυτταρική μείωση της. Δυστυχώς ,όμως ,η χειρουργική εξαίρεση του μεταστατικού μελανώματος οδηγεί σε υποτροπή στη θέση της χειρουργικής τομής. Η υποτροπή γίνεται in transit στους επιχώριους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες περιοχές. Επίσης, σε μερικές περιπτώσεις εμφανίζονται πολλές μελαγχρωματικές βλάβες, όπως υπερμελάγχρωση και μελανουρία. Οι όψιμες μεταστάσεις μετά από 10 χρόνια είναι σπάνιες. Για την ανίχνευση μη εμφανών μεταστάσεων μπορεί να βοηθήσει η μέτρηση των μεταβολιτών της μελανίνης στο πλάσμα ή να εντοπιστεί η έκφραση των γονιδίων της τυροσινάσης και κατά συνέπεια τα κυκλοφορούντα μελανοκύτταρα με την μέθοδο της PCR.

Οι χημειοθεραπείες από την άλλη μπορεί να χρησιμοποιούνται σε πολλά είδη καρκινώματος ως θεραπεία, αλλά στο μελάνωμα η ανταπόκριση σε χημικοθεραπευτικά φάρμακα μόλις που φτάνει το 20% των ασθενών. Το συνηθέστερο φάρμακο που χρησιμοποιείται σε αυτή την πάθηση είναι η Dacarbazine (D.T.I.C). Η Dacarbazine όταν χρησιμοποιείται μόνη της ως μονοθεραπεία έχει απογοητευτικά ποσοστά ανταπόκρισης , ενώ όταν συνδυάζεται με ουσίες όπως η βινπλαστίνη, πλατίνα, ταμοξιφένη παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανταπόκριση. Τα τελευταία χρόνια, έχουν βρεθεί καινούργιοι συνδυασμοί με βάση τις ταξάνες και την τεμοζολαμίδη , οι οποίοι φέρνουν ακόμη καλύτερα αποτελέσματα ως θεραπεία.

Μερικοί από τους συνδυασμούς που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία είναι οι παρακάτω:

- Dacarbazine: 220mg/m<sup>2</sup> IV d<sub>1</sub>-d<sub>3</sub> και d<sub>22</sub>-d<sub>24</sub>

Cisplatin: 25mg/m<sup>2</sup> IV d<sub>1</sub>-d<sub>3</sub> και d<sub>22</sub>-d<sub>24</sub>

Carmustine: 150mg/m<sup>2</sup> IV d<sub>1</sub>

Tamoxifen: 20mg/d (αρχίζει από d<sub>4</sub>)

Με επανάληψη κάθε 6 εβδομάδες

- Cisplatin: 20mg/m<sup>2</sup> IV d<sub>1</sub>-d<sub>5</sub>  
Vinblastine: 1,6mg/m<sup>2</sup> IV d<sub>1</sub>-d<sub>5</sub>  
Dacarbazine: 800mg/m<sup>2</sup> IV d<sub>1</sub>  
Με επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες
- Temozolomide: 200 mg/m<sup>2</sup> po/d d<sub>1</sub>-d<sub>5</sub>  
Με επανάληψη κάθε 28 ημέρες

Επιπλέον, έχουν γίνει εφαρμογές με βιολογικές θεραπείες με ιντερφερόνη-Α ή ιντερλευκίνη-2.

Καθώς και σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου παίζει και η ακτινοβολία. Είναι γεγονός πώς το μελάνωμα έχει μεγάλη αντοχή στην ακτινοβολία, όμως η ακτινοβολία είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση μεταστάσεων όπως στο εγκέφαλο ή σε συμπίεστικά φαινόμενα του νωτιαίου μυελού ή στην ανακούφιση του εκάστοτε ασθενή από οστικές μεταστάσεις.

Έχουν γίνει ακόμη προσπάθειες για την αντιμετώπιση αυτής της νόσου με σκοπό ή την μείωση του κινδύνου υποτροπής της νόσου μετά την χειρουργική εξαίρεση ή την καταπολέμηση της. Οι προσπάθειες αυτές γίνονται με την ανάπτυξη εμβολίων. ( Μπανκουσλί, 2008' Underwood & Cross 2011)

## 6.Νεώτερα στοιχεία στην έρευνα για το μελάνωμα

### 6.1. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ CDKN2A / CDK4 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ.

Το ποσοστό εμφάνισης μελανώματος σε οικογενειακό περιβάλλον ανέρχεται περίπου στο 5-10%. Τα πρώτα γονίδια μελανώματος υψηλής διείσδυσης που ταυτοποιήθηκαν ήταν το CDKN2A / CDK4. Επομένως, ο βασικός σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εκτίμηση των διάφορων

αλλαγών ή μεταλλάξεων των γονιδίων CDKN2A / CDK4 σε ασθενείς με οικογενειακό μελάνωμα. Η μελέτη αυτή γονοτυποποίησε τις διάφορες παραλλαγές των γονιδίων αυτών και μερικών πολυμορφισμών των MC1R σε 52 οικογένειες που ήταν επιρρεπείς στο μελάνωμα. Έπειτα, υπολογίστηκαν στατιστικά στοιχεία και έγιναν συγκρίσεις χρησιμοποιώντας τη  $\chi^2$  δοκιμή, τη δοκιμασία Fisher και την t-test της Student μόνο όταν ήταν απαραίτητο. Κατά την διεξαγωγή της έρευνας, βρέθηκαν παραλλαγές στο γονίδιο CDKN2A ανέρχονται στο 46,2% σε οικογένειες με τάση μελανώματος, ενώ μια παραλλαγή CDK4 βρέθηκε σε μία μόνο οικογένεια. Η μελέτη αυτή κατάφερε να επιβεβαιώσει ότι στον ελληνικό πληθυσμό, η ηλικία στη διάγνωση μελανώματος ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έφεραν παραλλαγή στο CDKN2A σε σύγκριση με ασθενείς άγριου τύπου. Επίσης, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μεταλλακτικής κατάστασης CDKN2A και των πολυμορφισμών MC1R, δεν βρέθηκαν. (Champsas, G. & Chasari, V. & Enagelou, E. & Gogas, H. & Karagianni, F. & Kypreou, KP. & Njauw, Cv. & Pappas, L. & Plaka, M. & Polydorou, D. & Stratigos, I. & Panagiotou, P. & Stefanaki, I. & Stergiopoulou, A & Statigos, A. & Tsao, H. ,2018)

## **6.2 ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ EUPLOTIN C ΚΑΙ ΑΠΟΜΟΝΩΝΟΜΕΝΗ EUPLOTES CRASSUS ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΑΛΑΣΣΙΑ ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΕΝΑΝΤΙΑ ΣΤΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ.**

Ένας από τους πιο σοβαρούς τύπος καρκίνου αποτελεί το δερματικό μελάνωμα, γι' αυτό λοιπόν έχει πολύ ενδιαφέρον η μελέτη των νέων κυτταροτοξικών όπλων ενάντια στο μελάνωμα. Η Euplotin C (EC) που είναι ένας κυτταροτοξικός δευτερογενής μεταβολίτης του θαλάσσιου πυριτίου *Euplotes crassus*, μελετήθηκε σε αυτή την μελέτη σε κύτταρα ανθρώπινου δερματικού μελανώματος με σκοπό να διερευνηθεί η δράση του ενάντια στο μελάνωμα και να δημιουργηθεί μια εικόνα για τον μηχανισμό δράσης της. Ο μεταβολίτης EC άσκησε αξιοσημείωτη κυτταροτοξική επίδραση έναντι τριών διαφορετικών κυτταρικών σειρών ανθρώπινου μελανώματος (A375, 501MeI και MeWo) με δράση 30 φορές μεγαλύτερη από αυτή που έχει σε μη καρκινικά κύτταρα (κύτταρα HDFa). Επίσης, παρατηρήθηκε μία προ-αποπτωτική δραστηριότητα και μείωση μετανάστευσης κυττάρων μελανώματος με μεταβολίτη EC. Όσο αναφορά το μοριακό επίπεδο, παρατηρήθηκε η αναστολή των οδών Erk και Akt, οι οποίοι

ελέγχουν πολλές πτυχές της επιθετικότητας του μελανώματος. Ο μεταβολίτης EC ανταγωνίστηκε κυτταροτοξικά από το dantrolene, έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα της ryanodine (RyR), με τρόπο εξαρτώμενο της συγκέντρωσης. Ένας ρόλος του RyR ως άμεσου στόχου της EC προτάθηκε επίσης από μελέτες μοριακής μοντελοποίησης. Συμπερασματικά, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν έδειξαν την δραστηριότητα του EC εναντίων του μελώματος, προτείνοντας αυτή την μέθοδο ίσως είναι μία ελπιδοφόρα νέα ανακάλυψη για την ανάπτυξη επιλεκτικών ανταγωνιστών RVR , η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία του μελανώματος αλλά και άλλων τύπων καρκίνου. (Alcantara, Barata, G. & Carpi, S. & Di Giuseppe, Gr. & Fogli, St. & Frontini, Fr. & Guella, Gr. & Nieri,P. & Poli, G. & Polini, B. & Romanini, A. & Tuccinardi, T. ,2018)

### **6.3 ΤΟ ΣΗΜΕΡΙΝΟ ΤΟΠΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ANTI-CTLA4 ΚΑΙ PD-1 / PD-L1 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ. ΤΑ ΔΙΔΑΓΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΙ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (NSCLC).**

Πλέον η ανοσοθεραπεία αποτελεί μία από τις ταχύτερα εξελισσόμενες στρατηγικές θεραπείας στην ογκολογία. Το θεραπευτικό δυναμικό των αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου αποτελεί παράδειγμα στις Υπηρεσίες Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη χρήση τους σε διάφορες κακοήθειες. Οι συνεχείς προσπάθειες για την ενίσχυση των αποτελεσμάτων με παράγοντες ανοσοθεραπείας οδήγησαν στη διαμόρφωση προηγμένων στρατηγικών θεραπείας. Πρόσφατες ενδείξεις από προκλινικές μελέτες που αξιολογούν αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου σε διάφορες κυτταρικές σειρές καρκινικών κυττάρων έχουν δείξει ότι οι συνδυαστικές προσεγγίσεις μπορεί να έχουν υψηλότερα αποτελέσματα επιβίωσης σε σύγκριση με τα σχήματα ανοσοθεραπείας ενός παράγοντα. Προκαταρκτικές μελέτες που αξιολογούν τη θεραπεία συνδυάζοντας με αναστολείς anti-PD-1/PD-L1 συν anti-CTLA-4 του ανοσοκατασταλτικού ελέγχου έχουν τεκμηριώσει σημαντικά πλεονεκτήματα στους δείκτες επιβίωσης έναντι της ανοσοθεραπείας ενός παράγοντα. Το θεραπευτικό δυναμικό συνδυαστικών προσεγγίσεων χαρακτηρίζεται από την πρόσφατη έγκριση της FDA για το nivolumab συν ipilimumab για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Στην παρούσα φάση, η αναστολή του

διπλού ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου με αντι-προγραμματισμένο υποδοχέα θανάτου-1 / προγραμματισμένο υποδοχέα κυτταρικού θανάτου-προσδέματος-1 (anti-PD-1/PD-L1) συν αντι-κυτταροτοξικό T-λεμφοκύτταρο αντιγόνο- 4 αξιολογούνται μονοκλωνικά αντισώματα (MoAbs) για ένα ευρύ φάσμα ιστολογιών όγκων. Επιπλέον, αρκετές συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές διερευνούν την αναστολή συνδυασμού σημείων ελέγχου σε συνδυασμό με παραδοσιακούς τρόπους θεραπείας όπως χημειοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση και ακτινοβολία. Σε αυτή την έρευνα μελετάται η συνδυαστική θεραπεία με MoAbs αντι-PD-1 / PD-L1 συν αντι-CTLA-4 για ασθενείς με μελάνωμα και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC).

(Arya, A. & Chae, YK. & Chandra, S. & Choi, J. & Cruz, M.R. & Gilets, F. & Iams, W. ,2018)

#### **6.4 TALIMOGENE LAHERPAREPVEC ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ANTI-PD-1 ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΣΤΑΔΙΟΥ III-IV: ΜΙΑ ΣΕΙΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ.**

Το Talimogene Laherparepvec (T-VEC) είναι ένας ογκολυτικός ιός εγκεκριμένος για ενδομυϊκή θεραπεία στην αγωγή μη αναστρέψιμου μεταστατικού μελανώματος σταδίου III-IV. Οι μηχανισμοί δράσης του T-VEC και του αναστολέα σημείων ελέγχου είναι ιδιαίτερα συμπληρωματικοί. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός της θεραπείας με αναστολέα σημείων ελέγχου με ένεση T-VEC μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα ποσοστά ανταπόκρισης για ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III-IV.

Στην συγκεκριμένη μελέτη που έγινε εξετάστηκαν 10 διαδοχικές περιπτώσεις σταδίου III σε ασθενείς με μελάνωμα IVM1b που έλαβαν T-VEC συν θεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου (pembrolizumab, ipilimumab / nivolumab ή nivolumab) που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία από τον Ιούνιο του 2016 έως τον Αύγουστο του 2017 στην κλινική του Cleveland με διάστημα μεγαλύτερο των 7 μηνών (εύρος: 4 έως 13 μήνες). Οι αποκρίσεις των εγχυμένων (εντός στόχων) και των μη ενέσιμων (εκτός στόχων) αλλοιώσεων αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το RECIST 2.0.

Τα αποτελέσματα που βρέθηκαν ήταν ότι το συνολικό ποσοστό απόκρισης για τις βλάβες εντός στόχου ήταν το 90%, με 6 ασθενείς να βιώνουν πλήρη απόκριση σε εγχυόμενες αλλοιώσεις.

Δύο ασθενείς είχαν αλλοιώσεις εκτός στόχου, οι οποίες διαλύθηκαν πλήρως μετά τη θεραπεία. Τα δείγματα αίματος εξετάστηκαν για 3 πλήρεις ανταποκριτές και 2 μερικούς ανταποκριτές. Ο λόγος CD4: CD8 και οι συχνότητες κυκλοφορούντων T κυττάρων PD1 + CD4 και CD8 αυξήθηκαν σε πλήρεις ανταποκρινόμενες αλλά όχι μερικώς ανταποκρινόμενες. Ένας ασθενής πέθανε εξαιτίας αιτίων που δεν σχετίζονται με το μελάνωμα και ένας ασθενής πέθανε από την εξέλιξη της νόσου.

Συμπερασματικά, ο συνδιασμός αναστολέων του σημείου ελέγχου με την ένεση T-VEC μπορεί να προσφέρει συνδυαστική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μη αναστρέψιμο μελάνωμα. Παρατηρήθηκε, ένα καλύτερο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και πλήρες ποσοστό ανταπόκρισης σε σύγκριση με δημοσιευμένες μελέτες για παρόμοια θεραπευτικά σχήματα. (Funchain, P. & Gastman, B. & KO, J. & Marcela Diaz-Monterno, C. & Mcnamara, M. & Rayman, P. & Song, J. & Tannenbaum, C. ,2018).

## **6.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΘΕΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΠΟΥ ΔΙΕΙΣΔΥΟΥΝ ΣΕ ΟΓΚΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ.**

Η ανοσοθεραπεία για το μελάνωμα περιλαμβάνει θετική θεραπεία κυττάρων με αυτόλογα λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο (TIL). Αυτή η μονοεστιακή αναδρομική μελέτη πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτής της θεραπείας ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Όλοι οι ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που έλαβαν θεραπεία με TIL χρησιμοποιώντας την ίδια μεθοδολογία επέκτασης TIL και την ίδια θεραπευτική αγωγή ιντερλευκίνης-2 (IL-2) μεταξύ του 2009 και του 2012 . Μετά από αποστειρωμένη ενδοσωματική εκτομή δερματικής ή υποδόριας μετάστασης, παράγονται TILs σύμφωνα με μία προηγουμένως περιγραφείσα μέθοδο και έπειτα εγχέονται στον ασθενή ο οποίος επίσης έλαβε συμπληρωματική υποδόρια IL-2 αγωγή. Εννέα γυναίκες και 1 άνδρας υποβλήθηκαν σε θεραπεία για μη αναστρέψιμο στάδιο IIIc ( n = 4) ή IV ( n= 6) μελάνωμα. Όλοι οι ασθενείς εκτός από 1 ασθενή με μη αναστρέψιμο μελάνωμα σταδίου III (1η γραμμή) έλαβαν τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου του αντισώματος αντι-CTLA-4 για 4. Ο αριθμός των TIL που εγχύθηκε κυμάνθηκε από  $0,23 \times 10^9$  έως  $22,9 \times 10^9$  . Όσον αφορά την ασφάλεια, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές δυσμενείς επιπτώσεις. Οι θεραπευτικές αποκρίσεις περιλάμβαναν πλήρη ύφεση, μερική ύφεση, 2 σταθεροποιήσεις και 6 προόδους. Μεταξύ αυτών

των 4 ασθενών με κλινικό όφελος, 1 είναι ακόμα ζωντανός με 9 χρόνια παρακολούθησης και 1 πέθανε από άλλη αιτία μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης. Ειδικότερα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλά ποσοστά CD4 + CD25 + CD127lowFoxp3 + T κυττάρων μεταξύ των TIL τους είχαν σημαντικά μικρότερο OS. Η θεραπευτική επίδραση του συνδυασμού των TIL με νέες ανοσοθεραπείες χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. (Basset-Seguin, N. & Bedane, Ch. & Brocard, A. & Dren, B. & Khammari, A. & Knol, A-CH. & Nguyen, J-M. & Pandolfino, M-Ch. & Peuvrel, L. & Quereux, G. & Saiagh, S. & Saint-jena, M. & Volteau, Ch., 2018).

## Περίληψη

Μετά από πολλές ώρες μελέτης και σκληρής δουλειάς ήρθε εις πέρας ο στόχος αυτής της πτυχιακής εργασίας που είναι η αναζήτηση των πληροφοριών ανάμεσα στον όγκο των επιστημονικών περιοδικών και πηγών που ήταν στην διάθεση μου με στόχο την πλήρη κατανόηση του κεντρικού θέματος. Επομένως, σε αυτή την εργασία μελετήθηκε το δέρμα ανατομικά, κατανοήθηκαν πλήρως τα στοιχεία που αποτελείται αλλά και τον ρόλο του στην προστασία του ανθρώπου από την ηλιακή ακτινοβολία. Στη συνέχεια, αναλύθηκε η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ,τα είδη της και τις βλαβερές επιπτώσεις που έχει στον οργανισμό. Πραγματεύτηκε το θέμα που αφορά τους σπύλους οι οποίοι τις περισσότερες περιπτώσεις είναι υπεύθυνοι για την δημιουργία μελανώματος. Μετά , μελετήθηκε ο μηχανισμός δημιουργίας του μελανώματος ,τα είδη, η παθογένεια και η θεραπεία του σε περίπτωση εμφάνισης του. Τέλος , αναζητώντας διάφορα ερευνητικά επιστημονικά άρθρα και εντοπίστηκαν τα νεότερα στοιχεία πρόσφατων ερευνών σχετικά με την εξέλιξη της θεραπείας αλλά και σε στοιχεία ερευνών που μελετάει τον συσχετισμό των γονιδίων σε άτομα που πάσχουν από μελάνωμα και βρίσκονται σε οικογενειακό ιστορικό σε εμφάνιση μελανώματος στον ελλαδικό χώρο. Τελειώνοντας αυτή τη βιβλιογραφική εργασία βγήκε το συμπέρασμα πως κάθε μέρα βρίσκονται ολοένα και περισσότερα φάρμακα για την πιο αποτελεσματική θεραπεία της νόσου και την αύξηση του προσδόκιμου της ζωής ( ειδικά με την μέθοδο της ανοσοθεραπείας). Πράγμα που είναι αρκετά ελπιδοφόρο για το για την πλήρη αντιμετώπιση της νόσου. Επιπλέον, σύμφωνα με τις έρευνες βγήκε το συμπέρασμα πως στον ελλαδικό χώρο οι



οικογένειες που έχουν οικογενειακό ιστορικό στο μελάνωμα έχουν σχεδόν το 50% μετάλλαξη σ'ένα συγκεκριμένο γονίδιο ,το CDKN2A.

## Abstract

After long hours of studying and hard work, the main goals of this thesis were achieved, which were the extensive research of various scientific papers and references that were at our disposal, in order to fully understand the main theme of this paper. Therefore, in this particular paper, the human skin was studied anatomically, as the components that comprise it were thoroughly understood along with the active role that they play when it comes to the protection of any individual from solar irradiation. Continuing, electromagnetic irradiation and the various kinds of malicious side-effects that it has for the organism were also analyzed. Nevi were also contemplated upon which in most cases are responsible for the creation of melanoma. The mechanism of melanoma creation, the different kinds of melanoma, its pathogeny and treatment in case of appearance were also studied. Finally, after recurring back to different scientific papers regarding the progress of treatment for melanoma and according to others research findings that study the association of genes with melanoma sufferers and have a family history of melanoma in Greece. With the completion of this bibliographic work, we came to the conclusion that every day there are more and more drugs available for more effective treatment of the disease and the increase of life expectancy (especially with the immunotherapy method). The fact is quite promising for the complete treatment of the disease. In addition, we have concluded that in Greece, families with a family history of melanoma have almost 50% mutation in a particular gene. The gene is CDKN2A.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

Ελληνόγλωσσες βιβλιογραφικές αναφορές

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μελανώματος (ΕΛΕΜΜΕΛ). (2016). Κατευθυντήριες Οδηγίες Διάγνωσης και Αντιμετώπισης Μελανώματος. Αθήνα : Ελληνική Εταιρεία Μελανώματος.

Μπανκουσλί, Ισάμ.(2008). Πρακτική Προσέγγιση στην Κλινική Ογκολογία. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε

Παπάς Α.Β. (2011). Συμβολή Στην Επιδημιολογική Μελέτη Του Κακοήθους Μελανώματος Του Δέρματος Στον Χώρο Της Βορείου Ελλάδος (Διδακτορική Διατριβή), ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Σουβατζίδης, Π.Κ. (2012) ,Συγκριτική Δερματοσκοπική παθολογοανατομική Μελέτη Μελανοκυτταρικών Βλαβών Του Δέρματος (Διδακτορική Διατριβή). ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

McMurry, John. (2004) Οργανική Χημεία (Τόμος Ι), Κρήτη: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

Underwood, J.C.E & Cross, S.S.(2011) Γενική και Συστηματική Παθολογική Ανατομική, Αττική: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.

White, Gary M. & Cox, Neil. (2007) . Παθήσεις του δέρματος. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.

Ξενόγλωσσες βιβλιογραφικές αναφορές

Alcantara, Barata, G. & Carpi, S. & Di Giuseppe, Gr. & Fogli, St. & Frontini, Fr. & Guella, Gr. & Nieri,P. & Poli, G. & Polini, B. & Romanini, A. & Tuccinardi, T. (2018). Anticancer Activity of Euplotin C, Isolated from the Marine Ciliate Euplotes Crassus Against Human Melanoma Cells. *Marine Drugw*, 22, Vol.16( No5), 166. doi: 10.3390/md16050166

Arya, A. & Chae, YK. & Chandra, S. & Choi, J. & Cruz, M.R. & Gilets, F. & Iams, W. (2018). Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer;lessons learned from clinical trials with melanoma and no-small

cell lung cancer(NYCLC). *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 19, Vol 6( No1). doi: 10.1186/s40425-018-0349-3.

Baranoski, Gladimir V. G. & Krishnaswamy, Aravind. (2004). *RITA*, 8, 1-62. An Introduction to Light Interaction with Human Skin. , 11. doi: <http://dx.doi.org/10.22456/2175-2745.5961>

[Basset-Seguin, N. & Bedane, Ch. & Brocard, A. & Dren, B. & Khammari, A. & Knol, A-CH. & Nguyen, J-M. & Pandolfino, M-Ch. & Peuvrel, L. & Quereux, G. & Saiagh, S. & Saint-jena, M. & Volteau, Ch.\( 2018\). Adoptive Cell therapy with Tumor-infiltrating Lymphocytes in Advanced Melanoma Patients. \*Journal Of Immulogy Research.\*, Vol. 2018, pp.1-10. doi: 10.1155/2018/3530148](#)

[Bittencourt, F. & Cherobin, A. & Colosimo, E. & Goulart, E. & Wainstein, A. \(2018\).Prognostics factors for metastsasis in cutaneous melanoma. \*Anais Brasileiros de Dermatologia\*, 93, Vol.93 \(no1\), pp. 19-26 . doi: 10.1590/abd1806-4841.20184779](#)

Candido, S. & Falzone, L. & Leonardi, G. & Libra, M. & Mccubrey, J. & Salemi, R. & Spandidos, D. & Salemi, R. ( 2018). Cuntaneous melanoma: Fromma pathogenesis to therapy. *International Journal of Oncology.*, 26, pp. 1071-1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287

Champsas, G. &Chasapi, V. & Enagelou, E. & Gogas, H. & Karagianni, F. & Kypreou, KP. & Njauw, Cv. & Pappas, L. & Plaka, M. & Polydorou, D. & Stratigos, I. & Panagiotou, P. & Stefanaki, I. & Stergiopoulou, A & Statigos, A. & Tsao, H. (2018) CDKN2A/CDK4 Status inn Greek patients with familiar Melanoma and Association with Clinicoepidemiological Parametrs. *ActaDr*, 48, doi: 10.2340/00015555-2969.

Nørgaard, C. (2011). Are All Melanomas Dangerous? *Acta Dermato Venereologica*, 8, Vol.91 (No 5), pp. 499-503.

Hodi, FS. & O'Day, SJ. & McDermott, DF. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 206, 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466

Hoong, Kwan Ng. (2003) Non-Ionizing Radiations–Sources, Biological Effects, Emissions and Exposures. Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN, 1-16 Retrieved March 28,2018 from <http://www.who.int/peh-emf/meetings/archive/en/keynote3ng.pdf>.

Igarashi, Takanori. & Nishino, Ko. & Nayar, Shree K. The Appearance of Human Skin (Technical Report: CUCS-024-05). Columbia University, New York (USA).

Schaefer , Ulrich F. & Hansen, Steffi. & Schneider , Marc. & Contreras, Javiana Luengo. & Lehr, Claus-Michael. (2008) Models for Skin Absorption and Skin Toxicity Testing . Drug Absorption Studies,  $\chi\chi$ . 3-33. US:Springer US. Retrieved February 8,2018 from [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-74901-3\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-74901-3_1)

Anderson , R. Rox. & Parrish, John A. The optics of human skin. The journal of Investigative Dermatology, Vol 77 (No 36)13-19.

Funchain, P. & Gastman, B. & KO, J. & Marcela Diaz-Monterno, C. & Mcnamara, M. & Rayman, P. & Song, J. & Tannenbaum, C. (2018). Talimogene Laherpareprec combined with anti-PD-1 based immunotherapy for unresectable stage III-IV melanoma: a case series. Journal for Immuno Therapy of Cancer,9, Vol. 6 (No1). doi: 10.1186/s40425-018-0337-7.

Nava, Dayan. & Stratum, Corneum.(2018) The Role of Lipids and Ceramides. Cosmetics & toiletries magazine, Vol 121 (No1), 37-44 Retrieved February 27, 2018 from cosmeticsandtoiletries.com

Tsumura, Norimichi. & Kawabuchi, Miki. & Haneishi, Hideaki. & Miyake, Yoichi. Mapping Pigmentation in Human Skin from a Multi-Channel VisibleSpectrum Image by Inverse Optical Scattering Technique. Journal Of Imaging Science And Technology, 7 , Vol 45( No5), 444-450. Retrieved march 3 ,2018 from <http://www.ingentaconnect.com/content/ist/jist/2001/00000045/00000005/art00005>

[www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf](http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/.../thesis/chapter2.pdf). Chapter2: Light Transport in Biological Tissue, 28-52.

[www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4](http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/mod3.html#c4)

Xu , Feng. & Lu, Tianjian. (2010, July 18) Introduction to Skin Biothermomechanics and Thermal Pain, Chapter 2:Skin Structure and Skin Blood Flow. Springer. Retrieve February 23,2018 from <https://www.springer.com/gp>

Young, Antony R. (2018) Chromophores in human skin. Physics in Medicine and Biology, 20 , Vol 42 (No 5), 789–802. Retrieved February 18, 2018 from <http://iopscience.iop.org>

Zamanian ,Ali. & Hardiman, Cy. (2005) Electromagnetic Radiation and Human Health: A Review of Sources and Effects. High Frequency Electronics,16-26. Retrieved March 29, from

[http://gnusha.org/~nmz787/biological%20radio%20research/Electromagnetic%20Radiation%20and%20Human%20Health\\_\\_A%20Review%20of%20Sources%20and%20Effects\\_\\_Fluor%20Corporation.pdf](http://gnusha.org/~nmz787/biological%20radio%20research/Electromagnetic%20Radiation%20and%20Human%20Health__A%20Review%20of%20Sources%20and%20Effects__Fluor%20Corporation.pdf)