

ΕΑ 01

**ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ: AN UMBRELLA REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES**

Νικόλαος Μπούνας<sup>1</sup>, Κωνσταντίνος Σερέτης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστημιακή Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

**Εισαγωγή:** Είναι ευρέως γνωστή και πλέον τεκμηριωμένη η σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του επιπολασμού διαφόρων τύπων καρκίνου. Τα ευρήματα, ωστόσο, για το μελάνωμα του δέρματος παραμένουν αντικρουόμενα. Η παρούσα ανασκόπηση, τύπου ομπρέλας (umbrella review), αποσκοπεί στη συγκέντρωση των δεδομένων από τις υπάρχουσες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, ανάλυση και εκτίμηση της συσχέτισης των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό, της διαιτητικής πρόσληψής της και των πολυμορφισμών του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), με τον κίνδυνο εκδήλωσης και την πρόγνωση του δερματικού μελανώματος.

**Μέθοδοι:** Χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία της ανασκόπησης τύπου ομπρέλας, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση, με βάση τα καθορισμένα κριτήρια ένταξης μελετών στην ανασκόπηση, κι ακολούθως συλλογή, επιλογή και σύνθεση των δεδομένων από τις σχετικές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

**Αποτελέσματα:** Συμπεριλήφθηκαν είκοσι μία συστηματικές ανασκοπήσεις/μετα-αναλύσεις. Αντικρουόμενα αποτελέσματα ανευρίσκονται μεταξύ των υψηλών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό, της διαιτητικής/συμπληρωματικής πρόσληψης της και του κινδύνου εμφάνισης δερματικού μελανώματος. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαίνοντα ρόλο στην περίπλοκη παθογένεση του μελανώματος. Τέλος, τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό συνδέονται με βελτιωμένη πρόγνωση του μελανώματος.

**Συμπέρασμα:** Η ανασκόπηση τύπου ομπρέλας κατέδειξε ότι η επίδραση της βιταμίνης D στο μελάνωμα του δέρματος είναι ακόμα ασαφής. Η χρήση συμπληρωμάτων της βιταμίνης δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με το μελάνωμα και μπορεί να θεωρηθεί ως μια εναλλακτική για την επίτευξη των βέλτιστων επιπέδων της βιταμίνης στον ορό, λειτουργώντας έτσι προς όφελος της συνολικής υγείας. Περαιτέρω στοχευμένη έρευνα κρίνεται σκόπιμη για την τεκμηρίωση του ρόλου της βιταμίνης D στον κίνδυνο εκδήλωσης και την πρόγνωση του μελανώματος δέρματος.

**Κλινικά, ιστολογικά και μοριακά ευρήματα σπύλων της Spitz με σύντηξη του γονιδίου RET: παρουσίαση σειράς 31 περιστατικών**

Michele Donati, MD, PhD (1,2), Silvia M. Rossi, MD (1,2), **Dimitrios Goutas, MD, PhD (3)**, Daniel Pissaloux, PhD (4,5), Shantel Olivares, BA (6), Thibault Kervarrec, MD (7,8), Daniel Nosek, MD (9), Keisuke Goto, MD, PhD (10,11,12,13), Julie Lemahieu, MD (14), Joni Van der Meulen, PhD (15), Boulos Mansour, MD (16), Giuseppe Perrone, MD, PhD (1,2), Nicolas Macagno, MD (17), Pedram Gerami, MD, PhD (6), Dmitry V. Kazakov, MD, PhD (18), Arnaud De la Fouchardiere, PhD, MD (4,5)

1. *Department of Pathology, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Rome, Italy*

2. *Department of Pathology, Università Campus Bio-Medico di Roma, Via Alvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma, Italy*

3. *First Department of Pathology, The National and Kapodistrian University of Athens, Greece*

4. *Department of Biopathology, Centre Leon Berard, Lyon, France*

5. *Department of Research, University of Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Cancer Research Centre of Lyon, Lyon, France*

6. *Department of Dermatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA*

7. *Department of Pathology, University Hospital of Tours, Tours, France*

8. *'Biologie des infections à polyomavirus' Team, UMR1282 INRAE, University of Tours, Tours, France*

9. *Department of Pathology, Umeå University, Umeå, Sweden*

10. *Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital, Tokyo, Japan.*

11. *Department of Diagnostic Pathology, Shizuoka Cancer Center Hospital, Sunto, Japan.*

12. *Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan.*

13. *Department of Dermatology, Hyogo Cancer Center, Akashi, Japan.*

14. *Dermpat laboratory, Ghent, Belgium*

15. *Molecular Diagnostics Ghent University Hospital (MDG), Ghent, Belgium*

16. *Department of Pathology, Ospedale Israelitico, Rome, Italy*

17. *Marseille Medical Genetics, Institut MarMaRa, Aix-Marseille University, INSERM, U1251, 13005 Marseille, France*

18. *IDP Institut für Dermatohistopathologie, Pathologie Institut Enge, Zürich, Switzerland*

## Εισαγωγή

Οι όγκοι της Spitz αποτελούν μία ετερογενή ομάδα μελανοκυτταρικών νεοπλασμάτων, η οποία χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα, αμοιβαίως εξαιρετά, οδηγά μοριακά γεγονότα. Οι όγκοι αυτοί εμπίπτουν σε ένα γενετικό φάσμα, με ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά, το οποίο περιλαμβάνει τους σπίλους της Spitz, τα μελανοκυτώματα της Spitz και το Spitz μελάνωμα.

Παρουσιάζουμε 31 περιστατικά όγκων της Spitz με σύντηξη του γονιδίου *RET* με στόχο τον καλύτερο χαρακτηρισμό των κλινικών, ιστολογικών και μοριακών τους δεδομένων.

## Μέθοδοι

Τα περιστατικά χρώσθηκαν με αιματοξυλίνη-ηωσίνη και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος με ανοσοϊστοχημεία, φθορίζων *in situ* υβριδισμό, a-CGH και αλληλούχιση RNA όλων των εξωνίων του γονιδιωματός.

## Αποτελέσματα

**Κλινικά ευρήματα:** Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 24,2 ετών, εκ των οποίων οι 16 ήταν γυναίκες και οι 15 άνδρες. Συχνότερη θέση εμφάνισης ήταν τα κάτω άκρα. Η μέση διάμετρος των βλαβών ήταν 8,5χλστ. Το follow-up ήταν διαθέσιμο στους 6 ασθενείς (mean 14,2 μήνες), όλοι ελεύθερας νόσου.

**Ιστολογικά ευρήματα:** Συχνότερο ιστολογικό εύρημα ήταν μια συμμετρική, θολωτή, σύνθετη μελανοκυτταρική αλλοίωση με επίπεδη βάση. Η μέση τιμή του Breslow ήταν 2,59χλστ. Τα μελανοκύτταρα ήταν κυρίως επιθηλιοειδή με μέτριο πυρηνικό πλειομορφισμό, ενώ μιτώσεις αναγνωρίζονταν σπάνια στη πλειονότητα των περιστατικών.

**Μοριακά ευρήματα:** Ανευρέθηκαν 9 διαφορετικά γονίδια στο 5' άκρο του χιμαιρικού γονιδίου, συμπεριλαμβανομένων των *KIF5B* (n=8), *LMNA* (n=7), *CCDC6* (n=6), *OPTN* (n=3), *MYO5A* (n=2), και *NCOA4*, *ERC1*, *MYH9* και *AGAP3*. Ιδιαίτερα ιστομορφολογικά χαρακτηριστικά παρατηρήθηκαν ανάλογα με το γονίδιο του 5' άκρου.

## Συμπέρασμα

Παρουσιάζουμε τη μεγαλύτερη σειρά σπίλων της Spitz με σύντηξη του γονιδίου *RET*. Μετά την αξιολόγηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων οι τελικές διαγνώσεις ήταν σπίλος της Spitz (n=16), Spitz μελανοκύττωμα (n=13) και Spitz μελάνωμα (n=2). Τα αυστηρά ιστολογικά κριτήρια της WHO, συνήθως, δεν επαρκούν για την ορθή τυποποίηση των βλαβών στο φάσμα της Spitz. Επιπλέον μελέτες απαιτούνται για τη συσχέτιση μορφολογικών χαρακτηριστικών με το γονίδιο του 5' άκρου των σπίλων της Spitz με σύντηξη του γονιδίου *RET*.

## Πανδημία COVID-19 και διάγνωση του πρωτοπαθούς μελανώματος του δέρματος στην Ευρώπη: Μετα-ανάλυση των επιπτώσεων

Νικόλαος Μπούνας<sup>1</sup>, Κωνσταντίνος Σερέτης<sup>1</sup>, Γεώργιος Γαϊπάνης<sup>2</sup>, Ιωάννης Μπασούκας<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστημιακή Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

<sup>2</sup>Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

<sup>3</sup>Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

**Εισαγωγή:** Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση του αντίκτυπου της πανδημίας του ιού COVID-19, με τα επακόλουθα περιοριστικά μέτρα για την αντιμετώπισή της, την περίοδο 2020-2022 στη διάγνωση του πρωτοπαθούς μελανώματος του δέρματος στην Ευρώπη.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, βάσει πρωτοκόλλου και στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μελέτες με συγκριτικά δεδομένα των κλινικο-εργαστηριακών χαρακτηριστικών του μελανώματος κατά τη διάγνωση σε ομάδες ασθενών από ευρωπαϊκές χώρες, που διαγνώστηκαν πριν (Pre-Covid), κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την πανδημία και τις επιμέρους δημοσιο-υγειονομικές φάσεις της (Post-Covid). Η ποιότητα των μελετών αξιολογήθηκε με τη χρήση του εργαλείου ROBINS-I της Cochrane. Η σύνθεση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

**Αποτελέσματα:** Στο τελικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν 25 μελέτες (32231 ασθενείς). Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στο μέσο πάχος Breslow [0,29 mm (0,03-0,55 mm)], στα ποσοστά εξέλκωσης [OR=1,66 (1,29-2,13)] και στη σταδιοποίηση του όγκου ανευρέθηκαν στην ομάδα Post-Covid. Τέλος, η ανάλυση υποομάδων εντόπισε τη νόσηση κατά τις περιόδους 'lockdown' (με τα μέτρα απαγόρευσης σε ισχύ) ως κύρια υπεύθυνη για τις παραπάνω διαφορές.

**Συμπέρασμα:** Η παρούσα μετα-ανάλυση ανέδειξε τον αρνητικό αντίκτυπο των περιοριστικών μέτρων της πανδημίας COVID-19 στην κλινική διαχείριση των ασθενών με πρωτοπαθές μελάνωμα στην Ευρώπη, που αποτυπώθηκε στην αύξηση της συχνότητας κλινικά πιο προχωρημένων μορφών της νόσου κατά τη διάγνωση.

**ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (SCC) ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΙΔ**

**Αδάμου Ε.<sup>1</sup>**, Ζιώγας Δ.<sup>3</sup> Μπεφόν Α.<sup>2</sup>, Πλάκα Μ.<sup>1</sup>, Στεφανάκη Ε.<sup>1</sup>, Χαρδαλιά Β<sup>1</sup>, Δαρβούδη Π.<sup>1</sup> Νικολάου Β.<sup>1</sup>, Λάζου Ε.<sup>2</sup> Δεσινιώτη Κ.<sup>1</sup>, Ζάρρας Α.<sup>1</sup>, Σουρά Ε.<sup>1</sup>, Λιοπύρης Κ.<sup>1</sup>, Χριστοδούλου Α.<sup>1</sup>, Χασάπη Β.<sup>2</sup>, Στρατηγός Α.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστημιακή Κλινική Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Α.Συγγρός», Αθήνα

<sup>2</sup>Κρατική Κλινική Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Α.Συγγρός», Αθήνα

<sup>3</sup>Α' Παθολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Εισαγωγή-Σκοπός:** Το σύνδρομο ΚΙΔ (Keratosis-Ichthyosis-Deafness syndrome) είναι μια σπάνια μορφή εξωδερμικής δυσπλασίας, η οποία περιλαμβάνει σημαντική έκπτωση της όρασης και της ακοής. Η παθογένεια περιλαμβάνει μετάλλαξη στο γονίδιο GJB2, το οποίο κωδικοποιεί την κοννεξίνη-26. Πρόκειται για πρωτεΐνη, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση των επιθηλιακών κυττάρων και εικάζεται ότι εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των εξωδερμικά προερχόμενων ιστών. Οι πάσχοντες ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κακοηθειών που αφορούν τα επιθηλιακά κύτταρα.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σχεδόν 100 περιπτώσεις συνδρόμου ΚΙΔ έχουν καταγραφεί παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων 19 με επιπλοκή που αφορά ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC). Θα παρουσιαστεί μια ανάλογη περίπτωση.

**Υλικό-Μέθοδος:** Γυναίκα 31 ετών προσήλθε με εξελκωμένη βλάβη σε δεξιό μέσο δάκτυλο. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε παρουσία καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων ανώτερης προς μέσης διαφοροποίησης. Η ασθενής έχει ιστορικό ιστολογικά επιβεβαιωμένης κερατοδερμίας παλαμών και πελμάτων και ονυχοδυστροφίας. Η ασθενής πάσχει επίσης από βαρηκοΐα και έχει υποβληθεί σε εστιασμένη μοριακή ανάλυση, με αποτέλεσμα παθογόνο μετάλλαξη στο γονίδιο GJB2.

**Αποτελέσματα:** Πραγματοποιήθηκε ακρωτηριασμός μέσου δακτύλου ΔΕ χειρός με την αλλοίωση να αντιστοιχεί σε διηθητικό κερατινοποιούμενο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα μέτριας διαφοροποίησης, πάχους 1.3 εκ., το οποίο διηθεί όλο το πάχος του χορίου, τον υποδόριο ιστό, συνδέσμους και το οστό της φάλαγγας. Πραγματοποιήθηκε βιοψία λεμφαδένα, με αποτέλεσμα δευτεροπαθούς εντόπισης πλακώδους Ca, με στοιχεία ανώτερης διαφοροποίησης. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός ανέδειξε 4 διηθημένους λεμφαδένες εκ των 10. Έγινε πλήρης απεικονιστικός έλεγχος για σταδιοποίηση του όγκου και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 6 μήνες μετά παρουσίασε λεμφαδενική διόγκωση ΔΕ μασχαλιαίας χώρας. Ο απεικονιστικός έλεγχος ανέδειξε αυξημένου μεγέθους υπερμεταβολικούς λεμφαδένες ΔΕ μασχαλιαίας χώρας καθώς και ένα υπερμεταβολικό λεμφαδένα ΑΡ μασχαλιαίας χώρας. Η βιοψία λεμφαδένα ΔΕ ανέδειξε δευτεροπαθή εντόπιση. Έγινε έναρξη ανοσοθεραπείας με cemiplimab. Τρεις μήνες μετά η ασθενής προσέρχεται με νέα επώδυνη αυξημένη σε μέγεθος διόγκωση δεξιάς μασχάλης. Ο απεικονιστικός έλεγχος παρουσίασε εστίες σε ΔΕ μασχαλιαία χώρα και μέσο δάκτυλο ΔΕ άκρας χείρας. Το αποτέλεσμα της βιοψίας μασχαλιαίας χώρας συνηγορεί υπέρ δευτεροπαθούς εντοπίσεως. Έγινε έναρξη χημειοθεραπευτικού σχήματος carboplatin σε συνδυασμό με paclitaxel και cetiximab.

**Συμπέρασμα:** Το σύνδρομο ΚΙΔ είναι μια σπάνια συγγενής διαταραχή με πιθανή σοβαρή αναπηρία, καθώς και ανάπτυξη δερματικών βλαβών. Η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου είναι απαραίτητη για την πρόληψη των επιπλοκών.

[https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2019/10000/A\\_Rare\\_Case\\_of\\_KID\\_Syndrome\\_The\\_Use\\_of.9.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2019/10000/A_Rare_Case_of_KID_Syndrome_The_Use_of.9.aspx)

## EA05

### Μελάνωμα που αναπτύσσεται σε έδαφος σπίλου και de novo: επιδημιολογικά δεδομένα στον Ελληνικό Πληθυσμό

Κωστάκη Μ.<sup>1</sup>, Ντρίτσος Γ.<sup>2</sup>, Λούρος Λ.<sup>1</sup>, Τσάλλας Σ<sup>1</sup>, Πορφυρίου Γ.<sup>1</sup>, Μανουσάκη Μ.<sup>1</sup>, Νικολάου Χ.<sup>1</sup>, Γκαμάτση Ε.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Γ.Ν.Α. Γ. Γεννηματάς, Αθήνα, Αττική

<sup>2</sup>Ελληνικό Ανοιχτό Πανεπιστήμιο

#### Εισαγωγή

Ο ακριβής ρόλος των σπύλων στην ανάπτυξη του μελανώματος δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, ενώ παραμένει να παραμένει άγνωστο εάν το μελάνωμα που αναπτύσσεται σε έδαφος σπίλο(Nevus-Associated Melanoma,NAM) αποτελεί ξεχωριστή βιολογική οντότητα από το μελάνωμα de novo. Αρκετές μελέτες έχουν αποτυπώσει τις διαφορές στα ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά ανάμεσα στα NAM και τα de novo, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα από τον Ελληνικό πληθυσμό.

#### Μέθοδοι

Μελετήθηκαν επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα από ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στο Κέντρο Αναφοράς Μελανώματος του Γ.Ν.Α Γ.Γεννηματάς από το 2022 έως το 2024 και είχαν διαγνωστεί με πρωτοπαθές μελάνωμα δέρματος από το 1999 έως το 2024.

#### Αποτελέσματα

Σε σύνολο 509 πρωτοπαθών μελανωμάτων 289(56.8%) αναπτύχθηκαν σε έδαφος σπίλου και 220(43.2%) de novo. Κατά το διαχωρισμό των ασθενών σε ομάδες ανάλογα με την ηλικία παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός NAM στους ασθενείς<40 και στους 40-65( $p<0.001$ ). Όσον αφορά την εντόπιση παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα de novo και τα μελανώματα NAM ( $p<0.001$ ) με μεγαλύτερη διαφορά στην περιοχή του κορμού όπου υπερερούσαν τα μελανώματα NAM και στην περιοχή της κεφαλής όπου υπερερούσαν τα de novo. Ανάμεσα στα επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελανώματα υπερερούσαν τα NAM σε σχέση με τα de novo ενώ στις υπόλοιπες κατηγορίες ήταν περισσότερα τα de novo( $p<0.001$ ). Αντίστοιχα με το στάδιο νόσου στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε και στο πάχος κατά Breslow. Τα NAM υπερερούσαν ανάμεσα στους λεπτότερους όγκους, με πάχος έως 2mm, ενώ τα de novo στους όγκους με πάχος>2mm. Επίσης, τα NAM ήταν πιθανότερο να μην παρουσιάζουν εξέλιξη( $p=0.002$ ), και να έχουν μικρό αριθμό μιτώσεων(<3/mm<sup>2</sup>)( $p<0.001$ ). Οι ασθενείς με de novo μελανώματα παρουσίασαν συχνότερα πρόοδο νόσου σε σχέση με εκείνους με NAM

#### Συμπεράσματα

Τα NAM φαίνεται να καταλαμβάνουν σημαντικό ποσοστό στο σύνολο των μελανωμάτων στον Ελληνικό πληθυσμό και να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα de novo.

## ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΙ ΣΑΡΚΩΜΑ ΚΑΡΟΣΙ: ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΤΩΝ ΔΥΟ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΟΝΤΟΤΗΤΩΝ

**Ε. Μαστοράκη<sup>2</sup>**, Α. Μπεφόν<sup>2</sup>, Μ. Πλάκα<sup>1</sup>, Ε. Λάζου<sup>2</sup>, Α. Χριστοδούλου<sup>1</sup>, Κ. Λιοπύρης<sup>1</sup>, Α. Ζάρρας<sup>1</sup>, Ε. Στεφανάκη<sup>1</sup>, Β. Χαρδαλιά<sup>1</sup>, Π. Δαρβούδη<sup>1</sup>, Ε. Γκόγκα<sup>3</sup>, Ε. Σουρά<sup>1</sup>, Β. Νικολάου<sup>1</sup>, Β. Χασάπη<sup>2</sup>, Α. Στρατηγός<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νοσών Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

<sup>2</sup>Δερματολογική κλινική ΕΣΥ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα)

<sup>3</sup>Α΄ Παθολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Το κακοήθες μελάνωμα (ΚΜ) αν και αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό (~1%) όλων των καρκίνων του δέρματος, εμφανίζει επιθετική πορεία και ευθύνεται για τη συντριπτική πλειονότητα των θανάτων (~90%).

Αν και φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΚΜ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας η συνύπαρξη ΚΜ και σαρκώματος Καροσί (ΣΚ) είναι εξαιρετικά σπάνια και 3 μόνο περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία.

### ΜΕΘΟΔΟΣ:

Άρρεν ασθενής, 75 ετών, διαγνώσθηκε με επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα σταδίου IIIB (T1b, N1c, M0) του τριχωτού της κεφαλής τον Σεπτέμβριο του 2020.

Κατά την αρχική αξιολόγηση του ασθενή παρατηρήθηκαν ολιγάριθμες ερυθροϊώδεις κηλίδες στο αριστερό άκρο πόδι. Ο ασθενής ανέφερε ότι αρχικά παρουσίασε αυτές τις βλάβες προ έτους και παρέμεναν σταθερές.

Εστάλη βιοψία και ιστολογική εξέταση, η οποία επιβεβαίωσε την υποψία ΣΚ. Ο ιολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός για λοίμωξη από τον ιό HIV ενώ ο περαιτέρω έλεγχος δεν ανέδειξε σπλαγγχνική συμμετοχή ή προσβολή των βλεννογόνων.

Από το ατομικό ιστορικό αναφέρεται σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια και άνοια. Επιπλέον ο ασθενής έπασχε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και ελάμβανε χαμηλή δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών από διαιτίας.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Ο ασθενής έλαβε αγωγή με BRAF/MEK αναστολείς (dabrafenib/trametinib) για το ΚΜ, λόγω BRAF V600E μετάλλαξης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέον, έλαβε θεραπεία με κρέμα αλιτρετινοΐνης για το ΣΚ και τέθηκε σε στενή παρακολούθηση.

Τρεις μήνες μετά την έναρξη της συμπληρωματικής ανοσοθεραπείας ο ασθενής εμφάνισε σημαντική και αιφνίδια επιδείνωση του ΣΚ με έκφυση πολλαπλών βλατίδων και οζιδίων, επέκταση των παλαιών βλαβών και εμφάνιση νέων βλαβών στο κορμό, στα άνω άκρα, τους μηρούς και στην περιοχή του οσχέου.

Η θεραπεία με τους BRAF/MEK αναστολείς διεκόπη και ο ασθενής έλαβε 6 κύκλους με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, έτσι κατέστη εφικτή η πλήρης ύφεση του ΣΚ.

Ο ασθενής συνεχίζει να βρίσκεται υπό παρακολούθηση στο κέντρο μελανώματος του νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» και δεν έχει εμφανίσει κάποια υποτροπή.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:**

Οι ασθενείς τόσο με ΚΜ όσο και με ΣΚ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας. Επιπλέον, το ΣΚ έχει συσχετισθεί με λήψη ανοσοκατασταλτικών/ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Συγκεκριμένα, η λήψη κορτικοστεροειδών έχει συσχετισθεί με εμφάνιση ΣΚ ανεξάρτητα από τη διάρκεια λήψης τους και τη δοσολογία.

Ενδιαφέρον προκαλεί η έξαρση του ΣΚ αμέσως μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας για το ΚΜ.

Φαίνεται ότι η υπερέκφραση ή η μετάλλαξη του γονιδίου Raf μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλασιασμό και διασπορά του ανθρώπινου ερπητοϊού 8 (HHV-8), ο οποίος αποτελεί παράγοντα για την ανάπτυξη ΣΚ. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι η ενεργοποίηση του MAPK μονοπατιού από τον HHV-8 είναι απαραίτητη για τη παθογένεση του ΣΚ και ότι η αναστολή του μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο στο μέλλον κάτι που έρχεται σε αντιδιαστολή με το περιστατικό μας.

Ο δερματολόγος οφείλει να γνωρίζει αυτές τις συσχετίσεις και να διατηρεί υψηλού βαθμού υποψία για την εμφάνιση πολλαπλών κακοηθειών ενώ χρήζει περισσότερης διερεύνησης εάν η έξαρση του ΣΚ οφείλεται στο ίδιο το ΚΜ ή στην ανοσοθεραπεία.



**ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ**

**Λάκουρα Ι.<sup>1</sup>**, Μπεφόν Α.<sup>2</sup>, Δεσινιώτη Κ.<sup>1</sup>, Πλάκα Μ.<sup>1</sup>, Νικολάου Β<sup>1</sup>, Στεφανάκη Ε.<sup>1</sup>,  
Χαρδαλιά Β<sup>1</sup>, Δαρβούδη Π.<sup>1</sup>, Ζάρας Α.<sup>1</sup>, Λάζου Ε.<sup>2</sup>, Λιοπύρης Κ.<sup>1</sup>, Σουρά Ε.<sup>1</sup>,  
Χριστοδούλου Α.<sup>1</sup>, Χασάπη Β.<sup>2</sup>, Στρατηγός Α.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Α.Συγγρός», Αθήνα

<sup>2</sup>Δερματολογική Κλινική ΕΣΥ, Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Α.Συγγρός», Αθήνα

**Εισαγωγή:**

Η εγκυμοσύνη μεταβάλλει τη μορφολογία των σπíλων τόσο όσον αφορά στο χρώμα (αύξηση της μελάγχρωσης των σπíλων) όσο και στο μέγεθος (αύξηση του μεγέθους των σπíλων σε κοιλιακή χώρα και μαστούς) με ανάλογη μεταβολή της δερματοσκοπικής τους εικόνας. Αλλαγές των σπíλων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να αξιολογούνται και να μην αποδίδονται αποκλειστικά στην επίδραση της κύησης (μελάγχρωση, τάση δέρματος). Οποιαδήποτε αλλαγή καθιστά μία βλάβη ύποπτη για κακοήθεια σε μη εγκυμονούσα γυναίκα θα πρέπει αντίστοιχα να την καθιστά ύποπτη και στην εγκυμονούσα. Δεν πρέπει να καθυστερεί η αφαίρεση μιας ύποπτης βλάβης για μετά τον τοκετό γιατί αυξάνει τον κίνδυνο καθυστερημένης διάγνωσης.

Ως μελάνωμα της κύησης (Pregnancy Associated Melanoma, PAM) ορίζεται το μελάνωμα που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έως 1 έτος μετά τον τοκετό. Η επίπτωση του σχετιζόμενου με την εγκυμοσύνη μελανώματος φτάνει στο 30% των ογκολογικών ασθενών που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες αντιπροσωπεύει την πιο συχνή κακοήθεια στην εγκυμοσύνη. Συνήθως διαγιγνώσκεται καθυστερημένα και σε υψηλότερα στάδια. Στα πρώιμα στάδια το μελάνωμα δεν φαίνεται να επηρεάζει την κύηση. Τα μεγαλύτερα στάδια συχνά συνδέονται με πρόωρο τοκετό, καισαρική, ελλιποβαρές νεογνό, υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα του νεογνού. Δυσκολία αποτελεί η διαχείριση της θεραπείας.

**Παρουσίαση Περιστατικού:**

Γυναίκα 34 ετών με ιστορικό in situ μελανώματος στη ράχη προ 3ετίας, υπό τακτική παρακολούθηση στο Νοσοκομείο Α.Συγγρός, εμφάνισε άτυπη μελαγχρωματική βλάβη κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης (εγκυμοσύνη 32 εβδομάδων). Ακολούθησε άμεσα χειρουργική εξαίρεση της βλάβης. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε ένα σπιτσοειδές μελάνωμα με βάθος Breslow 1,3mm, χωρίς εξέλκωση, με εστιακή υποστροφή και διήθηση των επιχώριων εξαρτημάτων (ανεκκτήρας μυς της τρίχας). Μετά τον επικείμενο τοκετό πραγματοποιήθηκε απεικονιστικός έλεγχος με υπολογιστικές τομογραφίες θώρακα, άνω/κάτω κοιλίας και εγκεφάλου, ο οποίος ήταν αρνητικός για δευτερογενείς εντοπίσεις. Στη συνέχεια διενεργήθηκε ευρεία εκτομή και βιοψία φρουρού λεμφαδένα (SLNB) της αριστερής μασχालιαίας χώρας. Δεν ανευρέθησαν στοιχεία υπολειμματικής νεοπλασματικής βλάβης στο υλικό της ευρείας εκτομής και η SLNB ήταν αρνητική με αποτέλεσμα κατάταξη της ασθενούς στο Στάδιο IB.

**Συμπέρασμα - Συζήτηση:**

Ο δερματολογικός έλεγχος των σπíλων της εγκύου θα πρέπει να πραγματοποιείται απαραίτητα. Οποιαδήποτε αλλαγή σε σπίλο κατά την εγκυμοσύνη θα πρέπει να αξιολογείται και να μην θεωρείται φυσιολογική αλλαγή. Κάθε ύποπτη βλάβη θα πρέπει να αφαιρείται χωρίς καθυστέρηση. Η διάγνωση του μελανώματος μπορεί να γίνει σε μεγαλύτερο στάδιο στην εγκυμοσύνη λόγω καθυστερημένης επίσκεψης στο γιατρό. Η διαχείριση των μελανοκυτταρικών όγκων στην εγκυμοσύνη απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και στενή συνεργασία δερματολόγου και γυναικολόγου.

**Τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα δέρματος και ανοσοθεραπεία**

**Γκόγκουα. Ι.<sup>2</sup>**, Ζιώγας Δ.<sup>3</sup>, Μπεφόν Α.<sup>2</sup>, Δεσινιώτη Κ.<sup>1</sup>, Πλάκα Μ.<sup>1</sup>, Σουρά Ε.<sup>1</sup>, Νικολάου Β.<sup>1</sup>, Στεφανάκη Ε.<sup>1</sup>, Χαρδαλιά Β.<sup>1</sup>, Δαρβούδη Π.<sup>1</sup>, Λιοπούρης Κ.<sup>1</sup>, Λάζου Ε.<sup>2</sup>, Ζάρρας Α.<sup>1</sup>, Χριστοδούλου Α.<sup>1</sup>, Χασάπη Β.<sup>2</sup>, Στρατηγός Α.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων « Α. Συγγρός»

<sup>2</sup>Δερματολογική Κλινική ΕΣΥ Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων « Α. Συγγρός»

<sup>3</sup>Α' Παθολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Εισαγωγή – σκοπός:**

Το SCC είναι ένας από τους πιο κοινούς τύπους δερματικού καρκίνου και αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου του δέρματος μετά το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Αναπτύσσεται από τα πλακώδη κύτταρα που αποτελούν το εξωτερικό στρώμα της επιδερμίδας. Η κύρια αιτία του SCC είναι η χρόνια έκθεση στην υπεριώδη (UV) ακτινοβολία, είτε από τον ήλιο είτε από τεχνητές πηγές όπως οι λάμπες μαυρίσματος. Ευθύνεται για το 20% των καρκίνων του δέρματος. Η εξέλιξη στη θεραπευτική προσέγγιση του προχωρημένου ή τοπικά μεταστατικού scc είναι η ανοσοθεραπεία.

**Υλικό-μέθοδος:** Ασθενής 89 ετών ο οποίος πάσχει από υποτροπιάζοντα ευμεγέθη όγκο μετώπου. Έχει υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή τον Μάιο του 2022 και ακολούθως ακτινοθεραπεία 6/2023-7/2023 ( 50 GY ). Κατά την εξέταση παρουσιάζει υποτροπή του όγκου και στον απεικονιστικό έλεγχο ( MRI ΚΑΙ CT εγκεφάλου ) είναι εμφανής η οστική διήθηση μέχρι και την έσω πλάκα του μετωπιαίου οστού. Λόγω του εκτεταμένου της βλάβης και της γενικής κατάστασης του ασθενούς ο όγκος κρίνεται ανεγχείρητος.

**Αποτελέσματα:** Συστήθηκε έναρξη συστηματικής θεραπείας με Cemiplimab 350mg/3 εβδομάδες iv. Μετά από 4 μήνες ανοσοθεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενή. Αυτό αντικατοπτρίζεται και στον απεικονιστικό έλεγχο, όπου παρατηρήθηκε συγκριτικά μείωση του μεγέθους της βλάβης.

**Συμπέρασμα:** Η ανοσοθεραπεία για το πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος (SCC) αποτελεί μια καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση που βασίζεται στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, το cemiplimab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το PD-1, χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο SCC που δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία. Η θεραπεία αυτή έχει δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα, βελτιώνοντας τη συνολική επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι κατευθυντήριες γραμμές τονίζουν τη σημασία της παρακολούθησης για ενδεχόμενες ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και την προσαρμογή της θεραπείας με βάση την ατομική ανοχή και ανταπόκριση του ασθενούς.

## Ανάπτυξη μελανώματος σε ασθενή με οζώδες λέμφωμα

**Λάμια Α.<sup>2</sup>**, Φιολιτάκης Γ.<sup>1</sup>, Σοφόπουλος Μ.<sup>1</sup> Μπεφόν Α.<sup>2</sup>, Πλάκα Μ.<sup>1</sup>, Στεφανάκη Ε.<sup>1</sup>, Χαρδαλιά Β.<sup>1</sup>, Δαρβουδή Π.<sup>1</sup>, Νικολάου Β.<sup>1</sup>, Σουρά Ε.<sup>1</sup>, Δεσινιώτη Κ.<sup>1</sup>, Λάζου Ε.<sup>2</sup>, Χριστοδούλου Α.<sup>1</sup>, Ζάρρας Α.<sup>1</sup>, Λιοπούρης Κ.<sup>1</sup>, Χασάπη Β.<sup>2</sup>, Στρατηγός Α<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Α. Συγγρός»

<sup>2</sup>Δερματολογική Κλινική ΕΣΥ, Νοσοκομείο Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων «Α. Συγγρός»

**Εισαγωγή- Σκοπός :** Το Οζώδες ή Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (ΟΛ) αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα NHL στο Δυτικό Κόσμο και αποτελεί το 30-35% των λεμφωμάτων . Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 60-65 έτη. Πρόκειται συνήθως για ένα βραδέως αναπτυσσόμενο λέμφωμα που προέρχεται από τα Β λεμφοκύτταρα με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης. Μπορεί να προσβάλλει τους λεμφαδένες και να επεκταθεί σε σπλήνα και μυελό των οστών. Η θεραπεία των λεμφωμάτων εξαρτάται από το στάδιο και το φορτίο όγκου της νόσου. Οι ασθενείς με ΟΛ εμφανίζουν 42% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη πρωτοπαθούς μελανώματος σε ΟΛ δεν έχει καταγραφεί έως σήμερα.

**Υλικό-Μέθοδος:** Άντρας 76 ετών με ιστορικό (ΟΛ) βαθμού I/II ,σταδίου III και προγνωστικό δείκτη Fliri 4 (10<sup>ετής</sup> συνολική επιβίωση 35%), υπεβλήθη σε 6 κύκλους ανοσοχημειοθεραπείας R-CHOP τον 9<sup>ο</sup>-10<sup>ο</sup>/2021 με πλήρη ύφεση του λεμφώματος και ακόλουθη χορήγηση Rituximab ανά δίμηνο. Σε PET/CT έλεγχο τον 9<sup>ο</sup>/2022 διαπιστώθηκε υποτροπή και πρόοδος της νόσου. Πραγματοποιήθηκαν 10 συνεδρίες ακτινοθεραπείας και 6 κύκλοι Obinotuzumab-Bendamustine από τον 10<sup>ο</sup>/2022- 4<sup>ο</sup>/2023 με ύφεση του λεμφώματος. Σε PET/CT έλεγχο τον 1<sup>ο</sup>/2024 παρατηρήθηκε εκ νέου πρόοδος της νόσου χωρίς όμως να απαιτείται θεραπεία βάση αιματολόγων. Τον 9<sup>ο</sup> /2023 και 1<sup>ο</sup> /2024 ο ασθενής υπεβλήθη σε κρυοθεραπεία βλάβης ρινός ως πιθανό BCC. Ακολούθησε άμεση υποτροπή της δερματικής βλάβης και επέκταση αυτής με συνοδό διόγκωση λεμφαδένα ομάδας IIA και κάτωθεν του θυρεοειδικού λοβού δεξιά. Τον 4<sup>ο</sup> /2023 πραγματοποιήθηκε χειρουργική αφαίρεση των βλαβών και αποκατάσταση του ελλείματος με δερματικό μόσχευμα FTSG. Η βιοψία επιβεβαίωσε την ύπαρξη μελανώματος με ανάπτυξη σε κάθετη φάση, (NOS), Breslow: 6.5mm, Clark IV, μιτώσεις : 9/mm<sup>2</sup>, με εξέλκωση, διήθηση της επιδερμίδας, αγγείων, με ήπια λεμφοκυτταρική διήθηση, νευροτροπισμό, μικροδορυφόρες εστίες, διήθηση εξαρτημάτων και υποκείμενου γραμμωτού μυός και με επέκταση κατά θέσεις στα εν τω βάθει και περιμετρικά εγχειρητικά όρια. Κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο παρατηρήθηκε θετική HMB45 και MelA. Η βιοψία in transit βλάβης στο ακρορρινίο ανέδειξε θετική HMB45, S100. Ένα μήνα αργότερα παρατηρήθηκε υποτροπή του μελανώματος πέριξ των εγχειρητικών ορίων καθώς και κατ' επέκταση αυτών.

**Αποτελέσματα:** Ο ασθενής με ΟΛ και μελάνωμα βαθμού IIIC, ετέθη σε ανοσοθεραπεία με Ipilimumab (ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CTLA4 ) και Nivolumab (πλήρως ανθρώπινο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του PD1) υπό τη στενή παρακολούθηση των δερματολόγων, ογκολόγων και αιματολόγων.

**Συμπέρασμα:** Η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα ανεξαρτήτως ιστορικού προηγηθείσας θεραπείας, δεν είναι συχνή αλλά πιθανή. Ενδεχόμενοι κοινί γονιδιακοί παθογενετικοί μηχανισμοί ,σε συνδυασμό με την επίδραση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων επί εδάφους NHL, μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση επιθετικών πρωτοπαθών μορφών μελανώματος. Η σωστή ενημέρωση του ασθενούς για στενή ιατρική παρακολούθηση σε συνδυασμό με τακτική αυτοεξέταση αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του μελανώματος.