

## Κακοήδη νεοπλάσματα των επιχώριων κυτταρικών σειρών της επιδερμίδας

Προνομιακό ερευνητικό πεδίο για την ογκολογία - Συγκριτικό πλεονέκτημα για την δερματολογία

**Μπασούκας Ι.Δ.**

*Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

### Περίληψη

Τα επιχώρια κύτταρα της επιδερμίδας (κερατινοκύτταρο, μελανοκύτταρο και κύτταρο του Merkel) μετά την ένταξή τους στα πλαίσια της οργανογένεσης στο κυτταρικό οικοσύστημα της επιδερμίδας παραμένουν καθ' όλη την διάρκεια του κυτταρικού τους βίου σε συγκεκριμένες ενδοεπιδερμιακές εντοπίσεις με συνέπεια την ομοιογενή τους έκθεση στο κεντρικό περιβαλλοντικό καρκινογόνο όλων των νεοπλασμάτων του δέρματος, την υπεριώδη ακτινοβολία. Σε συνδυασμό με την ανομοιογενή έκθεση του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία ένα χαρακτηριστικό εύρημα των νεοπλασμάτων του δέρματος είναι η καρκινογένεση πεδίου. Με παθοφυσιολογικούς όρους η καρκινογένεση πεδίου είναι απόρροια της πολυεστιακής ενεργοποίησης μηχανισμών πολυσταδιακής καρκινογένεσης σε ένα πολύπλοκο, ιεραρχικά δομημένο κυτταρικό οικοσύστημα άμεσα προσβάσιμο στην παρατήρηση, γεγονός, που καθιστά την ογκολογία των νεοπλασμάτων των επιχώριων κυτταρικών σειρών της επιδερμίδας του ανθρώπου ένα προνομιακό πεδίο κλινικής και βασικής έρευνας στο μεταίχμιο ανάμεσα στην Ογκολογία και την Δερματολογία.

*Malignant Neoplasms of the Sessile Cell Lines of the Epidermis.  
A privileged research field for oncology - A comparative advantage for dermatology*

*Bassukas I.D.*

### Summary

The sessile cell lines of the epidermis (keratinocytes, melanocytes and Merkel cells) after their incorporation during organogenesis in the cellular ecosystem of the epidermis remain throughout the duration of their life in a shared endoepidermal niche resulting in homogeneous exposure to the main environmental carcinogen of all skin neoplasms, the ultraviolet radiation. In conjunction with the uneven human skin exposure to solar irradiation, a characteristic finding of skin neoplasms is their development within "fields of carcinogenesis". According to current pathophysiologic principles, "field carcinogenesis" in the skin is the result of multifocal activation of mechanisms of multistage carcinogenesis in a complex, hierarchically structured and directly accessible to observation cellular ecosystem. This fact makes the neoplasms of the sessile cell lines of the human epidermis a privileged field of clinical and basic research in the borderline between Oncology and Dermatology.

**ΛΕΞΕΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Καρκινογένεση επιδερμίδας, καρκινογένεση πεδίου, πολυσταδιακή καρκινογένεση, επιχώρια κύτταρα επιδερμίδας

**KEY WORDS** • Epidermal carcinogenesis, field carcinogenesis, multistage carcinogenesis, sessile cells of the epidermis

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Ουδέν

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συγκριτικά με όλα τα υπόλοιπα όργανα και ιστούς του οργανισμού, και τουλάχιστον για τα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, ο μεγαλύτερος αριθμός κακοήθων αλλά και καλοήθων (πχ. συμπυκνωμένες υπερκερατώσεις) νεοπλασμάτων εκδηλώνεται στην επιδερμίδα, το επιθήλιο του δέρματος. Επιπλέον, σαν σύνολο τα κακοήθη νεοπλάσματα του καλυπτήριου οργανικού συστήματος, όπως άλλωστε και οι περισσότερες κατηγορίες δερματικών παθήσεων, χαρακτηρίζονται από ηπιότερη πορεία και τελικά καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με αντίστοιχες παθήσεις άλλων οργανικών συστημάτων. Παρ' ότι τα αίτια της σημαντικής διακύμανσης στην επίπτωση, στην εγγενή βιολογική επιθετικότητα αλλά και στην πρόγνωση των νεοπλασμάτων στα διάφορα όργανα είναι ένα ανοικτό αντικείμενο έρευνας,<sup>1</sup> το “εκτεθειμένο” δέρμα είναι χωρίς αμφιβολία το όργανο με την μεγαλύτερη αθροιστική δια βίου επιβάρυνση από περιβαλλοντικά καρκινογόνα, μια απαραίτητη συνθήκη καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Ειδικότερα, ο υψηλός επιπολασμός των καρκινωμάτων στο δέρμα αντικατοπτρίζει μια διεργασία έντονης καρκινογένεσης, που πέρα από σημαντική ιατρική και κοινωνικο-οικονομική πρόκληση<sup>2</sup> είναι και μια μοναδική “ευκαιρία” βιοϊατρικής έρευνας. Θέλοντας να αναδείξουμε ακριβώς αυτή την τελευταία διάσταση της ογκολογίας του δέρματος επιλέξαμε να εστιάσουμε τη θεματική του παρόντος ειδικού τεύχους της ΕΕΔΑ στην ογκολογία των ‘επιχώριων’ κυτταρικών σειρών της επιδερμίδας.

Τα επιχώρια κύτταρα της επιδερμίδας (κερατινοκύτταρο, μελανοκύτταρο και κύτταρο του Merkel) μετά την ένταξή τους στα πλαίσια της οργανογένεσης στο κυτταρικό οικοσύστημα της επιδερμίδας παραμένουν καθ' όλη την διάρκεια του κυτταρικού τους βίου εκεί, και μάλιστα σε συγκεκριμένες ενδοεπιδερμικές εντοπίσεις (πχ. στη βασική στιβάδα). Σε αντίθεση με μεταναστευτικά κύτταρα στην επιδερμίδα (π.χ. λεμφοκύτταρα και κύτταρα του Langerhans, που κάτω από φυσιολογικές συνθήκες πολλαπλασιάζονται εξωδερματικά και εντοπίζονται μόνο σε μια συγκεκριμένη περίοδο του κυτταρικού τους βίου στην επιδερμίδα) τα επιχώρια κύτταρα από την γένεσή τους μέχρι την φυσιολογική τους απόβληση μοιράζονται έναν κοινό “κυτταρικό βιότοπο” (βιοθέση, niche), κάτι που καθορίζει αποφασιστικά και την παθολογία τους. Ίσως πιο εμφαντικά από κάθε άλλη παθοφυσιολογική διεργασία η κοινή εντοπιότητα αντανακλά στην καρκινογένεση, με τον καθοριστικό ρό-

λο της υπερϊώδους ακτινοβολίας (UVR) σαν το πιο σημαντικό περιβαλλοντικό καρκινογόνο για τα νεοπλάσματα όλων των επιχώριων κυττάρων της επιδερμίδας. Στην πραγματικότητα η ομοιογένεια των περιβαλλοντικών συνθηκών έκθεσης των επιχώριων κυττάρων της επιδερμίδα στην UVR είναι ακόμη πιο εκσεσημασμένη: Δεδομένου του σημαντικού ρόλου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στην καρκινογένεση,<sup>3,4</sup> ο συγκεκριμένος κυτταρικός βιότοπος “στενεύει” στα όρια της βασικής στιβάδας, καθώς κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αλλά σε μεγάλο βαθμό και στο στάδιο του καρκινώματος *in situ* (ακτινικές υπερκερατώσεις) το σύνολο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού της επιδερμίδας επισυμβαίνει σε αυτή την “λεπτή” ζώνη ιστού πάχους ενός μόλις κυττάρου.

Τα νεοπλάσματα του δέρματος οφείλονται στην συνέργεια τροποποιήσιμων-περιβαλλοντικών (συμπεριλαμβανομένων παραγόντων συμπεριφοράς του ατόμου) και εγγενών, μη-τροποποιήσιμων (πχ. ηλικία, βιολογικό φύλο, ανθρώπινη φυλή) παραγόντων. Αν και ο σχετικός ρόλος ενδογενών έναντι τροποποιήσιμων αιτιών στην πρόκληση των νεοπλασμάτων του ανθρώπου συνεχίζει να είναι αντικείμενο επιστημονικής διένεξης,<sup>4,5</sup> η UVR της ηλιακής ακτινοβολίας, ένα για τον άνθρωπο πλήρες καρκινογόνο, είναι με απόσταση ο σημαντικότερος παράγοντας καρκινογένεσης στο δέρμα, καθώς έχει υπολογιστεί ότι >90% όλων των καρκίνων της επιδερμίδας συνδέεται αιτιολογικά με κάποια μορφή έκθεσης στην υπερϊώδη ακτινοβολία.<sup>6,7</sup> Πράγματι, η χαρτογράφηση στο επίπεδο έλικας DNA των μεταλλάξεων που ανιχνεύονται σε όλα τα συγκεκριμένα νεοπλάσματα (κερατινοκυτταρικά, κακόηθες μελάνωμα, καρκίνωμα από κύτταρα Merkel) έχει αναδείξει το μονότονο μοριακό αποτύπωμα (molecular signature) της UVR (C-to-T μεταπτώσεις, CC-to-TT αλληλοδιάδοxes, τάντεμ μεταλλάξεις)<sup>7,8</sup> σαν το κοινό τους μοριακό χαρακτηριστικό, και αυτό ανεξάρτητα από την εντόπιση των μεταλλάξεων σε επιμέρους διαφορετικούς γονιδιακούς τόπους, χαρακτηριστικούς για κάθε μία κυτταρική σειρά και τύπο νεοπλάσματος.<sup>9-11</sup> Αξίζει να τονιστεί ότι οι παρόμοιες συνθήκες έκθεσης στο κοινό προεξάρχον καρκινογόνο είναι από ερευνητικής σκοπιάς ένα μοναδικό πλεονέκτημα για την συγκριτική μελέτη της καρκινογένεσης σε ιστογενετικά τόσο διαφορετικές κυτταρικές σειρές όπως τα επιχώρια κύτταρα της επιδερμίδας μεταξύ τους.

Σε συνδυασμό με την για βιολογικούς και πολιτιστικούς λόγους έντονα ανομοιογενή έκθεση των περιοχών του δέρματος ενός ατόμου στην ηλιακή ακτινοβολία, ένα σημαντικό επιφανόμενο της περιβαλ-

λωντικής προέλευση της καρκινογένεσης στην επιδερμίδα είναι η συσσώρευση των νεοπλασμάτων στις συγκριτικά εντονότερα “ηλιο-εκτεθειμένες” περιοχές του δέρματος (περιοχές ‘υψηλού κινδύνου’ για ‘φωτοκαρκινογένεση’: πρόσωπο, αυχέννας-τράχηλος, άνω μέρος του θώρακα, άκρα). Πολλοί ασθενείς, μετά την διάγνωση ενός νεοπλασματος του δέρματος εμφανίζουν στην ίδια ανατομική περιοχή επιπλέον καρκινώματα, κυρίως του ίδιου ιστογενετικού τύπου, αλλά σε μικρότερο βαθμό και όλων των υπολοίπων.<sup>12</sup> Για παράδειγμα, η διάγνωση ενός βασικοκυτταρικού καρκινώματος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενός επόμενου BCC κατά 17 φορές, αλλά και τριπλασιάζει και διπλασιάζει το κίνδυνο διάγνωσης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος και μελανώματος αντίστοιχα,<sup>13</sup> με συνέπεια το 1/3 των ασθενών με BCC να νοσήσουν στην πορεία από ένα επιπλέον BCC, αλλά και 4% από SCC και 0,5% από μελάνωμα.<sup>12</sup> Το φαινόμενο της ανάπτυξης σε έναν ασθενή πολλαπλών νεοπλασμάτων σε μία σχετικά περιορισμένη ανατομική περιοχή, ερμηνεύεται στην βιβλιογραφία με την αρχή της “καρκινογένεσης πεδίου” (field carcinogenesis, field effect).<sup>14</sup> Με παθοφυσιολογικούς όρους η καρκινογένεση πεδίου είναι απόρροια της πολυεστιακής ενεργοποίησης μηχανισμών πολυσταδιακής καρκινογένεσης σε ένα πολύπλοκο, ιεραρχικά δομημένο κυτταρικό οικοσύστημα με χωροταξική διαστρωμάτωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ως γνωστόν, σύμφωνα με την αρχή της πολυσταδιακής καρκινογένεσης το κακόηθες νεόπλασμα ξεκινά σε κυτταρικό επίπεδο με την προοδευτική συσσώρευση επιγενετικών (γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA και υπερακετυλίωση της χρωματίνης, σίγαση ογκοκατασταλτικών γονιδίων) και γενετικών αλλοιώσεων (σωματικές μεταλλάξεις), που προοδευτικά δίνουν γένεση σε πολλαπλούς κλώνους παθολογικών κυττάρων, το κυτταρικό υπόστρωμα του καρκινικού πεδίου. Μοριακές μελέτες χαρτογράφησης της διασποράς στην επιδερμίδα κυττάρων με μεταλλάξεις στο σωματικό και στο μιτοχονδριακό DNA ταυτίζουν το “καρκινικό πεδίο” με μια περιοχή ορθότοπης επέκτασης παθολογικών κλώνων μεταλλαγμένων κυττάρων κατά μήκος της δερμο-επιδερμικής ζώνης και ανταγωνισμού τους για την κατάκτηση μεριδίων του ζωτικού τους βιότοπου, της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας.<sup>15-17</sup> Τα περισσότερα διαθέσιμα σχετικά δεδομένα βασίζονται στην μελέτη της διασποράς μεταλλάξεων στο ογκο-κατασταλτικό γονίδιο p53 καθώς η παρουσία υψηλού αριθμού μεταλλάξεων στον συγκεκριμένο γονιδιότυπο είναι ένα χαρακτηριστικό εύρημα όλων των νεοπλασμάτων του

δέρματος.<sup>16,18</sup> Έχει παρατηρηθεί ότι σε εκτεταμένες περιοχές του (ιστο)μορφολογικά υγιούς δέρματος στο περιβάλλον ενός όγκου η χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία έχει οδηγήσει στην εμφάνιση μικροσκοπικών εστιών κυττάρων με μονότονα μεταλλαγμένο p53 (“p53 patches”), που αντιστοιχούν στην τοπική επέκταση μεταλλαγμένων κλώνων βλαστικών κερατινοκυττάρων και των απογόνων τους στην παρακείμενη επιδερμίδα.<sup>14,16</sup> Ένας συγκριτικά μικρός αριθμός των παραπάνω “κελίδων” εξελίσσεται κάτω από την συνεχιζόμενη καρκινογόνο επίδραση της UVR σε μικρο/μακρο-μορφολογικά αναγνωρίσιμες προκαρκινικές “ακτινικές υπερκερατώσεις”, και στην συνέχεια σε διηθητικά νεοπλάσματα, καθώς οι μεταλλάξεις φαίνεται ότι προσδίδουν σε κάποιους παθολογικούς κλώνους βλαστικών κυττάρων σημαντικό πλεονέκτημα στην αντιπαράθεσή τους με τα περιβάλλοντα φυσιολογικά βλαστικά κύτταρα της επιδερμίδας ή με άλλους γειτνιάζοντες παθολογικούς κλώνους για την επικράτηση στο ιστικό διαμέρισμα της βασικής στιβάδας.<sup>19</sup> Μεταφορικά, το ιστολογικό περιβάλλον του καρκινικού πεδίου μπορεί να συγκριθεί με ένα “εκκολαπτήριο νεοπλασμάτων”, στα όρια του οποίου απαντώνται όλα τα ενδιάμεσα στάδια της καρκινογένεσης: Καλοήθεις επιθηλιακές υπερπλασίες, σχετικά καλά διαφοροποιημένα μη-διηθητικά νεοπλάσματα, “in situ”, και διηθητικά και μεταστατικά καρκινώματα. Όχι άστοχα, έχει προταθεί ο όρος “σύνδρομο ακτινικής νεοπλασίας” για να περιγράψει την πολυπλοκότητα των διεργασιών και την χρονιότητα των επιπτώσεων των καρκινικών πεδίων στο δέρμα.<sup>20</sup>

Με το παραπάνω παθοφυσιολογικό υπόστρωμα τα νεοπλάσματα των επιχωρίων κυτταρικών σειρών της επιδερμίδας έχουν όλα τα χαρακτηριστικά για να καταστούν ένα προνομιακό πεδίο κλινικής και βασικής έρευνας στην ογκολογία. Από κλινικής σκοπιάς, η κατανόηση της βιολογίας και ο χαρακτηρισμός κλινικο-εργαστηριακών δεικτών του πεδίου καρκινογένεσης αναμένεται να μεταμορφώσει σημαντικά την διαδικασία πρόληψης και αντιμετώπισης των νεοπλασμάτων του δέρματος. Για παράδειγμα, η τοπική υποτροπή στην περιοχή της χειρουργικής αφαίρεσης είναι ένα σημαντικό πρόβλημα της χειρουργικής ογκολογίας, που ανάλογα με τον τύπο του νεοπλασματος μπορεί να αφορά μέχρι και στο 50% των αφαιρεθέντων νεοπλασμάτων.<sup>21</sup> Η κατανόηση των μηχανισμών της καρκινογένεσης πεδίου θέτει την βάση για την αποτελεσματική ταξινόμηση των υποτροπών της νόσου σε δύο μηχανιστικά διαφορετικές κατηγορίες, (α) in situ υποτροπές, που αναπτύσσον-

ται σαν συνέπεια επανάκαμψης του ίδιου νεοπλάσματος (“γνήσιες” υποτροπές) και (β) ανάπτυξη εντός του πεδίου γενετικά διαφορετικών νεοπλασμάτων του ίδιου ιστογενετικού τύπου (π.χ. ακανθοκυτταρικό μετά από θεραπεία ακανθοκυτταρικού: “δεύτερο” νεόπλασμα πεδίου). Η δυνατότητα διάκρισης των δύο παραπάνω κατηγοριών “υποτροπής” είναι σημαντική όχι μόνο για την κατανόηση επιμέρους μηχανισμών της καρκινογένεσης αλλά και για την ακριβή μέτρηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων μεθόδων θεραπείας.

Τέλος, και στο επίπεδο της βασικής ογκολογικής έρευνας τα νεοπλάσματα του ανθρώπινου δέρματος μπορούν να παίξουν τον ρόλο πάθνης-μοντέλου. Όπως αναφέρεται πιο πάνω, σύμφωνα με τις σύγχρονες αντιλήψεις η ανάπτυξη ενός καρκινικού πεδίου είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού δύο επιμέρους παθογενετικών μηχανισμών, (α) της “καρκινογένεσης πεδίου”, μιας έννοιας που στοιχειοθετήθηκε με δεδομένα της ανθρώπινης νοσολογίας και (β) της αρχής της “πολυσταδιακής καρκινογένεσης” (τουλάχιστον για την περίπτωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στο δέρμα), η γνώση της οποίας βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε μελέτες νεοπλασμάτων σε πειραματόζωα. Τα νεοπλάσματα της επιδερμίδας, με την προσβασιμότητα του δέρματος και των αλλοιώσεων του στην άμεση παρατήρηση,<sup>22</sup> αλλά και με την υψηλή επίπτωση τους, που διασφαλίζει ικανό αριθμό περιστατικών για παρατήρηση, παρέχουν μια μοναδική ευκαιρία ανάλυσης απευθείας στο επίπεδο του ανθρώπου των δύο παραπάνω παθογενετικών μηχανισμών της σύγχρονης ογκολογίας. Επιπλέον, τα νεοπλάσματα του δέρματος και πάλι λόγω της ‘εκτεθειμένης’ ανατομικής τους θέσης, αλλά και της συγκριτικά ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς τους είναι δυνατόν να μελετηθούν σαν νεοπλάσματα-πρότυπα για την ανανέωση των θεραπευτικών μεθόδων για τα πρωτοπαθή συμπαγή καρκινώματα. Η πολυπλοκότητα της κυτταρικής κινητικής των κερατινοκυττάρων του δέρματος με την αλληλεπίδραση διακριτών υποπληθυσμών βλαστικών κυττάρων στην καλυπτήρια επιδερμίδα και στα οργανίδια του δέρματος<sup>23</sup> και ο συγχρωτισμός των κερατινοκυττάρων με τις άλλες κυτταρικές σειρές της επιδερμίδας, και ιδιαίτερα τα μελανοκύτταρα, διαμορφώνει τις αναγκαίες συνθήκες για την απ’ ευθείας στον άνθρωπο αναλυτική προσέγγιση των σύνθετων προβλημάτων της καρκινογένεσης και της ογκολογικής θεραπείας. Καθώς τα απαραίτητα ερευνητικά-τεχνολογικά εργαλεία σταδιακά ωριμάζουν, κεντρικά ερωτήματα της σύγχρονης ογκολογίας όπως

η προέλευση των βλαστικών κυττάρων των διαφορετικών νεοπλασμάτων (της επιδερμίδας), η μικροανατομική τοπολογία και γεωμετρία της βιοθέσης τους (niche) στον καρκινικό ιστό, αλλά και η αλληλεπίδραση τους, ιδιαίτερα στα στάδια της προαγωγής και εξέλιξης, με τα φυσιολογικά βλαστικά κύτταρα στο δέρμα γίνονται όλο και πιο προσβάσιμα στην έρευνα.<sup>24</sup> Είναι πεποίθηση του συγγραφέα, ότι με όχημα τα «κακοήθη νεοπλάσματα των επιχώριων κυτταρικών σειρών της επιδερμίδας» και με τις κατάλληλες ερευνητικές επιλογές από την πλευρά των δερματολόγων ανοίγεται σήμερα ένα μοναδικό παράθυρο ευκαιρίας για την Δερματολογία να βρεθεί μέσα σε ένα σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα από συγκριτικά το περιθώριο (απόρροια και της ιδιαίτερα ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς της συντριπτικής πλειονότητας των νεοπλασμάτων του δέρματος) στο επίκεντρο και στην πρωτοπορία των αντίστοιχων συναρπαστικών εξελίξεων της σύγχρονης Ογκολογίας.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το παρόν ειδικό τεύχος της “Ελληνικής Επιθεώρησης Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας” είναι το αποτέλεσμα της ανταπόκρισης εκλεκτών συναδέλφων “εκτός και εντός των τειχών της Δερματολογίας” στην πρόσκληση να συνδιαμορφώσουμε μια στοιχειώδη βάση επίκαιρης ενημέρωσης στο συναρπαστικό αντικείμενο της ογκολογίας των επιχώριων κυττάρων της επιδερμίδας. Ιδιαίτερα, με χαροποιεί το γεγονός ότι καταφέραμε να συνθέσουμε απόψεις συναδέλφων-εισηγητών, που εκπροσωπούν τουλάχιστον δύο γενεές έγκριτων επιστημόνων. Για την ανιδιοτελή κατάθεση χρόνου και προσπάθειας εκ μέρους σας είμαι ευγνώμων και από αυτή τη θέση θέλω να σας ευχαριστήσω όλους και τον καθένα ξεχωριστά. Τέλος, σας καλώ να αφιερώσουμε το παρόν “ειδικό” τεύχος στην “πνευματική του μητέρα”, την Καθηγήτρια κυρία Χριστίνα Αντωνίου, που το εμπνεύστηκε, μας εμπιστεύθηκε και μας τίμησε με την πρόσκλησή της (και μένα ακόμα παραπάνω με την ανάθεση του συντονισμού της συντακτικής προσπάθειας).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomas F, Nesse RM, Gatenby R, et al. Evolutionary Ecology of Organs: A Missing Link in Cancer Development? Trends Cancer 2016; 2:409-15.

2. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 425-9.
3. Barrett JC. Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. *Environm Health Persp* 1993; 100:9-20.
4. Tomasetti C., Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2014; 347:78-81.
5. Wu S, Powers S, Zhu W, et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2016; 529:43-7.
6. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and non-melanoma skin cancer – the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624:89-103.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Solar and ultraviolet radiation. In: *Radiation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100D*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012, pp. 35-102. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf>. last accessed: Juni 02, 2017.
8. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res* 2005; 571:19-31.
9. Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, et al. The distinctive mutational spectra of polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. *Cancer Res* 2015; 75:3720-7.
10. Kraft S, Granter SR. Molecular pathology of skin neoplasms of the head and neck. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:759-87.
11. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, et al.: A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2010; 463:191-6.
12. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49:2365-75.
13. Keim U, van der Pols JC, Williams GM et al. Exclusive development of a single type of keratinocyte skin cancer: evidence from an Australian population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2015; 135:728-33.
14. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63:1727-30.
15. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14025-9.
16. Kanjilal S, Strom SS, Clayman GL, et al.: p53 mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: molecular evidence for field cancerization. *Cancer Res* 1995; 55:3604-9.
17. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol* 2002; 161: 1051-60.
18. Einspahr JG, Alberts DS, Warneke JA, et al. Relationship of p53 mutations to epidermal cell proliferation and apoptosis in human UV-induced skin carcinogenesis. *Neoplasia* 1999; 1: 468-75.
19. Rebel H, Kram N, Westerman A, et al. Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNArepair-deficient mice. *Carcinogenesis* 2005; 26: 2123-30.
20. Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K; VATTC Trial Group. Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 207-15.
21. Hockel M, Dornhofer N: The hydra phenomenon of cancer: why tumors recur locally after microscopically complete resection. *Cancer Res* 2005; 65:2997-3002.
22. Bäckvall H, Asplund A, Gustafsson A, et al. Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutat Res* 2005; 571:65-79.
23. Kaur P. Interfollicular epidermal stem cells: identification, challenges, potential. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1450-8.
24. Colmont CS, Harding KG, Piguet V, et al. Human skin cancer stem cells: a tale of mice and men. *Exp Dermatol* 2012; 21:576-80.

**Αθήνηλογραφία: Ι.Δ. Μπασούκας**

Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων,

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Email: [ibassuka@cc.uoi.gr](mailto:ibassuka@cc.uoi.gr)

# FREZYDERM HAIR FORCE



Ολοκληρωμένο σύστημα πρόληψης και αντιμετώπισης της τριχόπτωσης για υγιή και πλούσια μαλλιά!

## Hair Force Shampoo Men

Εξειδικευμένο σαμπουάν για άντρες

Ανάπτυξη τρίχας κατά 110%  
(μελέτη ex vivo)



## Hair Force Shampoo Women

Εξειδικευμένο σαμπουάν για γυναίκες

Αύξηση λάμψης κατά 33%,  
αύξηση δύναμης κατά 75%  
(κλινική μελέτη, αυτοεκτίμηση  
εθελοντών)



## Hair Force Lotion

Λοσιόν για πρόληψη και αντιμετώπιση της τριχόπτωσης

Αύξηση ανάπτυξης της τρίχας κατά 58%  
(μελέτη ex vivo)



## Hair Force Monodoses

Ειδική αγωγή μονοδόσεων κατά της τριχόπτωσης

Αύξηση των τριχών σε φάση ανάπτυξης κατά 46%  
(κλινική μελέτη)



## Hair Force Mask

Τριχοτονωτική μάσκα μαλλιών

Βελτίωση ανάπτυξης τριχοφυΐας κατά 60%  
(κλινική μελέτη)



## Hair Force Caps

Ειδικό συμπλήρωμα διατροφής για μαλλιά, νύχια και δέρμα



[www.frezyderm.gr](http://www.frezyderm.gr)

Με την εμπιστοσύνη  
Φαρμακοποιών  
& Δερματολόγων

## Ιστορική αναδρομή στη δερματολογική ογκολογία

Σταυριανέας Ν. | Καθηγητής Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Η δερματολογία αποτελεί ασφαλώς λόγω του γνωστικού της αντικειμένου μία από τις αρχαιότερες ιατρικού περιεχομένου ενασχολήσεις. Αποτελούσε αρχικώς οπτικού αντικειμένου ειδικότητα με εμφανείς βλάβες στο δέρμα που έπρεπε να περιγραφούν και ταξινομηθούν χωρίς τις σημερινές δυνατότητες που η σύγχρονη ιατρική επιστήμη διαθέτει.

Παρ' όλα αυτά σημαντικές ιατρικές προσωπικότητες που τις διακρίνει το πάθος για την εξέλιξη της Δερματολογίας επέδειξαν απaráμιλλη εργατικότητα και συγκροτημένη σκέψη για να την αναπτύξουν. Το μακρύ ταξίδι της Ιστορίας της Δερματολογίας ξεκινά και εκτυλίσσεται αρχικώς τον XVIII 18<sup>ο</sup> και XIX 19<sup>ο</sup> αιώνα στην Ευρώπη και τελειώνει στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.

Η Ευρωπαϊκή Ιστορία της Δερματολογίας εκτυλίσσεται κυρίως σε τρεις χώρες, τη Γαλλία, Αγγλία και Αυστρία. Μεταξύ των τριών αυτών χωρών καταγράφονται πολλές μεταποπίσεις κλιμακωμένες με τον χρόνο αναλόγως του πόλου έλξης και ενδιαφέροντος που αναπτύσσει η Δερματολογία σε κάθε μία από τις τρεις αυτές χώρες. Η Αντανάκλαση αυτή της πρόοδου κάθε μιας από τις τρίτες αυτές σχολές καθορίζει και το ταξίδι του αιώνια παθιασμένου κυνηγού της Δερματολογικής γνώσης να κατευθυνθεί στις πηγές της γνώσης που διαδοχικώς θεωρούνταν οι καλύτερες για την εποχή τους.

Την Σχολή του Νοσοκομείου SAINT - LOUIS στο Παρίσι όπου η διδασκαλία Δερματολογίας γινόταν από τον εξαιρετικό ρήτορα και λόγιο JEAN - LOUIS Alibert, διαδέχθηκε το Λονδίνο όπου πρώτος ο Robert William μιλούσε για "στοιχειώδεις βλάβες του Δέρματος" και στη συνέχεια ο Erasmus Wilson και Jonathan Hutchinson.

Η σχολή της Βιέννης το δεύτερο μισό του 19<sup>ου</sup> αιώνα και για πέντε δεκαετίες ακτινοβολεί, επιβάλλεται σαν η πρώτη Δερματολογική Σχολή του κόσμου και προσελκύει με τη σειρά της πολλούς συναδέλφους από το εξωτερικό όπως ο L. Durhing από τις ΗΠΑ.

Οι Hebra, Auspitz, Neuman και Karosi έδωσαν ώθηση στην Ιστοπαθολογία του Δέρματος και στη συνέχεια ο Unna που την ανέδειξε ιδιαίτερος στο Αμβούργο.

Στο τέλος του 19<sup>ου</sup> αιώνα ο πόλος ενδιαφέροντος και πρόοδου της Δερματολογίας μεταφέρεται πάλι προς το Παρίσι χάρις στα ονόματα των Hardy, Bazin, Vidal και Besnier.

Στη συνέχεια ανθεί η Δερματολογική Σχολή των ΗΠΑ και κυρίως η Φιλαδέλφεια όπου εκπροσωπείται από το L. Durhing που μαθήτευσε στο Παρίσι, Λονδίνο και Βιέννη.

Ως προς την Δερματολογική ογκολογία πολλά και ενδιαφέροντα γεγονότα συνέβαλαν στην άνθηση και εξέλιξή της.

Έτσι αν και το μελάνωμα είχε οριοθετηθεί στην πορεία του 19<sup>ου</sup> αιώνα, το Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δεν διαχωρίστηκε από το ακανθοκυτταρικό παρά γύρω στο 1900.

Στη πορεία του 19<sup>ου</sup> δημοσιεύονται εξαιρετικές αναφορές για το μελάνωμα σε Αγγλικά, Γαλλικά και Αυστριακά συγγράμματα με ακριβείς περιγραφές και απεικονίσεις.

Εξ άλλου πολλοί όροι και ανυλήψεις εισάγονται σχετικά με την μορφή, τύπο και ιστολογική περιγραφή των μελανωμάτων όπως περιγράφονται στα Βιβλία των Johannes Muller το 1838 και Rudolf Virchow.

Κλινικές εικόνες περιστατικών που σήμερα γνωρίζουμε σαν βασικοκυτταρικά καρκινώματα άρχισαν να εμφανίζονται στο δεύτερο ήμισυ του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Ο Karosi στο βιβλίο και άτλαντά του το 1920 απεικονίζει Επιθηλιακό πολλαπλό καρκίνωμα ρινός και μετώπου.

Το 1900 ο Ούγγρος παθολογοανατόμος Krompecher χρησιμοποιεί τον όρο Αδενοειδές επιθηλιακό καρκίνωμα για να διαχωρίσει το Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα από άλλους δερματικούς καρκίνους. Ο Ούγγρος Δερματολόγος Nekam εισάγει τον όρο Basaliom.

Αν και οι βασικές αρχές θεραπείας ήταν ανάλογες για τους δερματικούς καρκίνους άρχισαν να διαχωρίζονται οι θεραπευτικές προσεγγίσεις του μελανώματος από τους άλλους δερματικούς καρκίνους ιδιαίτερα με την πρόοδο και εξέλιξη και της πλαστικής χειρουργικής.

Αμέσως μετά την ανακάλυψη της θεραπείας με ακτίνες Roentgen η τεχνική αυτή εφαρμόστηκε στην θεραπεία των καρκίνων του δέρματος σπογγοειδούς μυκητιάσης και μελανώματος.

Στο δεύτερο ήμισυ του 19<sup>ου</sup> αιώνα τα καρκινώματα εθεραπεύονταν εκτός της χειρουργικής αφαίρεσης με χημικά καταστροφικά μέσα, διαθερμοπηξία και απόξεση.

Η βελτίωση των τεχνικών ακτινοθεραπείας στις δεκαετίες 1920-1950 απέκτησε αρκετούς θιασώτες της στη θεραπεία των καρκινωμάτων του δέρματος. Στο τέλος του 1970 η χειρουργική αφαίρεση αντικατέστησε κυρίως την ακτινοθεραπεία στην θεραπεία των όγκων του δέρματος.

Στη χώρα μας η Δερματολογία και ειδικότερα οι εξειδικεύσεις στους επί μέρους κλάδους της συνδέεται με την ίδρυση και ιστορική εξέλιξη του Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός και στη συνέχεια του Νοσοκομείου Δερματικών νόσων της Θεσσαλονίκης. Τα κυρίως αφροδισιολογικά χαρακτηριστικά των νοσοκομείων αυτών αρχικώς συμπεριέλαβαν και με επιτυχή τρόπο στην αντιμετώπισή τους και τους δερματικούς καρκίνους.

Μετά την προσωπικότητα του Γ. Φωτεινού καθηγητές με ευρύτητα σκέψης συνέβαλαν στην περαιτέρω ανάπτυξη και διεύρυνση των αντικειμένων προσφοράς υπηρεσιών στη Δημόσια Υγεία των Δερματολογικών Νοσοκομείων.

Καθηγητές όπως οι Ι. Καπετανάκης, Κ. Κανιτάκης, Ι. Στρατηγός, Α. Βαρελτζίδης, Α. Κατσάμπας, Χ. Αντωνίου. Ο πλαστικός χειρουργός Όθων Παπαδόπουλος ανέπτυξε το χειρουργικό τμήμα του νοσοκομείου Α. Συγγρός μιας και η χειρουργική αφαίρεση και ιστολογική εξέταση της βλάβης αποτελεί πρώτιστη φροντίδα για την θεραπεία του καρκίνου του δέρματος.

Την εικοσαετία 1970-1990 με την άνθιση της ακτινοθεραπείας στην διάθεση της επιστημονικής σκηνής ο Λ. Σεϊτανίδης υπέβαλλε πολλούς ασθενείς με δερματικούς καρκίνους σε επιτυχή ακτινοθεραπεία μετά αποφάσεις που έπαιρνε το ήδη λειτουργόν ογκολογικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου "Α. Συγγρός".

Αρκετοί Δερματολόγοι μετεκπαιδεύθησαν στο εξωτερικό στην Ιστοπαθολογία του Δέρματος συμβάλλοντας στην ακριβή διάγνωση των καρκίνων και όγκων του δέρματος.

Άξιοι αναφοράς καθηγητές Γ. Νικόλης, Γ. Τσοϊτης, Κ. Αρώνη - Ιωαννίδη, Ι. Κανιτάκης, Ν. Σταυριανέας, Κ. Ορφανός, Ε. Καπέτης, Κ. Πατσατζή, Γ. Σγούρος. Η Δ. Ντάσιου είχε την έμπνευση και διορατικότητα να ιδρύσει την Ελληνική εταιρεία Δερματοχειρουργικής και έδωσε αξιόλογα αποτελέσματα στους χειρισμούς αφαίρεσης όγκων του δέρματος από Δερματολόγους όπως άλλωστε γινόταν στις μεγάλες Δερματολογικές σχολές της Ευρώπης. Στην περαιτέρω ανάπτυξη του κλάδου αυτού συνέβαλαν οι Κ. Νούτσος, Κ. Νεαμονιός, Δ. Ιωαννίδης και άλλοι εξαιρετικοί νέοι συνάδελφοι που συνεχίζουν με επιτυχία την εξέλιξη της Δερματοχειρουργικής εξειδίκευσης.

Εξ' άλλου οι δημιουργία νέων Πανεπιστημιακών νοσοκομείων στην Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Πάτρα, Γιάννενα, Ηράκλειο, Λάρισα και Αλεξανδρούπολη στελεχωμένων από άξιους καθηγητές και τους πολύτιμους συνεργάτες τους: Δ. Ιωαννίδης, Δ. Τσαμπάος, Γ. Τσο της, Ι. Χατζής, Ι. Μπασούκας, Α. Τόσκα, Κ. Κρασαγάκης, Κ. Κουσκούκης, Α. Καρπούζης, Ν. Σταυριανέας, Δ. Σωτηριάδης, Δ. Ρηγόπουλος.

Βεβαίως εντός των άξιων αυτών προσώπων στα Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία οι διευθυντές και συνεργάτες τους τόσο στα Δημόσια Νοσοκομεία της χώρας αλλά και τα Ιδιωτικά Νοσηλευτικά Ιδρύματα όπως ο κάθε ένας και κάθε μία Δερματολόγος από το δικό του πόστο διαθέτουν την ικανότητα και να διαγνώσουν έγκαιρα τον καρκίνο του δέρματος και να χειρισθούν σωστά.

Η εβδομάδα μελανώματος και καρκίνων του δέρματος που τελευταία καθιερώθηκε με δωρεάν εξέταση για την περίπτωση μελανώματος και καρκίνων του δέρματος συμβάλλει στην πρόωπη διάγνωσή τους και δείχνει το κοινωνικό πρόσωπο της Δερματολογίας.

Η ίδρυση στη χώρα της Ελληνικής εταιρείας μελέτης Μελανώματος και καρκίνων του δέρματος συμβάλλει στην σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη Δερματολογική ογκολογία, δηλαδή Δερματολόγων, χειρουργών, πλαστικών χειρουργών, παθολογοανατόμων, κυτταρολόγων ογκολόγων, Βιολόγων, ανοσολόγων. Πρόεδροι της εταιρείας αυτής από τους Δερματολόγους έχουν διατελέσει οι καθηγητές Ν. Σταυριανέας και Α. Στρατηγός. Δείγμα της συνεργασίας αυτής αποτελεί και το σύγγραμμα Δερματολογικής ογκολογίας από τους καθηγητές Ν. Σταυριανέας, Α. Γιακουματή.

Η Δερματολογική ογκολογία συνεχώς αναπτύσσεται. Η στοχευμένη στην εποχή μας για τον ανεγχεί-

ρητο παραμελημένο Βασικοκυτταρικό καρκίνο αλλά και το σύνδρομο πολλαπλού βασικοκυτταρικού καρκίνου είναι γεγονός όπως και οι συνδυασμοί Βιολογικών θεραπειών στο μεταστατικό παραμελημένο μελάνωμα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jean Civatte. Dictionnaire de Dermatologie. Conseil international de la langue Française - 2000.
2. Gerard Tilles. La naissance de la Dermatologie. Les editions Roger Dacosta - Paris 1990.
3. Albrecht Scholz, Karl Holubar, Walter Burgdorf, Herard Gollnick. Geschichte der deutschsprachigen Dermatologie. History of German Language Dermatology. Wiley - Blackwell 2009.

---

Αλληλογραφία: *Ν.Γ. Σταυριανέας*  
Email: dr\_stavrianeas@hotmail.com



# BILAZ<sup>®</sup>

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz περιέχει 20mg bilastine.\*  
Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλώ  
επικοινωνήστε με την εταιρεία.

\*SmPC Bilaz.



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Av. Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα, Τ.: 210 8316111-13, F.: 210 8317343, info@menarini.gr, www.menarini.gr

# Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και μελάνωμα δέρματος: Παθοφυσιολογικά μονοπάτια - Θεραπευτικοί στόχοι

Δεσινιώτη Κ.  
Σουρά Ε.  
Στρατηγός Α.

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,  
Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

## Περίληψη

Ο καρκίνος του δέρματος στον άνθρωπο ταξινομείται σε δύο κύριες κατηγορίες, το δερματικό μελάνωμα (ΚΜ), και τους επιθηλιακούς καρκίνους του δέρματος εκτός του μελανώματος που περιλαμβάνουν κυρίως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΑΚΚ) και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΚΚ). Οι πιο διαδεδομένοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην παθογένεση των δερματικών καρκίνων είναι η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (UVR), τα ανοιχτόχρωμα χαρακτηριστικά της μελάγχρωσης, η εξωγενής ανοσοκαταστολή, καθώς και σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων. Η αποσαφήνιση μοριακών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση των ΒΚΚ, ΑΚΚ και ΚΜ, επέτρεψε την εύρεση θεραπευτικών στόχων και το σχεδιασμό, την μελέτη και την κλινική εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών, με σκοπό την καταστολή της ανάπτυξης του όγκου και την θεραπευτική ανταπόκριση των ασθενών με ταυτόχρονη καλή ανοχή στους θεραπευτικούς αυτούς παράγοντες. Οι στοχευμένες θεραπείες περιλαμβάνουν κυρίως τους αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog για το ΒΚΚ, τους αναστολείς EGFR για το ΑΚΚ, και τους αναστολείς του BRAF, MEK, και c-KIT για το ΚΜ. Στο άρθρο αυτό συζητώνται τα μέχρι τώρα γνωστά παθοφυσιολογικά μονοπάτια του μελανώματος και του καρκίνου του δέρματος και παρουσιάζονται οι αντίστοιχοι στοχευμένοι παράγοντες σε κλινική χρήση ή υπό κλινική δοκιμή.

## *Cutaneous Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, Malignant Melanoma: Pathophysiologic Mechanisms - Therapeutic Targets*

*Dessinioti C., Soura E., Stratigos A.J.*

## Summary

Skin cancer can be classified into two main categories, cutaneous melanoma (MM), and the non-melanoma skin cancers including cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC). The most common risk factors implicated in the pathogenesis of skin cancers are ultraviolet radiation (UVR), fair cutaneous pigmentary characteristics, immunosuppression, and the complex interplay of genetic factors. The deciphering of molecular pathophysiologic pathways of BCC, SCC and MM, has revealed molecular targets that led to the development and clinical use of targeted therapies which selectively suppress tumor growth and result in significant clinical response and a favorable safety profile by patients. Targeted therapies in use include hedgehog pathway inhibitors for BCC, PD-1 inhibitors and EGFR inhibitors for SCC, and BRAF-, MEK- and c-KIT- inhibitors for CM. In this review article, we discuss the known pathophysiologic or signaling pathways of melanoma and non-melanoma skin cancer and review the currently approved or under clinical investigation targeted therapies.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, κακόηθες μελάνωμα δέρματος, παθοφυσιολογία, στοχευμένη θεραπεία

**KEY WORDS** • Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, malignant melanoma, pathophysiology, targeted therapy

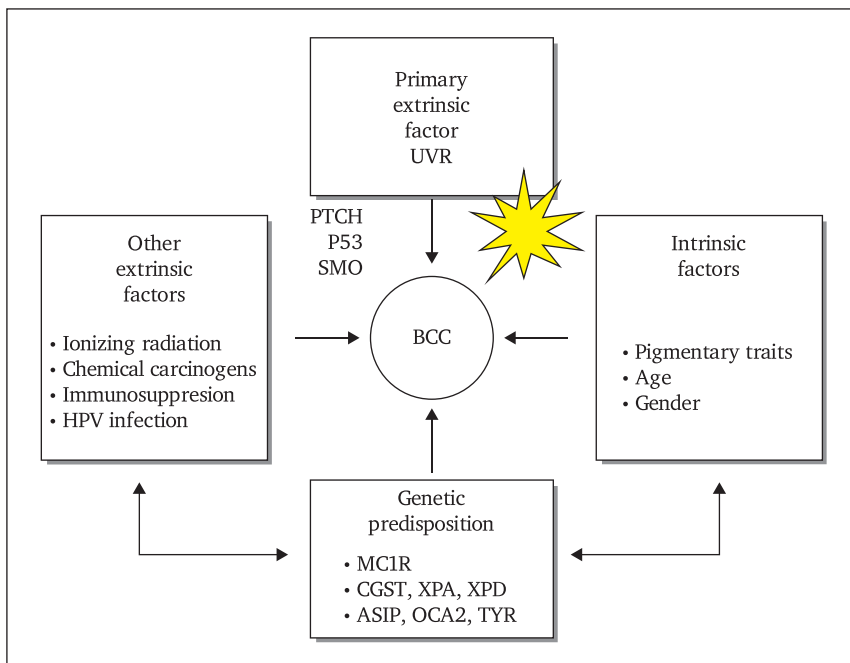
## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του δέρματος στον άνθρωπο ταξινομείται σε δύο κύριες κατηγορίες, το δερματικό κακόηθες μελάνωμα (ΚΜ) και τους μη-μελανωματικούς ή επιθηλιακούς καρκίνους του δέρματος (non-melanoma skin cancers, NMSC). Οι τελευταίοι περιλαμβάνουν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΑΚΚ) και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΚΚ), που συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο κοινών καρκίνων σε πληθυσμούς λευκού δέρματος. Ενώ το μελάνωμα προέρχεται από μελανοκύτταρα, τα NMSC προκύπτουν από άλλα επιδερμικά κύτταρα, και κυρίως τα κερατινοκύτταρα.<sup>1</sup>

Οι πιο διαδεδομένοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην παθογένεση των δερματικών καρκίνων είναι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (UVR), τα ανοιχτόχρωμα χαρακτηριστικά της μελάγχρωσης καθώς και η σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων (Εικόνα 1, Πίνακας 1).<sup>1-4</sup> Το ΑΚΚ συνήθως εμφανίζεται σε δέρμα με ακτινικές βλάβες, ενώ ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς

δείκτες ανάπτυξης ΑΚΚ είναι η παρουσία προκαρκινικών βλαβών ή ακτινικών υπερκερατώσεων.<sup>2</sup> Το ΑΚΚ είναι επιθεικότερο από το ΒΚΚ, και η επίπτωση του έχει αυξηθεί κατά 10% τα τελευταία χρόνια.<sup>5</sup> Αναδρομική μελέτη 1832 ασθενών με ΑΚΚ που παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 4 χρόνια, ανέφερε θνητότητα σε ποσοστό 2% ασθενών.<sup>6</sup> Το ΒΚΚ είναι ο συχνότερος κακόηθες όγκος και ευθύνεται για το 75% όλων των καρκίνων του δέρματος.<sup>1</sup> Αν και το ΒΚΚ εμφανίζεται συχνότερα από το ΑΚΚ στο γενικό πληθυσμό (αναλογία 4: 1), ο λόγος τους αναστρέφεται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και ειδικά σε δέκτες μεταμόσχευσης οργάνων (ΟΤΡ), με τα ΑΚΚ να ξεπερνούν τον αριθμό των ΒΚΚ σε αναλογία 2:1.<sup>7</sup> Ένα μικρό ποσοστό ΒΚΚ, που ορίζεται ως προχωρημένο (τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό) συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα ενώ εμφανίζει σημαντικές δυσκολίες στην αντιμετώπισή του με τις συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους (χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία).

Η παθογένεια του μελανώματος είναι πιο περίπλοκη και δεν έχει κατανοηθεί πλήρως μέχρι σήμερα. Η περιπλοκότητα των κακόηθων μελανοκυτταρικών βλαβών του δέρματος αποτυπώνεται στην ποικιλία της κλινικής τους εμφάνισης (π.χ. οζώδες μελάνωμα, κακόηθες φακί) αλλά και στις εκβάσεις των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιήθηκε μια επανάσταση στη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος με την εισαγωγή στοχευμένων θεραπειών όπως οι αναστολείς του μονοπα-



**Εικόνα 1** – Παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην παθογένεση του ΒΚΚ. (Από: Dessinioti et al. Basal cell carcinoma: What's new under the sun. Photochem Photobiol 2010;86:481-91, με άδεια αναδημοσίευσης).

Πίνακας 1	Παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην παθογένεση του ΑΚΚ	
	Εξωγενείς παράγοντες κινδύνου	Ενδογενείς παράγοντες κινδύνου
	UVR	Ηλικία > 60 ετών
	Ανοσοκαταστολή (μεταμοσχευμένοι)	Φύλο (άρρεν)
	Χημικά καρκινογόνα: Κατάποση αρσενικού (φάρμακα, εντομοκτόνα), υδρογονάνθρακες, βιομηχανικά έλαια, βαφές, διαλύτες Ακτινοθεραπεία ή επαγγελματική έκθεση σε ακτινοβολία	Χαρακτηριστικά της μελάγχρωσης: Φωτότυπος δέρματος I/II
	Θερμικά εγκαύματα Ουλές	Γενοδερματοπάθειες: μελαγχρωματική ξηροδερμία, αλφισμός
	Τοπική θεραπεία με nitrogen mustard	Γενετικοί παράγοντες
	Ιοί HPV, ιδίως οι τύποι 6, 11, 16, 18	
	Πρόδρομες βλάβες: Ακτινικές υπερκερατώσεις Ακτινική χειλίτις Ερυθροπλασία Queyrat (AKK in situ του πέους) Νόσος Bowen (AKK in situ)	

τιού σηματοδότησης ΜΡΑΚ/ΕΡΚ. Το γεγονός αυτό ανέδειξε τη σημασία της αναγνώρισης περισσότερων θεραπευτικών στόχων μέσα από το παθογενετικό μονοπάτι της νόσου ως μέσο για το σχεδιασμό και ανάπτυξη αποτελεσματικών στοχευμένων θεραπειών.

Η αποσαφήνιση των μοριακών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση των ΒΚΚ και ΑΚΚ επίσης επέτρεψε την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών με σκοπό την εκλεκτική αναγνώριση των κυττάρων του όγκου, τη κλινική -απάντηση του όγκου στο στοχευμένο παράγοντα και τη διατήρηση ενός ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας και ανοχής από τους ασθενείς. Οι στοχευμένες θεραπείες έχουν ιδιαίτερη χρησιμότητα για τις προχωρημένες μορφές καρκίνου του δέρματος που δεν επιδέχονται αντιμετώπιση με συμβατικές μεθόδους, όπως η χειρουργική αφαίρεση, η ακτινοθεραπεία ή οι τοπικοί παράγοντες.<sup>7</sup> Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με πρωτοπαθές δερματικό ΑΚΚ έχουν άριστη πρόγνωση, το προχωρημένο πρωτοπαθές δερματικό ΑΚΚ έχει πτωχότερη μακροπρόθεσμη πρόγνωση, και η θεραπεία του με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία είναι συνήθως περιορισμένης διάρκειας ή παρηγορητική.<sup>8</sup> Η 10-ετής επιβίωση είναι <20% στους ασθενείς με προσβολή των επιχώριων λεμφαδένων και <10% για ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις.<sup>5</sup> Αντίστοιχα, το τοπικά προχωρημένο ΒΚΚ σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα λόγω τοπικής καταστροφής των παρακείμενων ιστών, ενώ το

σπάνιο μεταστατικό ΒΚΚ (<0,1%) σχετίζεται με υψηλή θνητότητα.<sup>1</sup>

Οι στοχευμένες θεραπείες που έχουν αναπτυχθεί για τους κακοήθεις όγκους του δέρματος περιλαμβάνουν τους αναστολείς του μονοπατιού σηματοδότησης Hedgehog, vismodegib και sonidegib, οι οποίοι είναι εγκεκριμένοι για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΒΚΚ που δεν επιδέχεται χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία,<sup>9-11</sup> καθώς και τους αναστολείς PD-1 και EGFR για το ΑΚΚ, και τους αναστολείς του BRAF, MEK, c-KIT για το ΚΜ (Πίνακας 2).<sup>7</sup>

Στην ανασκόπηση αυτή, θα αναλυθούν τα κύρια παθοφυσιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεση του ΒΚΚ, ΑΚΚ και δερματικού μελανώματος, και θα γίνει αναφορά στους αντίστοιχους θεραπευτικούς τους στόχους.

## ΓΕΝΙΚΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

### Ο ρόλος της υπερϊώδους ακτινοβολίας και της φωτοανοσοκαταστολής

Η υπερϊώδης ακτινοβολία (ultraviolet radiation, UVR) είναι ο κύριος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση των ΒΚΚ και ΑΚΚ, επηρεάζοντας την ανάπτυξή τους κυρίως μέσω 2 δρό-

Πίνακας 2	Στοχευμένες θεραπείες για το δερματικό BKK και AKK			
	Θεραπεία	Τύπος δερματικού καρκίνου που μελετήθηκε	Μηχανισμός δράσης	Οδός χορήγησης
	Vismodegib	BKK	Αναστολή SMO	Από του στόματος
	Sonidegib	BKK	Αναστολή SMO	Από του στόματος
	*Pembrolizumab	BKK, AKK	Αναστολή PD-1	Ενδοφλεβίως
	*Nivolumab	BKK, AKK	Αναστολή PD-1	Ενδοφλεβίως
	*Cetuximab	AKK	Anti-EGFR	Ενδοφλεβίως
	*Erlotinib	AKK	Anti-EGFR	Ενδοφλεβίως
	*Panitimumab	AKK	Anti-EGFR	Ενδοφλεβίως
	*Gefitinib	AKK	Anti-EGFR	Ενδοφλεβίως

*BKK*: βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, *AKK*: ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, *EGFR*: epidermal growth factor receptor, *SMO*: Smoothened

\*Οι παράγοντες αυτοί έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς με προχωρημένο AKK ή BKK στα πλαίσια μεμονωμένων περιστατικών ή φάσης 2 μελετών χωρίς να έχουν λάβει επίσημη έγκριση για τους όγκους αυτούς.

σεων: της βλάβης του DNA των κυττάρων και της ανοσοκαταστολής.<sup>1,2,12</sup> Ωστόσο, η UVA (320-400 nm) και η UVB (280-320 nm) προκαλούν βλάβη στο DNA μέσω διαφορετικών μηχανισμών, με την UVB ακτινοβολία να παίζει μεγαλύτερο ρόλο στην ανάπτυξη των BKK από ότι η UVA. Το βάθος διείσδυσης της ακτινοβολίας στο δέρμα εξαρτάται από το μήκος κύματος, με την UVB να απορροφάται κυρίως από συστατικά της επιδερμίδας (πρωτεΐνες, DNA), ενώ η UVA φτάνει βαθύτερα, κάτω από την βασική στοιβάδα της επιδερμίδας, επηρεάζοντας τα κύτταρα και τα σπυρική μέρη του χορίου (ινοβλάστες, κολλαγόνο, ελαστίνη).<sup>1,13,14</sup>

Η UVR επίσης επάγει δοσοεξαρτώμενη ανοσοκαταστολή. Τροποποιεί τους μηχανισμούς κυτταρικής ανοσίας μέσω ελάττωσης των δενδρικών κυττάρων Langerhans (CD1a<sup>+</sup>) της επιδερμίδας, μέσω μετατροπής της αντιγόνο-παρασυστασιακής ικανότητας και της έκφρασης ανοσο-κατασταλτικών κυτοκινών, όπως η IL-4, IL-10, IL-3, IL-6, IL-8, TNF-α.<sup>15</sup> Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή της ανοσιακής απάντησης από τύπου T helper 1 σε T helper 2, και την αναστολή της ικανότητας των αντιγόνοπαρασυστασιακών κυττάρων να ασκούν ογκοκατασταλτική δράση. Επίσης, η έκφραση IL-10 στο BKK ευθύνεται άμεσα ή έμμεσα για την πλήρη έλλειψη έκφρασης HLA-DR, ICAM-1, CD40, CD80, αποτρέποντας έτσι την ανοσολογική επιτήρηση.<sup>16</sup>

Η UVB είναι σημαντικό περιβαλλοντικό καρκινογόνο που συμμετέχει στην παθογένεση του BKK μέσω φλεγμονωδών μηχανισμών. Έκθεση στην UVB αρχικά σχετίζεται με φλεγμονώδη αντίδραση που

χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειακή ροή και διαπερατότητα με συνέπεια το οίδημα και ερύθημα, τη διήθηση του χορίου από ουδετερόφιλα, την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS).<sup>17</sup> Οι προσταγλανδίνες φαίνεται να συμμετέχουν στη βλάβη που σχετίζεται με την φλεγμονώδη απάντηση του δέρματος που επάγεται από την UVB. Ως παραπροϊόν της σύνθεσης προσταγλανδινών σχηματίζονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (radical oxygen species, ROS), που επάγουν τον σχηματισμό οξειδωμένων DNA παραγώγων, όπως η 8-oxo-deoxyguanosine (8-oxo-dG). Η 8-oxo-dG έχει συσχετιστεί με την καρκινογένεση του δέρματος που επάγεται από την UVB στους επίμυες (ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος και σάρκωμα).<sup>18,19</sup>

Οι περιοχές του δέρματος που αποτελούν πεδίο καρκινοποίησης, είναι περιοχές υψηλού κινδύνου για εμφάνιση AKK. Το πεδίο καρκινοποίησης ορίζεται ως περιοχές του δέρματος όπου τα κερατινοκύτταρα εμφανίζουν γενετικές μεταλλάξεις και μοριακές αλλαγές χαρακτηριστικές της υπεριώδους ακτινοβολίας, ενώ προσδιορίζεται από υποκλινικές αλλαγές αλλά και από κλινικά σημεία ακτινικής βλάβης, όπως τις ακτινικές υπερκερατώσεις.<sup>2</sup>

Το μελάνωμα θεωρείται πως φέρει το πιο βεβαρημένο προφίλ μεταλλάξεων σε σχέση με τους υπόλοιπους όγκους εσωτερικών οργάνων.<sup>3</sup> Ένας πιθανός λόγος για αυτό είναι η συμβολή της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία στην παθογένεση του. Χαρακτηριστικά, ο αριθμός των γονιδιακών μεταλλάξεων είναι πολύ υψηλότερος στο μελάνωμα συγκριτικά με

οποιοδήποτε άλλο καρκίνο και χαρακτηρίζεται κυρίως από το τύπο μεταλλάξεων που προκαλεί η υπεριώδης ακτινοβολία.<sup>4</sup> Το πρόβλημα με αυτές τις μεταλλάξεις είναι ότι η αυξημένη συχνότητα τους κάνει δύσκολη την αναγνώριση των πραγματικών οδηγών μεταλλάξεων (driver mutations) από τις παρατυχούσες (bystander mutations), γεγονός που θα βοηθούσε στη διάκριση εκείνων των μεταλλάξεων που προσφέρονται ως θεραπευτικοί στόχοι.<sup>4</sup> Αν και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία είναι σημαντική για τους συχνότερους τύπους μελανώματος, η παθογενετική της δράσης δεν φαίνεται ασκείται με τον ίδιο τρόπο.<sup>20</sup> Τα μελανώματα που εκδηλώνονται σε περιοχές του δέρματος με διαλείπουσα έκθεση στον ήλιο (ράχη, κάτω άκρα) εμφανίζονται σε νεαρότερα σε άτομα με πολλαπλούς μελανοκυτταρικούς σπίλους, ενώ τα μελανώματα που εκδηλώνονται σε χρονίως εκτεθειμένα μέρη του σώματος (κεφαλή, τράχηλος) και άρα σχετίζονται με τη χρόνια αρθροϊστική έκθεση στον ήλιο εμφανίζονται σε άτομα με μεγαλύτερη ηλικία και λίγους σπίλους.<sup>20</sup> Οι δύο αυτοί τύποι δερματικού μελανώματος φαίνεται να ακολουθούν διαφορετικά παθογενετικά μονοπάτια (υπόθεση των «αποκλιόντων» μονοπατιών, αλλά και διαφορετικό προφίλ μεταλλάξεων.<sup>20-23</sup> Πιο συγκεκριμένα τα μελανώματα που σχετίζονται με την χρόνια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία χαρακτηρίζονται από μεγάλη ποικιλία μεταλλάξεων όπως μεταλλάξεις στο *NFI*, και το *KIT*, ενώ μελανώματα που σχετίζονται με την διαλείπουσα ηλιακή ακτινοβολία φέρουν μεταλλάξεις οι οποίες αφορούν κυρίως το BRAFV600E.<sup>22</sup>

### Μεταλλαξιόγνος δράση της UVR στο δέρμα - Το γονίδιο p53

Η UVB ακτινοβολία προκαλεί ογκογόνες μεταλλάξεις στο DNA των κερατινοκυττάρων με συνέπεια την εκδήλωση BKK ή AKK.<sup>24,25</sup> Το 90% των πολυμορφισμών που ανιχνεύθηκαν στο BKK ήσαν χαρακτηριστικές της UVR, C>T αλλαγές.<sup>23</sup> Το DNA και το RNA περιέχουν χρωμοφόρα που απορροφούν έντονα την UVB. Μετά από έκθεση στην UVB, σχηματίζονται χημικοί δεσμοί στο DNA, ή φωτοπροϊόντα όπως διμερή πυριμιδινών κυκλοβουτανίου [διμερή θυμίνης (T/T), και βλάβης πυριμιδίνης (6-4) πυριμιδόνης (6-4PP)], τα οποία είναι μεταλλαξιόγνα, εάν δεν επιδιορθωθούν. Τα CPD ευθύνονται για το 85% των αντικαταστάσεων C-T ενώ τα φωτοπροϊόντα πυριμιδίνης ευθύνονται για 10-30% των αντικαταστάσεων C-T. Τα διμερή θυμίνης εάν δεν επιδιορθωθούν με τον μηχανισμό εκτομής νουκλεο-

τιδίων (nucleotide excision repair, NER), μπορεί να επηρεάσουν γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική λειτουργία, να οδηγήσουν σε ανοσοκαταστολή και να επηρεάσουν την απόπτωση των μεταλλαγμένων από την UVR κυττάρων.<sup>26</sup> Τα CPDs παίζουν κεντρικό ρόλο στην μεταλλαξιόγνεση από την UVA, καθώς η UVA μπορεί να επάγει CPDs (TT, TC, CT CPDs) ως κύριο DNA φωτοπροϊόν σε κύτταρα καλλιέργειών και στο ανθρώπινο δέρμα.<sup>27,28</sup>

Διάφορα γονίδια επηρεάζονται από την χαρακτηριστική C-T μετάλλαξη που προκαλείται από την UVB. Γονιδιακές αλλαγές περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στο p53 και το PTCH γονίδιο, με άνω του 50% των καυκάσιων ασθενών με BKK να έχουν τέτοια μετάλλαξη στο p53 γονίδιο.<sup>29</sup> Επίσης, αδρανοποίηση του p53 μέσω μεταλλάξεων χαρακτηριστικών για την UVB έχουν βρεθεί στα βασικά κερατινοκύτταρα των ακτινικών υπερκερατώσεων, οι οποίες αποτελούν τη συχνότερη πρόδρομη βλάβη AKK.<sup>25</sup> Το p53 ογκοκατασταλτικό γονίδιο, που συχνά φέρει μεταλλάξεις σε δερματικούς καρκίνους, πιστεύεται πως αποτελεί πρώιμο στόχο κατά την UV-επαγόμενη ογκογένεση.<sup>30-32</sup> Το p53 γονίδιο κωδικοποιεί μια φωσφοπρωτεΐνη που ρυθμίζει τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και την διατήρηση της χρωμοσωμιακής σταθερότητας. Σε απάντηση σε κυτταρικό στρες, όπως ο σχηματισμός DNA βλάβης, το p53 οδηγεί σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου, γήρανση ή απόπτωση. Μετά την έκθεση σε UVR, το p53 οδηγεί σε απόπτωση των κερατινοκυττάρων του δέρματος. Απενεργοποίηση του p53 συμβαίνει συνήθως από σημειακές μεταλλάξεις ενός αλληλομόρφου, που ακολουθείται από απώλεια του εναπομείναντος wild-type αλληλομόρφου.<sup>33</sup> Το p53 μπορεί να επηρεάζει την παθογένεση του BKK μέσω της ικανότητάς του να ρυθμίζει την φυσιολογική ικανότητα μαυρίσματος του δέρματος, που ρυθμίζεται μέσω του POMC γονιδίου στα κερατινοκύτταρα (POMC, α-MSH, MC1R, MITF μονοπάτι).<sup>34</sup> Το γονίδιο του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 1 (MC1R), εμπλέκεται στη μελάγχρωση του δέρματος και των τριχών και στην ισορροπία μεταξύ της παραγωγής της φωτοπροστατευτικής ευμελανίνης και της φωτοασταθούς και προ-οξειδωτικής φαιομελανίνης. Πολυμορφισμοί του γονιδίου MC1R έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο AKK,<sup>35,36</sup> BKK<sup>35-37</sup> και KM<sup>38</sup> (Πίνακας 3).

### Εξωγενής ανοσοκαταστολή

Η εξωγενής ανοσοκαταστολή, συνήθως στα πλαίσια φαρμακευτικής ανοσοκατασταλτικής αγω-

Πίνακας 3

Βασικοί προδιαθεσικοί γενετικοί τόποι για την παθογένεση του δερματικού ΑΚΚ.

Γονίδιο	Γενετικός τόπος	Λειτουργία
<i>XPA</i>	9q34	Επιδιόρθωση εκτομής νουκλεοτιδίων
<i>XPB</i>	2q21	
<i>XPC</i>	3p25.1	
<i>XPD</i>	19q13.2	
<i>XPE</i>	11	
<i>XPF</i>	16p13.3	
<i>XPG</i>	13q32-33	
<i>XPV</i>	6p21.1	
<i>TRY</i>	11q143	Σύνθεση μελανίνης
<i>OCA2</i>	15q12-q13	Σύνθεση μελανίνης
<i>TRYP1</i>	9p23	Σύνθεση μελανίνης
<i>MC1R</i>	16q24.3	Μελάγχρωση
<i>HLA-DQA1</i>	6p21	Ανοσολογική απάντηση
<i>p53</i>	17p13	Κυτταρικός κύκλος
<i>HRAS</i>	11p15.5	Μιτογένεση/σηματοδότηση RAS
<i>KRAS</i>	12p12.1	Μιτογένεση/σηματοδότηση RAS
<i>NRAS</i>	1p13.2	Μιτογένεση/σηματοδότηση RAS
<i>PIK3CA</i>	3q26.32	Μιτογένεση/σηματοδότηση RAS

γής μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (στην πλειοψηφία μεταμόσχευση νεφρού, αλλά και καρδιάς, πνεύμονος ή ήπατος) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος έχει αποδοθεί σε διάφορους λόγους, όπως μια απευθείας καρκινογενετική δράση των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, σε ανεπάρκεια επιδιόρθωσης βλαβών DNA λόγω βλάβης στο σύστημα NER, στην έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, στην ύπαρξη HPV ιών, σε γενετική προδιάθεση, κ.α.<sup>39</sup> Μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς από Ευρωπαϊκές χώρες, όπως η Ιρλανδία, η Δανία, η Αγγλία και η Ιταλία δείχνουν πως η επίπτωση του δερματικού καρκίνου είναι 10-15%. Ο κίνδυνος εμφάνισης είναι 65-200 φορές υψηλότερος για τον ακανθοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, 10 φορές υψηλότερος για το ΒΚΚ, και 3,4 φορές υψηλότερος για κακόηθες μελάνωμα στους ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου.<sup>40-42</sup> Ανάμεσα στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, η κυκλοσπορίνη και η αζαθειοπρίνη σχετίζεται με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο δερματικού καρκίνου

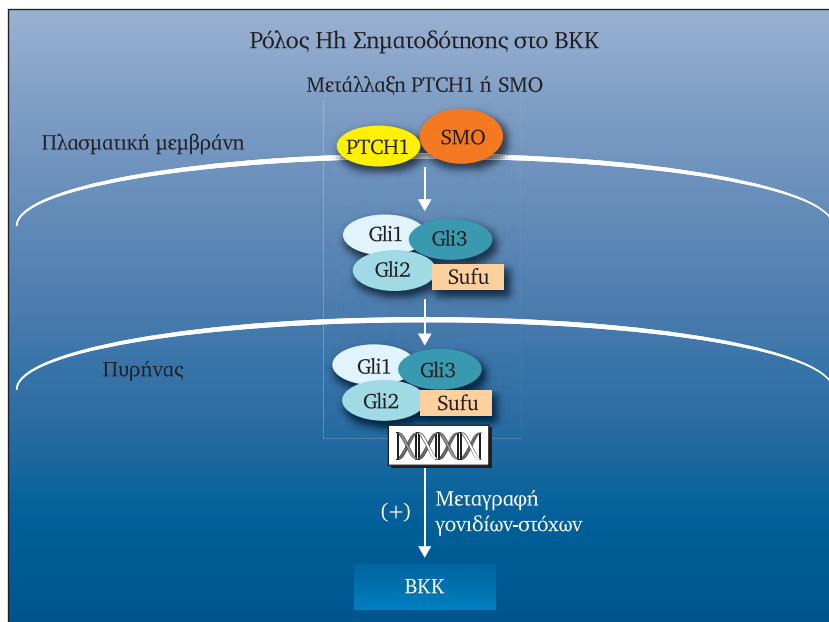
στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>39</sup>

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΒΚΚ ΚΑΙ ΑΚΚ

### Το μονοπάτι σηματοδότησης Hedgehog στην παθογένεση του ΒΚΚ

Η κατανόηση του κεντρικού ρόλου του μονοπατιού σηματοδότησης sonic Hedgehog (SHH) προέκυψε από την παρατήρηση γενετικών ανωμαλιών στο σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου ή σύνδρομο Gorlin. Πρόκειται για μια αυτοσωματικά επικρατούσα κληρονομική διαταραχή, η οποία οφείλεται σε αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου patched homologue 1 (*PTCH1*) (9q22). Κλινικά χαρακτηρίζεται από πολλαπλά ΒΚΚ πρώιμης έναρξης, και άλλες αναπτυξιακές ανωμαλίες όπως οδοντογενείς κύστεις, σκελετικές δυσπλασίες και βοθρία παλαμών.<sup>43</sup> Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του *PTCH1*

**Εικόνα 2** – Ο ρόλος του μονοπατιού Hedgehog στην ανάπτυξη ΒΚΚ. Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του PTCH1 ή σπανιότερα ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του SMO οδηγούν στην ογκογόνο ενεργοποίηση του Hh μονοπατιού στο δέρμα. Ως συνέπεια ενεργοποιούνται οι μεταγραφικοί παράγοντες Gli οι οποίοι σχηματίζουν σύμπλοκο με την πρωτεϊνική κινάση Sufu και μετατοπίζονται στον πυρήνα. Εκεί, οδηγούν στη μεταγραφή γονιδίων στόχων που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. (Προσαρμοσμένο από: Dessinioti et al. From basal cell carcinoma morphogenesis to the alopecia induced by hedgehog inhibitors: connecting the dots. Br J Dermatol 2017; in press).



έχουν ανιχνευθεί ως κληρονομούμενες μεταλλάξεις σε ασθενείς με σύνδρομο Gorlin αλλά και ως σωματικές μεταλλάξεις, σε συνδυασμό με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου *SMO* (Smoothened, 7q32), στην πλειοψηφία των σποραδικών ΒΚΚ.<sup>11</sup>

Τα μόρια που συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης SHH περιλαμβάνουν την SHH πρωτεΐνη, τον διαμεμβρανικό υποδοχέα PTCH1 και τον υποδοχέα smoothened homologue (SMO). Σε φυσιολογικές συνθήκες, το μονοπάτι hedgehog είναι κατασταλμένο και ο υποδοχέας PTCH1 καταστέλλει την μεταβίβαση σήματος που διαμεσολαβείται από το SMO. Όταν η hedgehog πρωτεΐνη εκκρίνεται και προσδένεται στον υποδοχέα PTCH1 στα κύτταρα στόχους, προκαλεί την αναστολή της δράσης του. Η αναστολή του PTCH1 έχει ως συνέπεια να αναιρείται η καταστολή του SMO, και έτσι, επιτρέπεται στο SMO να παράγει και να μεταβιβάζει αυξητικό σήμα σε γονίδια-στόχους (*GLI1*, *PTCH1*) στον πυρήνα μέσω της οικογένειας των GLI μεταγραφικών παραγόντων (Εικόνα 2).<sup>11</sup>

Οι αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του PTCH1, ή σπανιότερα ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του SMO οδηγούν σε ανεμπόδιστη διαμεσολάβηση του σήματος από το SMO και συνεχή ενεργοποίηση των γονιδίων-στόχων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Μεταλλάξεις στο PTCH1 παρατηρούνται σε έως 90% σποραδικών ΒΚΚ.<sup>43</sup> Καθώς το μονοπάτι σηματοδότησης

sonic hedgehog είναι απαραίτητο για την μορφογένεση του τριχικού θυλάκου, το ΒΚΚ -όταν σχετίζεται με μεταλλάξεις του PTCH1- θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα μη-ελεγχόμενης μορφογένεσης τριχικού θυλάκου.<sup>11,44</sup>

### Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα [epidermal growth factor receptor (EGFR)] στη παθολογία του ΑΚΚ

Ο υποδοχέας του EGF είναι μέλος της οικογένειας των υποδοχέων κινάσης τυροσίνης. Το ΑΚΚ έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα γονίδια του υποδοχέα κινάσης τυροσίνης. Η σύνδεση του EGF στον EGFR οδηγεί στην πυροδότηση της ενδοκυττάριας σηματοδότησης του καταράχτη Ras/Raf/MEK/ERK, με συνέπεια τον κακόηθη πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Ο EGFR εκφράζεται στο δερματικό ΑΚΚ, γεγονός που δικαιολογεί την στόχευσή του θεραπευτικά.<sup>45,46</sup>

Στο δερματικό ΑΚΚ, έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα και μεταλλάξεων γονιδίων που εμπλέκονται στο μονοπάτι σηματοδότησης RAS/MAPK και PI3K που πυροδοτείται από τις κινάσες τυροσίνης, όπως στα γονίδια *HRAS* ( $\geq 20\%$ ), *KRAS*, και *NRAS*.<sup>46</sup> Επίσης, οι μεταλλάξεις του γονιδίου *PIC3CA* ανευρίσκονται συχνά στο ΑΚΚ, και η απώλεια του *PTEN* είναι ένας εναλλακτικός πιθανός μηχανισμός για την απορρύθμιση της ΑΚΤ σηματοδότησης με συνέπεια αυξημένη κυτταρική επιβίωση.

## Ανοσολογική σηματοδότηση - Programmed cell death 1 (PD-1) πρωτεΐνη

Η PD-1 πρωτεΐνη είναι ένας υποδοχέας της ανοσολογικής σηματοδότησης εκφράζεται στα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα. Η σύνδεση της PD-1 στους προσδέτες της (ligands) PD-L1, PD-L2, στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, καταστέλλει την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα ανοσολογική ανοχή.

Η PD-1 δεν εκφράζεται μόνο σε ανοσολογικά κύτταρα, αλλά και σε καρκινικά κύτταρα. Έτσι, η έκφραση των προσδετών της PD-1 στο μικροπεριβάλλον όγκου προστατεύει τους καρκίνους από την καταστροφή μέσω ανοσολογικών μηχανισμών. Έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση της PD-1 και των PD-L1, PD-L2, σε βιοψίες από 33 δερματικά ΑΚΚ σε σχέση με το υγιές δέρμα, υποδηλώνοντας την εμπλοκή του μονοπατιού της PD-1 στο ΑΚΚ.<sup>47</sup> Η έκφραση PD-L1, PD-L2 στα CD11+ δενδριτικά κύτταρα υποδηλώνει τη συμμετοχή των δενδριτικών κυττάρων στην επαγωγή της Τ-κυτταρικής ανεργίας και της ανοσοκαταστολής που υπάρχει στο μικροπεριβάλλον του ΑΚΚ.<sup>47</sup> Επίσης, έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση των PD-L1, L2 στο μεταστατικό ΒΚΚ.<sup>48</sup>

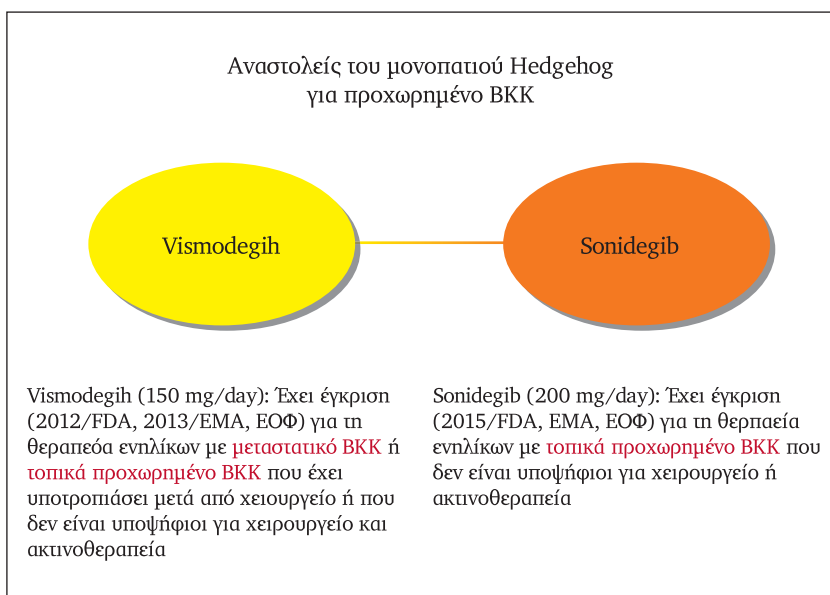
## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΒΚΚ ΚΑΙ ΑΚΚ

Τα παραπάνω παθοφυσιολογικά μονοπάτια αποτελούν ενδιαφέροντες θεραπευτικούς στόχους

για την αντιμετώπιση των ΒΚΚ και ΑΚΚ (Πίνακας 2).

Η θεραπευτική δράση των αναστολεών του μονοπατικού σηματοδότησης Hedgehog (hedgehog pathway inhibitors, HPI), βασίζεται στον κεντρικό ρόλο του SMO και της στενής αλληλεπίδρασής του με το PATCH1 στο ΒΚΚ. Οι HPI είναι στοχευμένοι θεραπευτικοί παράγοντες, πρόκειται για αναστολείς του SMO και περιλαμβάνουν το vismodegib και το sonidegib. Το vismodegib 150 mg/day έχει έγκριση για το τοπικά προχωρημένο ΒΚΚ που δεν επιδέχεται χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία και το μεταστατικό ΒΚΚ, και το sonidegib 200 mg/day έχει έγκριση για το τοπικά προχωρημένο ΒΚΚ που δεν επιδέχεται χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία (Εικόνα 3).<sup>9,10</sup> Η θεραπεία με vismodegib οδηγεί σε απάντηση στο 43% για το τοπικά προχωρημένο ΒΚΚ και σε 30% για το μεταστατικό ΒΚΚ, και η θεραπεία με sonidegib οδηγεί σε απάντηση στο 44% για το τοπικά προχωρημένο ΒΚΚ.<sup>49</sup> Η θεραπεία με HPI σχετίζεται με την εμφάνιση μυϊκών κραμπών, αλωπεκίας, δυσγευσίας ή αγευσίας- οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες οφείλονται στην αναστολή του μονοπατιού σηματοδότησης Hedgehog στους αντίστοιχους ιστούς των μυών, στους τριχικούς θυλάκους και στις θηλές της γλώσσας.<sup>9-11</sup>

Η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης έχει εφαρμοστεί για τη θεραπεία των επιθηλιακών καρκίνων. Η ιμικουιμόδη είναι ένας τοπικός ανοσοτροποποιητής που έχει ένδειξη για την τοπική θεραπεία του επιφανειακά επεκτεινόμενου ΒΚΚ.<sup>7</sup> Η ανοσοθεραπεία με αναστολείς της PD-1 για το αν-



**Εικόνα 3** – Οι αναστολείς του μονοπατιού σηματοδότησης Hedgehog που είναι εγκεκριμένοι στην Ελλάδα.

εγχείρητο τοπικά προχωρημένο ΑΚΚ, βασίζεται στην ανάδειξη της συμμετοχής του μονοπατιού της PD-1 στο ΑΚΚ.<sup>47</sup> Η αναστολή της PD-1 με μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να αποκαταστήσει την ικανότητα των T infiltrating κυττάρων να καταστρέψουν τον όγκο.<sup>47</sup> Το pembrolizumab 2 mg/kg ανά 3 εβδομάδες και το nivolumab 3 mg/kg ανά 2 εβδομάδες έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών με δερματικό τοπικά προχωρημένο ΑΚΚ<sup>47,50-53</sup> με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και απάντηση του όγκου. Αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για τη θεραπεία του ΒΚΚ σε μεμονωμένους ασθενείς. Η θεραπεία με nivolumab σε 1 ασθενή με μεταστατικό ΒΚΚ οδήγησε σε σχεδόν πλήρη απάντηση στους 4 μήνες θεραπείας<sup>48</sup>, ενώ η θεραπεία με pembrolizumab σε 1 ασθενή με μεταστατικό ΒΚΚ διεκόπη μετά από 4 κύκλους, λόγω εμφάνισης πνευμονικών βλαβών και λεμφαδένων των πυλών των πνευμόνων και του μεσοθωρακίου, πιθανώς στα πλαίσια αντίδρασης τύπου σαρκοείδωσης.<sup>51</sup>

Οι αναστολείς EGFR, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα cetuximab, panitumumab, και οι μικρομοριακοί αναστολείς κινάσης erlotinib, gefitinib, dasatinib, έχουν έγκριση για τη θεραπεία του προχωρημένου και μεταστατικού ΑΚΚ κεφαλής/τραχήλου.<sup>54</sup> Το cetuximab είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του EGFR που εμποδίζει τη σύνδεση του EFGR στον υποδοχέα του, με αποτέλεσμα την αναστολή της αύξησης του όγκου και των μεταστάσεων.<sup>7</sup> Το cetuximab έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με δερματικό ΑΚΚ σε κλινικές μελέτες,<sup>55</sup> ενώ χρησιμοποιήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (c-platinum) και φλουουρακίλη σε πρόσφατη μελέτη 34 ασθενών με ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο δερματικό ΑΚΚ.<sup>56</sup> Πρόσφατη μελέτη ενδοφλέβιας θεραπείας με cetuximab για ανεγχείρητο δερματικό ΑΚΚ σε 31 ασθενείς, ανέφερε έλεγχο της νόσου (πλήρη ή μερική απάντηση, ή σταθερή νόσο) σε 67,8% με καλό προφίλ ασφάλειας ακόμη και για τους ηλικιωμένους ασθενείς.<sup>57</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μελέτες με άλλους αναστολείς του EGFR για προχωρημένα ΑΚΚ, όπως το erlotinib, gefitinib, και panitumumab. Αν και οι παράγοντες αυτοί δεν έχουν έγκριση για δερματικά ΑΚΚ, αποτελούν ωστόσο μία εκτός ένδειξη προσέγγιση σε ανεγχείρητα ή μεταστατικά ΑΚΚ.

Για τους ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, προτείνεται η επιλογή ανοσοκατασταλτικής αγωγής με αναστολέα mTOR (mammalian tar-

get of rapamycin), όπως το sirolimus (rapamycin) ή everolimus, η οποία σχετίζεται με 60% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δερματικού καρκίνου σε σχέση με τους αναστολείς καλσινευρίνης όπως η κυκλοσπορίνη. Το everolimus δεν προκαλεί αναστολή του συστήματος NER.<sup>39</sup>

## ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Οι γενετικές μεταλλάξεις που απαντώνται στο μελάνωμα αφορούν σημαντικά μονοπάτια σηματοδότησης με αποτέλεσμα να επηρεάζουν σημαντικά τις βιολογικές διαδικασίες των μελανοκυττάρων. Σε αυτές συμπεριλαμβάνεται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός (*BRAF*, *NRAS* και *NF1*), ο κυτταρικός μεταβολισμός και ανάπτυξη (*PTEN* και *KIT*), η κυτταρική διαφοροποίηση (*AT-rich interaction domain 2*, *ARID2*), η απόπτωση (*TP53*), ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου (*CDKN2A* και κατ'επέκταση το *p16INK4A* και *p14ARF*) και η κυτταρική γήρανση (*TERT*).<sup>58-60</sup> (Πίνακας 4). Ο τρόπος που περιγράφονται οι μεταγωγικοί οδοί του μελανώματος στο κείμενο αυτό είναι εξαιρετικά αδρός. Στην πραγματικότητα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του μελανώματος παίζουν εκατοντάδες διαφορετικά γονίδια και πολυμορφισμοί αλληλόμορφων. Μια σύντομη περίληψη μπορεί να ανευρεθεί στον πίνακα 4 και στην εικόνα 4. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι αυτές οι οδοί πολλές φορές ενεργοποιούνται παράλληλα και αλληλεπιδρούν με ιδιαίτερο και ποικίλο τρόπο μεταξύ τους. Αυτή η ικανότητα τους δύναται να επηρεάζει με απροσδόκητο τρόπο τις αποκρίσεις σε στοχευμένες θεραπείες, την εμφάνιση αντίστασης σε αυτές και γενικότερα την συνολική επιβίωση των ασθενών.

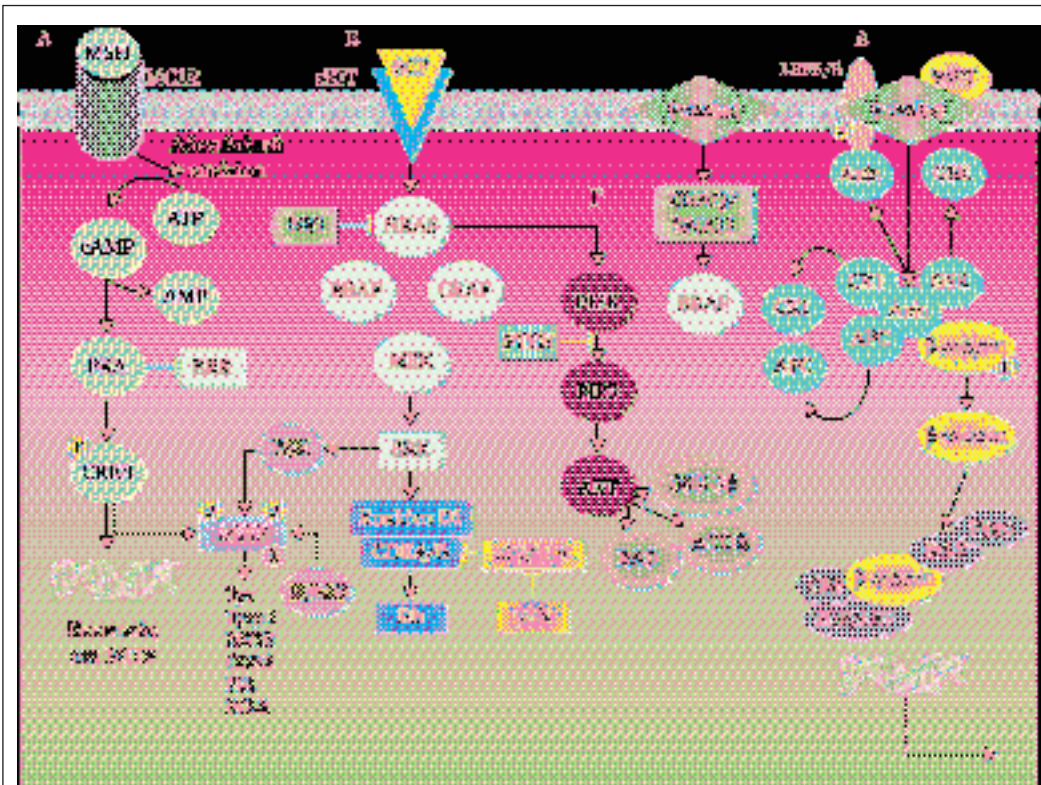
### Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK)

Η οδός MAPK παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής ανάπτυξης και μετανάστευσης. Στο μονοπάτι αυτό, αυξητικοί παράγοντες (mitogens) και υποδοχείς των τυροσινικών κινάσεων (RTKs), όπως ο υποδοχέας KIT, αλληλεπιδρούν με τέτοιο τρόπο ώστε να επηρεάζουν την δραστηριότητα διαφόρων παραγόντων μεταγραφής και την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων στον κυτταρικό πυρήνα.<sup>61</sup> Αφού οι RTKs συνδεθούν με τους συνδέτες τους, δημιουρ-

Πίνακας 4	Περίληψη των πιο σημαντικών οδών μεταγωγής στο μελάνωμα, των μεταλλάξεων που απαντώνται και των πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων					
	Μεταγωγική οδός	Μέρη των οδών με μεταλλάξεις	Είδος μετάλλαξης	Είδος μελανώματος	Συχνότητα	Θεραπευτική προσέγγιση
Υποδοχείς που συζεύγνυνται με τυροσινικές κινάσες (RTKs)	KIT		Μετάλλαξη/ Ενίσχυση	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type)	1% συνολικά, 10% μελανώματα άκρων	Sunitinib, Nilotinib, imatinib
		EGFR	Ενεργοποίηση			
		MET	Ενεργοποίηση, υψηλά επίπεδα συνδετών	Σε όλους	Μη καθορισμένο	Cabozantinib?
		ERBB4	Μετάλλαξη	Σε όλους τους τύπους	15-20%	Lapatinib, PI3Ki
		FGFR	Ενεργοποίηση, υψηλά επίπεδα συνδετών			
Μόρια προσαρμογής ιντεγκρίνης/οδός σηματοδότησης ECM	NEDD9/HEF		Ενίσχυση	Πιθανώς σε όλους τους τύπους	50-60%	
RAS/RAF/ MEK/ERK (MAPK)	NRAS		Μετάλλαξη	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF (wild type)	20-25%	MEKi, CDKi
		BRAF	Μετάλλαξη	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις NRAS (wild type)	50-60%	BRAF <sub>i</sub> , MEKi, AKT <sub>i</sub>
		MEK1	Μετάλλαξη			
		MAP2K1 & MAP2K2	Μετάλλαξη	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type) και σε όγκους με μεταλλαγμένο BRAF	5%	ERKi
RAS/PI3K/PTEN/ AKT/mTOR	PIK3CA		Μετάλλαξη			
		TACC	Μη καθορισμένη	Μεταλλαγμένο BRAF & NRAS	5%	PI3Ki
		PTEN	Μετάλλαξη	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type) και σπανιότερα σε όγκους με μεταλλαγμένο NRAS	40-60%	PI3Ki
		AKT1, AKT2	Σπάνιες μεταλλάξεις			
		AKT3	Ενίσχυση	Σε όλους τους τύπους	25%	MEKi, PI3Ki, mTOR <sub>i</sub>
NF1 (μεταγωγικές οδοί PI3K + MAPK)	NF1		Μετάλλαξη	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type)	4% συνολικά, 25% σε άγριου τύπου BRAF & NRAS	MEKi, PI3Ki, mTOR <sub>i</sub>

Πίνακας 4	Περίληψη των πιο σημαντικών οδών μεταγωγής στο μελάνωμα, των μεταλλάξεων που απαντώνται και των πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων (Συνέχεια)					
	Μεταγωγική οδός	Μέρη των οδών με μεταλλάξεις	Είδος μετάλλαξης	Είδος μελανώματος	Συχνότητα	Θεραπευτική προσέγγιση
	RHO/RAC/ άλλες MAPKs	RAC	Μετάλλαξη	Μεταλλαγμένο BRAF & NRAS	9% των πλαιο-εκτεθειμένων	
		MAP3K5 & MAP3K9	Μετάλλαξη	Σε όλους τους τύπους	85% & 67%	MEKi, ERKi
		PREX	Μετάλλαξη	Μεταλλαγμένο BRAF & NRAS	14%	
Υποδοχείς glutamate	GRIN2A	Μετάλλαξη	Μη καθορισμένο	25%		
	GRM3	Μετάλλαξη	Μη καθορισμένο	13-18%		
Πρωτεΐνες G εκτός του RAS, Μόρια τελεστής του MAPK	GNAQ	Μετάλλαξη	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type)	1% Συνολικά	MEKi, PI3Ki	
	GNA11	Μετάλλαξη				
Απόπτωση	BCL2A1	Ενίσχυση	Σε όλους τους τύπους	30%	Μιμιπτές του BH3	
WNT/β-catenin	CTNNB1	Μετάλλαξη				
CDK	CDK4	Μετάλλαξη/ Ενίσχυση	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type)	3%	Επιλεκτικός CDKi	
	CCND1	Ενίσχυση	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type)	11%	CDKi	
P53	P14ARF (CDKN2A)	Μετάλλαξη/ απάλειψη	Μεταλλαγμένο BRAF & NRAS ή ενισχυμένο KIT	30-40%	CDKi	
	MDM4	Ενίσχυση	Σε όλους τους τύπους	65%	p53-MDM4i	
RB1	P116INK4A (CDKN2A)	Μετάλλαξη/ απάλειψη	Μεταλλαγμένο BRAF & NRAS ή ενισχυμένο KIT	30-40%	CDKi	
MITF μεταγραφική διαδικασία	MITF	Μετάλλαξη/ Ενίσχυση	Σε όλους τους τύπους	20%	HDCAi	
MYC μεταγραφική διαδικασία	MYC	Ενίσχυση/ Υπερέκφραση	Σε όλους τους τύπους	20-40%	mTORi	
ETV1 μεταγραφική διαδικασία	ETV1	Ενίσχυση	Σε όλους τους τύπους	15%		
TERT	Περιοχή εκκινητή (υπομονάδα καταλύτη)	Μετάλλαξη	Μη καθορισμένο	70-80% συνολικά, 33% των πρωτοπαθών, 85% μεταστάσεων	Αναστολείς TERT (προκλι-νικές μελέτες)	
BRCA1, επισκευή DNA	BAP1	Μεταλλάξη/ Απενεργοποίηση	Μελανώματα χωρίς μεταλλάξεις BRAF & NRAS (wild type)	1% συνολικά		

\*Προσαρμοσμένο από τους Shtivelman E, et al. Oncotarget. 2014 Apr; 5(7): 1701-1752.



**Εικόνα 4** – Σχηματική απεικόνιση των βασικών οδών στην παθογένεια του μελανώματος. **A:** Μεταγωγική οδός του MC1R/ MITF, **B:** Μεταγωγική οδός του RAS/RAF/MEK/ERK, **Γ:** Μεταγωγική οδός του RAS/ PI3K/PTEN/ AKT/mTOR και **Δ:** Μεταγωγική οδός του WNT/β-catenin.

γούν διμερή και ενεργοποιούνται μέσω της αυτοφωσφορυλίωσης διαφόρων ενδοκυττάρων υπολειμμάτων τυροσίνης.<sup>61</sup> Πιο συγκεκριμένα, η φωσφορυλίωση των ενδοκυττάρων υπολειμμάτων τυροσίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία σημείων δέσμευσης για πρωτεΐνες συναρμογής όπως π.χ. οι GRB2 και SOS.<sup>61</sup> Αυτό το γεγονός επάγει την δημιουργία ενός σηματοδοτικού καταρράκτη, του οποίου βασικά στοιχεία είναι η λειτουργία του NRAS ως GTPase και των BRAF, MEK και ERK ως κινάσες.<sup>61</sup> Το ERK, μετά τη φωσφορυλίωση του, ενεργοποιεί την πυρηνική κυκλίνη (cyclin) D1 με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός συμπλέγματος μεταξύ της κυκλίνης D1 και των εξαρτώμενων από την κυκλίνη κινάσων 4 και 6 (cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6), το οποίο με τη σειρά του φωσφορυλιώνει την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (Rb).<sup>62</sup> Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην απελευθέρωση του E2F από το σύμπλεγμα Rb-E2F.<sup>62</sup> Το E2F ανήκει σε μια οικογένεια παραγόντων μεταγραφής η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Το p16, ένας σημαντικός ογκοκατασταλτικός παράγοντας, κωδικοποιείται από το γονίδιο *CDKN2A*. Το p16 συνδέεται με τις CDK4/6 αποτρέποντας τη δημιουργία του συμπλέγματος cyclin D1-CDK4/6 με αποτέλεσμα

την αναστολή της ενεργοποίησης της Rb και την απελευθέρωση του E2F.<sup>61,62</sup>

Η σημασία της οδού MAPK στη παθογένεια του μελανώματος αναδεικνύεται από την συχνότητα των μεταλλάξεων που ανευρίσκονται σε γονίδια που κωδικοποιούν τους βασικούς συντελεστές της. Για παράδειγμα, το 30% με 40% των μελανωμάτων των άκρων, των βλεννογόνων αλλά και των μελανωμάτων σε βαριά ηλιοεκτεθειμένο δέρμα φέρουν μεταλλάξεις ενεργοποίησης ή copy number amplifications στο *KIT*.<sup>63</sup> Ταυτόχρονα, μεταλλάξεις στα γονίδια *NRAS* και *BRAF* απαντώνται στο 15–30% και 50–70% των μελανωμάτων, αντίστοιχα.<sup>64-67</sup> Η πιο συχνά απαντούμενη μετάλλαξη του *RAS* αφορά το *NRAS* (15–30%) και είναι συνήθως μετάλλαξη αντικατάστασης βάσης (αντικατάσταση της γλουταμίνης στη θέση 61 από αργινίνη ή λυσίνη, Q61K, Q61R).<sup>68</sup> Ενδιαφέρον είναι ότι σε περιπτώσεις μεταλλάξεων του *NRAS* ενεργοποιείται το CRAF αντί του BRAF επηρεάζοντας την καθοδική λειτουργία του μονοπατιού. Το γεγονός αυτό φαίνεται να έχει και κλινική σημασία, καθώς τα μελανώματα αυτά είναι πιο ανθεκτικά σε θεραπεία με αναστολείς του MEK.<sup>69</sup> Σε ειδικούς τύπους μελανωμάτων, όπως το σπιτσοειδές μελάνωμα, μπορούν να παρατηρηθούν και μεταλλάξεις του *HRAS*.<sup>70</sup>

## Μεταλλάξεις BRAF

Οι μεταλλάξεις του *BRAF* (κινάση σερίνης/θρεονίνης) θεωρούνται πολύ πιο συχνές στο κακόηθες μελάνωμα συγκριτικά με τις μεταλλάξεις του *HRAS*. Πιο συγκεκριμένα στο 90-95% των περιπτώσεων όπου υπάρχει μετάλλαξη του *BRAF*, ανευρίσκεται η μετάπτωση T1796→A, η οποία οδηγεί σε αλλαγή του V600E στο εξόνιο 15.<sup>70</sup> Η μετάλλαξη αυτή επιτρέπει στο *BRAF* να είναι εξαιρετικά ενεργό, ανεξάρτητα από την κατάσταση του *RAS* ή άλλων ογκοκατασταλτικών σημάτων.<sup>66</sup> Σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί και μετάλλαξη στο *BRAF*<sup>V600K</sup> (1-2%).<sup>69</sup> Οι μεταλλάξεις στο *BRAF* και το *NRAS* δεν μπορούν να συνυπάρχουν, αν και έχουν αναφερθεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις.<sup>66-71</sup> Το μεταλλαγμένο *BRAF* με ογκογενετική δράση μπορεί να δημιουργήσει «αθάνατα» μελανοκύτταρα αλλά και να επάγει την αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού τους.<sup>72</sup>

Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι οι μεταλλάξεις του *RAS* ή του *BRAF* δεν επαρκούν για να προκαλέσουν κακοήθη εξαλλαγή από μόνες τους. Αυτό καταφαίνεται από το γεγονός ότι το 81% των συγγενών μελανοκυτταρικών σπύλων φέρουν επίσης μεταλλάξεις του *RAS*Q61K/R, ενώ έως και το 82% των επίκτητων σπύλων φέρουν μεταλλάξεις του *BRAF*<sup>V600E</sup>.<sup>73</sup> Υπό φυσιολογικές συνθήκες η έκφραση ογκογενετικών μεταλλάξεων στο *NRAS* ή το *BRAF* οδηγεί στην ενεργοποίηση των διαδικασιών κυτταρικής γήρανσης και απόπτωσης που διατηρούν υπό αυστηρό έλεγχο τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>74,75</sup> Πρόσφατες μελέτες σε μύες έδειξαν ότι η ανάπτυξη του μελανώματος ευνοείται αισθητά όταν υπάρχει απουσία έκφρασης του p16INK4a,<sup>76</sup> του PTEN,<sup>77</sup> και της β-κατενίνης.<sup>78</sup> Αντίστοιχα, στη παθογένεια του μελανώματος στους ανθρώπους σημαντικό ρόλο παίζει η συνύπαρξη διαφόρων γενετικών και επιγενετικών αλλοιώσεων ενώ συχνά απαιτείται και η συνέργεια κατάλληλων περιβαλλοντικών συνθηκών.<sup>79</sup>

## Το ομόλογο της φωσφατάσης και τενσίνης (PTEN)

Το *PTEN* είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο το οποίο ανευρίσκεται σε απενεργοποιημένη μορφή στο 25% με 30% των μελανωμάτων. Οι μεταλλάξεις που παρατηρούνται συνήθως είναι απώλειες αλληλίων (allele losses) και απαλείψεις (focal deletions).<sup>58,80</sup> Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του *PTEN* είναι η απώλεια του ZEB2, ενός ανταγωνιστικού ενδογενούς RNA (ceRNA)<sup>81</sup> αλ-

λά και ανωμαλίες του *MAGI2*, μιας πρωτεΐνης που συνδέεται και σταθεροποιεί το *PTEN*.<sup>82</sup>

Οι ανωμαλίες του *PTEN* συχνά ανευρίσκονται ταυτόχρονα με μεταλλάξεις του *BRAF*<sup>V600E</sup>.<sup>77</sup> Σε πειραματικά μοντέλα με μύες ο συνδυασμός αυτός έχει φανεί να ασκεί ανασταλτική επιρροή στην επαγόμενη από ογκοκατασταλτικά γονίδια κυτταρική γήρανση, ενεργοποιώντας τη μεταγωγική οδό του PI3K.<sup>77</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανωμαλίες του *PTEN* δεν συνυπάρχουν σχεδόν ποτέ με μεταλλάξεις του *NRAS*. Ο λόγος για αυτό ενδεχομένως να είναι ότι το *NRAS* είναι ικανό να ενεργοποιήσει την οδό του PI3K ανεξαρτήτως από την κατάσταση του *PTEN*.<sup>77</sup>

## Η οδός μεταγωγής σήματος του PI3K/AKT/MTOR

Οι κινάσες του phosphoinositide 3 (PI3Ks) αποτελούν ένζυμα που σχετίζονται με την ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και επιβίωσης. Εν γένει, οι PI3Ks ενεργοποιούνται από τις RTKs, ενώ σκοπός τους είναι να φωσφορυλιώνουν την PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate), μετατρέποντας την σε PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate). Στη συνέχεια, η PIP3 δρα ως διαβιβαστής σήματος με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της AKT μέσω φωσφορυλίωσης.<sup>83</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι με την αποφωσφορυλίωση της PIP3 στην αρχική της μορφή, τη PIP2, η ενεργοποίηση της AKT δύναται να ανασταλεί με την επίδραση του *PTEN*.<sup>84</sup> Η ισομορφή της AKT που απαντάται στο μελάνωμα είναι η AKT3, η οποία βρίσκεται ενεργοποιημένη στο 60% των σποραδικών μελανωμάτων. Σε γενικές γραμμές οι μεταλλάξεις που οδηγούν στην ενεργοποίηση της AKT3 είναι είτε μεταλλάξεις ενίσχυσης (35%) ή μεταλλάξεις απενεργοποίησης του *PTEN* (40%-60%). Όπως προαναφέρθηκε, οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη λειτουργία που *PTEN* έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την οδό της PI3K/AKT/MTOR.<sup>85-87</sup>

Η ενεργοποιημένη μορφή της AKT αναστέλλει την κυτταρική απόπτωση μέσω φωσφορυλίωσης του BAD. Η δράση αυτή οδηγεί στην απώλεια της προαποπτωτικής ικανότητας του BAD, ενισχύει την κυτταρική επιβίωση μέσω αύξησης της μεταγραφής σχετικών γονιδίων και επιταχύνει τη κυτταρική ανάπτυξη μέσω της μεταγωγικής οδού της mTOR.<sup>88</sup> Η mTOR είναι μια πρωτεϊνική κινάση της σερίνης και της θρεονίνης η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της μεταγραφής, της σύνθεσης πρωτεϊνών, της βιογένεσης των ριβοσωματίων καθώς και του

κυτταρικού μεταβολισμού και απόπτωσης.<sup>89</sup> Μεταλλάξεις της mTOR απαντώνται στο 3,61% με 7,19% των δερματικών μελανωμάτων.<sup>89</sup>

Η μεταγωγική οδός της PI3K παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια ενός σημαντικού ποσοστού μελανωμάτων και ενεργοποιείται μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Μερικοί από αυτούς συμπεριλαμβάνουν μεταλλάξεις απενεργοποίησης του *PTEN* (μεθυλώσεις του εκκινητή, μεταλλάξεις απάλειψης κ.τ.λ.),<sup>90</sup> μεταλλάξεις ενεργοποίησης του *NRAS*,<sup>75</sup> ή (όπως προαναφέρθηκε) υπερέκφραση του *AKT*.<sup>90</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι η απευθείας ενεργοποίηση της οδού PI3K (μέσω μεταλλάξεων ενεργοποίησης των γονιδίων που κωδικοποιούν την PI3K) απαντώνται εξαιρετικά σπάνια και ανευρίσκεται σε λιγότερο από το 5% των μελανωμάτων.<sup>91</sup>

### Η μεταγωγική οδός της Wnt/β-Catenin

Οι πρωτεΐνες WNT είναι γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες παίζουν σημαντικότερο ρόλο σε διαδικασίες σχετικές με την κυτταρική ομοιοστάση, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής απόπτωσης.<sup>92</sup> Πιο συγκεκριμένα, η οδός της Wnt είναι εξαιρετικής σημασίας στην επαγωγή του ρόλου της νευρικής ακρολοφίας και της διαφοροποίησης των μελανοκυττάρων. Η μεταγωγική οδός της Wnt έχει (τουλάχιστον) 3 βασικά παρακλάδια. Το παρακλάδι της Wnt/β-catenin (το «ορθό» ή «canonical» παρακλάδι), το οποίο ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση και τα «μη ορθά» ή «non-canonical» παρακλάδια Wnt/Ca<sup>2+</sup> και planar cell polarity (PCP) τα οποία σχετίζονται με την οργάνωση της δομής του κυτταρικού σκελετού και την κυτταρική κινητικότητα. Η Wnt1 και η Wnt3a είναι συνδέτες που αφορούν το πρώτο παρακλάδι, ενώ η Wnt5a δρα ενεργοποιώντας το παρακλάδι της Wnt/Ca<sup>2+</sup>.<sup>73</sup>

Στην οδό της Wnt/β-catenin, η σύνδεση των πρωτεϊνών της Wnt στους αντιστοιχούς υποδοχείς τους, ένα σύμπλεγμα του Frizzled (Fz) με τον συν-υποδοχέα LRP, αυξάνει τα αποθέματα της κυτταροπλασματικής β-catenin με το να αναστέλλει την φωσφορύλιωση της από ένα «σύμπλεγμα καταστροφής», το οποίο συμπεριλαμβάνει την πρωτεΐνη του αδενωμάτωσης πολύποδα (APC), και τη καταστροφή της.<sup>73</sup> Εν συνεχεία, η β-catenin μετατοπίζεται προς τον κυτταρικό πυρήνα και ενεργοποιεί διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες της οικογένειας TCF/LEF με αποτέλεσμα την μεταγραφή γονιδίων όπως η *cyclin D1*, το *c-MYC*, το *MITF*, και το *BRN2*, ενισχύοντας

την κυτταρική ανάπτυξη.<sup>93-96</sup> Η οδός αυτή είναι ενεργοποιημένη σε περισσότερα από το 30% των μελανωμάτων ενώ στο 3% από αυτά παρατηρούνται και μεταλλάξεις της β-catenin.<sup>97</sup>

Πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία της β-catenin στον κυτταρικό πυρήνα δεν είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει την εμφάνιση ενός μελανώματος.<sup>78,98</sup> Σε πειραματικά μοντέλα με μύες έχει φανεί ότι απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ταυτόχρονη καταστολή της δράσης του p16INK4a (επαγόμενη από την β-catenin), με αποτέλεσμα την άρση της ασφαλιστικής δικλίδας της κυτταρικής γήρανσης η οποία αποτρέπει τη δημιουργία αθάνατων κυττάρων. Επίσης, έχει φανεί ότι η παρουσία ενεργής β-catenin αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος σε μύες που φέρουν μεταλλάξεις του *NRAS<sup>Q61K</sup>* ή του *BRAF<sup>V600E</sup>*.<sup>98</sup> Ταυτόχρονα, η έκφραση αρνητικών ρυθμιστικών παραγόντων της οδού, όπως ο Dickkopf-1, 2, 3 (Dkk-1,2, 3) και ο Wnt inhibitory factor-1 (WIF-1) είναι εξαιρετικά μειωμένη στα μελανοκύτταρα.<sup>99,100</sup>

Παρόλα αυτά, ο ρόλος της οδού της Wnt/β στην εμφάνιση του μελανώματος θεωρείται εξαιρετικά περιπλοκός. Για παράδειγμα, πρόσδος της μεταστατικής νόσου έχει φανεί να σχετίζεται με απώλεια της πυρηνικής β-catenin ενώ, αντιθέτως, η συγκέντρωση της στους πυρήνες μελανοκυττάρων τόσο από πρωτοπαθείς όσο και από μεταστατικούς όγκους, έχει φανεί να συνδέεται με καλύτερες εκβάσεις ασθενών.<sup>101</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μετα-ανάλυση που, εξετάζοντας την έκφραση διαφόρων γονιδίων στο μελάνωμα, έδειξε ότι η ενεργοποίηση της οδού της Wnt ενώ σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού δεν σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα μετάστασης.<sup>102</sup>

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΜ

Η οδός MAPK αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους θεραπευτικούς στόχους στην θεραπεία του μελανώματος. Στο παρελθόν, η αναστολή του RAS,<sup>103</sup> του BRAF,<sup>104-106</sup> και του MEK φάνηκε να σταματά την ανάπτυξη κυττάρων μελανώματος τόσο σε in vitro όσο και σε in vivo πειραματικά μοντέλα.

Μέχρι στιγμής, το BRAF και το MEK παραμένουν οι πιο ελκυστικοί θεραπευτικοί στόχοι από την οδό μεταγωγής MAPK με διάφορες θεραπείες να είναι ήδη διαθέσιμες στην αγορά. Οι αναστολείς του RAF μπορούν να ανήκουν σε δύο βασικές κατηγορίες:

τύπου I (οι οποίοι αναστέλλουν την ενεργή κίνηση RAF) και τύπου II (οι οποίοι αναστέλλουν την ανενεργή κίνηση RAF). Οι τύπου II αναστολείς (π.χ. sorafenib) δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην θεραπεία όγκων με μεταλλάξεις στο *BRAF<sup>V600E</sup>*, όπως το μελάνωμα.<sup>107,108</sup> Αντιθέτως οι αναστολείς τύπου I vemurafenib και dabrafenib, φαίνεται να έχουν εξαιρετική αποτελεσματικότητα στην θεραπεία του μελανώματος. Επίσης, αυτή τη στιγμή υπάρχει και ένας ακόμη αναστολέας του BRAF, το encorafenib, το οποίο βρίσκεται σε στάδιο μελετών φάσης III.<sup>109</sup> Στοιχεία από μελέτες φάσης I, II και III που συμπεριέλαβαν ασθενείς με όγκους θετικούς στη μετάλλαξη *BRAF<sup>V600E</sup>* και μελάνωμα σταδίου IV ανέφεραν ανταποκρίσεις καλύτερες από 50%, βάσει των κριτηρίων RECIST, με το 80% των ασθενών να παρουσιάζουν έστω και μικρή ανταπόκριση, βελτιώνοντας έτσι το διάστημα ελεύθερο νόσου (PFS) και, σε ορισμένες περιπτώσεις, και την συνολική επιβίωση (OS).<sup>110-112</sup> Ενδεικτικά, στοιχεία από τη μελέτη BRIM-3, δείχνουν καθαρή υπεροχή του vemurafenib έναντι της θεραπείας εκλογής μέχρι εκείνη την εποχή, τη dacarbazine, με 48% των ασθενών να απαντούν στην πρώτη θεραπεία και μόλις 5% στη δεύτερη.<sup>111</sup> Η ανταπόκριση διήρκεσε κατά μέσο όρο 6,7 μήνες,<sup>111</sup> ενώ το OS στους 6 μήνες ήταν 84% για το vemurafenib και 64% για την dacarbazine.<sup>111</sup> Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρθηκαν και για το dabrafenib. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη BREAK-3, η οποία συμπεριέλαβε 250 ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IV, παρατηρήθηκε ανταπόκριση στο 52% των ασθενών υπό θεραπεία με dabrafenib έναντι 17% των ασθενών υπό θεραπεία με dacarbazine. Επιπλέον αναφέρθηκε πλήρης ανταπόκριση στο 3% των ασθενών, ενώ το διάμεσο PFS ήταν 5,1 μήνες και 2,7 μήνες για το dabrafenib και τη dacarbazine, αντίστοιχα.<sup>113</sup>

Εκτός από τους αναστολείς του *BRAF* υπάρχουν διαθέσιμοι και αναστολείς MEK. Δύο από αυτούς, το trametinib και το cobimetinib, χρησιμοποιούνται ήδη, κυρίως ως συνδυαστική θεραπεία με τους BRAF αναστολείς, ενώ σε στάδιο κλινικής μελέτης υπάρχει και ένας τρίτος, το MEK162 (Binimetinib). Το trametinib, έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε χρήση ως μονοθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη METRIC, όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του με εκείνη της dacarbazine ή του paclitaxel, το PFS που αναφέρθηκε για τους ασθενείς υπό trametinib και για τους ασθενείς που έλαβαν άλλες θεραπείες ήταν 4,8 μήνες και 1,5 μήνες, αντίστοιχα, με το OS για τους 6 μήνες να είναι 81% και

67%, αντίστοιχα.<sup>114</sup> Ακόμη καλύτερα αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε μελέτες όπου το trametinib χορηγήθηκε σε συνδυασμό με το dabrafenib. Για παράδειγμα, στη μελέτη COMBI-d, διάμεσο PFS ήταν 9,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνδυασμό έναντι 8,8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με dabrafenib.<sup>115</sup> Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρθηκαν και για τον άλλο διαθέσιμο αναστολέα MEK, το cobimetinib. Πιο συγκεκριμένα, αποτελέσματα από τη μελέτη coBRIM αναφέρουν ότι το διάμεσο PFS ήταν 12,3 μήνες για ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό vemurafenib και cobimetinib, έναντι 7,2 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με vemurafenib.<sup>109</sup> Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν αποτελέσματα της μελέτης NEMO, όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του binimetinib με εκείνη της dacarbazine στην θεραπεία μελανωμάτων θετικών για μετάλλαξη στο NRAS. Αναφέρθηκε ότι το διάμεσο PFS ήταν 2,8 μήνες για τους ασθενείς υπό θεραπεία με binimetinib και 1-5 μήνες για τους ασθενείς υπό θεραπεία dacarbazine.<sup>116</sup>

Άλλος ένας πιθανός θεραπευτικός στόχος στο μελάνωμα είναι και το c-KIT. Παλαιότερες μελέτες όπου είχαν χορηγηθεί αναστολείς του c-KIT, όπως π.χ. το Dasatinib, σε ασθενείς με μελάνωμα είχαν δείξει απογοητευτικά αποτελέσματα και πιθανά μεγάλη τοξικότητα των φαρμάκων αυτών.<sup>117</sup> Παρόλα αυτά ακόμη και σήμερα ανακοινώνονται μεμονωμένα περιστατικά ασθενών στους οποίους συγκεκριμένοι αναστολείς του KIT, όπως το Imatinib αλλά και το Dasatinib, φαίνεται να έχουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι προϋπόθεση ώστε οι ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία αυτή να ανταποκριθούν, είναι η συνύπαρξη πολύ συγκεκριμένων μεταλλάξεων του KIT. Για παράδειγμα οι ασθενείς που έλαβαν επιτυχώς το imatinib έφεραν τη μετάλλαξη *KIT<sup>K642E</sup>*,<sup>118</sup> ενώ εκείνοι που έλαβαν επιτυχώς το dasatinib έφεραν τη μετάλλαξη *KIT<sup>L576P</sup>*.<sup>119</sup> Από την άλλη πλευρά, η υπερέκφραση του *KIT* δεν έχει συσχετιστεί με καλύτερη ανταπόκριση στο imatinib.<sup>120</sup> Αντίστοιχα, σε μια μελέτη όπου αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του Sunitinib δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση στην έκφραση του *KIT* και το PFS ή την OS.<sup>121</sup> Τέλος, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι καλύτερα στη θεραπεία με imatinib ή nilotinib απαντούν ασθενείς με μεταλλάξεις του *KIT* στο εξόνιο 11 ή 13, ενώ καθόλου εκείνοι με συνυπάρχουσες μεταλλάξεις στο *NRAS*.<sup>122-124</sup>

Η οδός PI3K/AKT/MTOR αποτελεί μια από τις

σημαντικότερες οδούς μεταγωγής σήματος στην παθολογία του μελανώματος. Μέχρι στιγμής, διάφοροι αναστολείς που στοχεύουν τη συγκεκριμένη οδό έχουν δοκιμαστεί σε καρκίνους των εσωτερικών οργάνων.<sup>125,126</sup> Όσον αφορά το μελάνωμα, οι αναστολείς αυτοί έχουν θέση κυρίως σε μελανώματα με *BRAF* άγριου τύπου (wild-type) ή σε μελανώματα που έχουν αναπτύξει ανοχή σε στοχευμένες θεραπείες. Διάφορες κλινικές μελέτες οι οποίες διερευνούν την αποτελεσματικότητα της αναστολής του PI3K/AKT/mTOR σε μελανώματα που έχουν αναπτύξει αντίσταση στο vemurafenib ή το dabrafenib έχουν διεξαχθεί μέχρι στιγμής.<sup>127-129</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πολύ πρόσφατη μελέτη όπου η συγχορήγηση temsirolimus, ενός αναστολέα του mTOR, με την temozolomide φάνηκε να αναστέλλει την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών μελανώματος αλλά και να ενισχύει την κυτταρική απόπτωση. Πιο συγκεκριμένα, όταν το temsirolimus χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία η αποτελεσματικότητα του στην αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης κυμαινόταν από 16-47% ανάλογα από τη κυτταρική σειρά. Από την άλλη, ο συνδυασμός temsirolimus και temozolomide σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένη αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης (>50%) σε 2 από τις 3 κυτταρικές σειρές.<sup>130</sup> Καθώς φαίνεται ότι ενδεχομένως η χρήση αυτών των παραγόντων να είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς, έχουν αρχίσει να διεξάγονται διάφορες κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγείται συνδυαστική θεραπεία με αναστολείς της οδού PI3K/AKT/ mTOR και της οδού του MAPK. (NCT 1941927, NCT01902173, NCT01021748, NCT01519427, NCT01363232).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόοδος της μοριακής βιολογίας και της βιοτεχνολογίας επέτρεψε μέσα σε ένα σχετικά μικρό διάστημα την ανακάλυψη βασικών μοριακών μηχανισμών και στοχεύσιμων μορίων πάνω στην οποία βασίστηκε ο σχεδιασμός, η ανάπτυξη και η κλινική εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών έναντι κυρίως του μελανώματος και του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Παράγοντες που στοχεύουν τα μεταλλαγμένα γονίδια του *BRAF*, *MEK* και *c-KIT* έχουν επιφέρει μία δραστική αλλαγή στη θεραπευτική έκβαση του μεταστατικού μελανώματος αυξάνοντας σημαντικά την επιβίωση των ασθενών και το ελεύθερο νόσου ή υποτροπών διάστημα. Με παρόμοιο τρόπο, η μεταφραστική έρευνα συνετέλεσε στην κλινική χρήση των αναστολέων του hedgehog που πλέον αποτελούν μία αποτελεσματική προσέγγιση στα προχωρημένα

και «δύσκολα» στη θεραπεία ΒΚΚ. Στη περίπτωση των ΑΚΚ, οι αναστολείς του EGFR, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αποτελούν μία επιλέξιμη (αλλά εκτός ένδειξης) στοχευμένη θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένους ή μεταστατικούς όγκους, αν και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών από τη χρήση των παραγόντων αυτών – κυρίως φάσης II- είναι προς συζήτηση.

Σε κάθε περίπτωση, η ευρύτερη κλινική εφαρμογή των στοχευμένων θεραπειών στο καρκίνο του δέρματος και στο καρκίνο γενικότερα έχουν εξοπλίσει τη θεραπευτική μας φαρέτρα με σημαντικά «όπλα» έναντι των κακοθών όγκων και έχουν συμβάλει σημαντικά στη παράταση της επιβίωσης καθώς και στη βελτίωση της νοσηρότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι σημαντικές προκλήσεις που ανοίγονται μπροστά μας αφορούν την σωστή επιλογή των στοχευμένων θεραπειών για κάθε ασθενή και κάθε όγκο με βάση τις αρχές της εξατομικευμένης ιατρικής, τη μακροχρόνια διατήρηση της αποτελεσματικότητας των παραγόντων αυτών, το πρόβλημα της αντίστασης και ο βέλτιστος τρόπος συνδυασμού τους με άλλες αναδυόμενες αντινεοπλασματικές θεραπείες όπως η ανοσοθεραπεία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dessinioti et al. Basal cell carcinoma: What's new under the sun. *Photochem Photobiol* 2010;86:481-91.
2. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017; Feb 16. doi: 10.1111/bjd.15324. [Epub ahead of print]
3. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499(7457):214-8.
4. Shtivelman E, Davies MQ, Hwu P, et al. Pathways and therapeutic targets in melanoma. *Oncotarget* 2014; 5(7):1701-52.
5. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975-83.
6. Schmults CD, Karia PS, Carter JB et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013; 149:541-7.
7. Dessinioti C, Antoniou C, Stratigos AJ. New targeted approaches for the treatment and prevention of non melanoma skin cancer. *Exp Rev Dermatol* 2011; 6:625-34
8. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1991; 67:2030-2.
9. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-2179.

10. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:716-28.
11. Dessinioti C, Antoniou C, Stratigos AJ. From basal cell carcinoma morphogenesis to the alopecia induced by hedgehog inhibitors: connecting the dots. *Br J Dermatol* 2017; in press.
12. Grossman D, and Leffell DJ (1997) The molecular basis of nonmelanoma skin cancer. New understanding. *Arch Dermatol*. 133, 1263-70.
13. Ibrahim SF and Brown MD (2008) Tanning and cutaneous malignancy. *Dermatol Surg*. 34, 460-74.
14. Marrot L and Meunier JR (2008) Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol*. 58, 139-48.
15. Madan V, Hoban P, Strange RC, et al. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006; 154 (Suppl 1), 5-7.
16. Kooy AJ, Prens EP, Van Heukelum A, et al. Interferon-gamma-induced ICAM-1 and CD40 expression, complete lack of HLA-DR and CD80 (B7-1), and inconsistent HLA-ABC expression in basal cell carcinoma: a possible role for interleukin-10? *J Pathol*. 1999; 187:351-7.
17. Kripke M. Immunological effects of ultraviolet radiation. *J Dermatol*. 1991; 18:429-33.
18. Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, et al. Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2865-71.
19. Kunisada M, Sakumi K, Tominaga Y, et al. 8-Oxoguanine formation induced by chronic UVB exposure makes Ogg1 knockout mice susceptible to skin carcinogenesis. *Cancer Res*. 2005; 65:6006-10.
20. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nature reviews Cancer* 2016;16(6):345-58.
21. Whiteman DC. Testing the divergent pathway hypothesis for melanoma: recent findings and future challenges. *Expert review of anticancer therapy* 2010;10(5):615-8.
22. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual review of pathology* 2014;9:239-71.
23. Bonilla X, Parmentier L, Kin B et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2016;48:398-406.
24. De Grujil FR. Photocarcinogenesis: UVA vs UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002; 15: 316-20.
25. Figueras MTF. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31 (Suppl 2):5-7.
26. Young PR, Potten CS, Nikaido O et al. Human melanocytes and keratinocytes exposed to UVB or UVA in vivo show comparable levels of thymine dimers. *J Invest Dermatol*. 1998; 111:936-40.
27. Kielbassa C, Roza L and Epe B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* 1997; 18:811-6.
28. Mouret S, Baudouin C, Charveron M, et al. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *PNAS* 2006; 103:13765-70.
29. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinoma: Genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol*. 2002; 146 (Suppl 61), 17-19.
30. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:s129-32.
31. Ouhitit A, Nakazawa H, Armstrong BK, et al. UV radiation specific p53 mutation frequency in normal skin as a predictor of risk of basal cell carcinoma. *Natl Cancer Inst*. 1998; 90:523-31.
32. Zhang H, Ping XL, Lee PK, et al. HC (2001) Role of PTCH and
33. Demirkan NC, Colakoglu N and Duzcan E. Value of p53 protein in biological behavior of basal cell carcinoma and in normal epithelia adjacent to carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2000; 6:272-4.
34. Cui R, Widlund HR, Feige E, et al. Central role of the p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* 2007; 128:853-64.
35. Box NF, Duffy DL, Irving RE et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2001; 116:224-9.
36. Tagliabue E, Fargnoli MC, Gandini S et al. MC1R gene variants and non-melanoma skin cancer: a pooled-analysis from the M-SKIP project. *Br J Cancer* 2015; 113:354-63.
37. Dessinioti C, Sypsa V, Kypreou K, et al. A case-control study of MC1R variants in Greek patients with basal cell carcinoma: Increased risk independently of pigmentary characteristics. *Exp Dermatol* 2015;24:476-8.
38. Pasquali E, Garcia-Borron JC, Fargnoli MC et al. MC1R variants increased the risk of sporadic cutaneous melanoma in darker-pigmented Caucasians: a pooled-analysis from the M-SKIP project. *Int J Cancer* 2015; 136:618-31.
39. Kuschal C, Thoms KM, Schubert S et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol* 2012; 21:2-6.
40. Jensen AO, Svarke C, Farkas D et al. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2010;90:474-9.
41. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348:1681-91.
42. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:253-261.
43. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164-72.
44. Tilli CMLJ, Van Steensel MAM, Krekels GAM, Neumann HA and Ramaekers FC. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152:1108-24.

45. Fogarty CB, Conus NM, Chu J, McArthur G. Characterization of the expression and activation of the epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2007;156:92-8.
46. Dotto GP, Rustgi AK. Squamous cell cancers: a unified perspective on biology and genetics. *Cancer Cell* 2016; 29:622-37.
47. Stevenson ML, Wang CQ, Abikhair M et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2017;153:299-303.
48. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *MPI Genom Med* 2016;1: pii: 16037. Epub 2016 Oct 19.
49. Sekulic A, Von Hoff D. Hedgehog pathway inhibition. *Cell* 2016;164:831.
50. Chang ALS, Kim J, Luciano R et al. A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor. *JAMA Dermatol* 2016; 152:106-108.
51. Winkler JK, Schneiderbauer R, Bender C et al. Anti-programmed cell death-1 therapy in nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2017;176:498-502.
52. Degache E, Crochet J, Simon N et al. Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; May 30. doi: 10.1111/jdv.14371. [Epub ahead of print]
53. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, Daniels GA. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors (PD-1) of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in 5 cases. *Br J Dermatol* 2016;175:1382-6.
54. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51:1989-2007.
55. Maubec E, Peterow P, Scheer-Senyarich I et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011; 29:3419-26.
56. Reigneau M, Robert C, Routier E et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2015; 173:527-34.
57. Picard A, Pedeutour F, Peyrade F et al. Association of oncogenic mutations in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinomas treated with cetuximab. *JAMA Dermatol* 2017; 153:291-8.
58. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012;150(2):251-63.
59. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013; 339(6122):957-9.
60. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013; 339(6122):959-61.
61. McKay MM, Morrison DK. Integrating signals from RTKs to ERK/MAPK. *Oncogene* 2007;26(22):3113-21.
62. Giacinti C, Giordano A. RB and cell cycle progression. *Oncogene* 2006;25(38):5220-7.
63. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(26):4340-6.
64. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *The New England journal of medicine* 2005;353(20):2135-47.
65. Ball NJ, Yohn JJ, Morelli JG, et al. Ras mutations in human melanoma: a marker of malignant progression. *The Journal of investigative dermatology* 1994; 102(3): 285-90.
66. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
67. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007; 445 (7130):851-7.
68. Ellerhorst JA, Greene VR, Ekmekcioglu S, et al. Clinical correlates of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clinical cancer research an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011; 17(2):229-35.
69. Richtig G, Hoeller C, Kashofer K, et al. Beyond the BRAFV600E hotspot Biology and clinical implications of rare BRAF gene mutations in melanoma patients. *The British journal of dermatology* 2017.
70. van Dijk MC, Bernsen MR, Ruiter DJ. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. *The American journal of surgical pathology* 2005; 29(9):1145-51.
71. Jovanovic B, Egyhazi S, Eskandarpour M, et al. Coexisting NRAS and BRAF mutations in primary familial melanomas with specific CDKN2A germline alterations. *The Journal of investigative dermatology* 2010;130(2): 618-20.
72. Wellbrock C, Rana S, Paterson H, et al. Oncogenic BRAF regulates melanoma proliferation through the lineage specific factor MITF. *PloS one* 2008;3(7):e2734.
73. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. *Scientifica* 2013; 2013: 635203.
74. Denoyelle C, Abou-Rjaily G, Bezrookove V, et al. Anti-oncogenic role of the endoplasmic reticulum differentially activated by mutations in the MAPK pathway. *Nature cell biology* 2006;8(10):1053-63.
75. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAFV600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436(7051):720-4.
76. Ackermann J, Fruttschi M, Kaloulis K, et al. Metastasizing melanoma formation caused by expression of activated N-RasQ61K on an INK4a-deficient background. *Cancer research* 2005;65(10):4005-11.
77. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, et al. Braf(V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nature genetics* 2009;41(5):544-52.

78. Damsky WE, Curley DP, Santhanakrishnan M, et al. beta-catenin signaling controls metastasis in Braf-activated Pten-deficient melanomas. *Cancer cell* 2011;20(6):741-54.
79. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment cell & melanoma research* 2011;24(5):879-97.
80. Tsao H, Zhang X, Benoit E, et al. Identification of PTEN/MMAC1 alterations in uncultured melanomas and melanoma cell lines. *Oncogene* 1998;16(26):3397-402.
81. Karreth FA, Tay Y, Perna D, et al. In vivo identification of tumor-suppressive PTEN ceRNAs in an oncogenic BRAF-induced mouse model of melanoma. *Cell* 2011; 147(2): 382-95.
82. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 2012;485(7399):502-6.
83. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002;296(5573):1655-7.
84. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell* 2008;133(3):403-14.
85. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *The New England journal of medicine* 2004; 351(10): 998-1012.
86. Stahl JM, Cheung M, Sharma A, et al. Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer research* 2003;63(11):2881-90.
87. Stahl JM, Sharma A, Cheung M, et al. Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer research* 2004;64(19):7002-10.
88. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007;129(7):1261-74.
89. Kong Y, Si L, Li Y, et al. Analysis of mTOR Gene Aberrations in Melanoma Patients and Evaluation of Their Sensitivity to PI3K-AKT-mTOR Pathway Inhibitors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016; 22(4): 1018-27.
90. Madhunapantula SV, Robertson GP. The PTEN-AKT3 signaling cascade as a therapeutic target in melanoma. *Pigment cell & melanoma research* 2009;22(4):400-19.
91. Curtin JA, Stark MS, Pinkel D, et al. PI3-kinase subunits are infrequent somatic targets in melanoma. *The Journal of investigative dermatology* 2006;126(7):1660-3.
92. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annual review of cell and developmental biology* 2004;20:781-810.
93. Goodall J, Martinozzi S, Dexter TJ, et al. Brn-2 expression controls melanoma proliferation and is directly regulated by beta-catenin. *Molecular and cellular biology* 2004; 24(7):2915-22.
94. He TC, Sparks AB, Rago C, et al. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998; 281 (5382):1509-12.
95. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, et al. The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(10):5522-7.
96. Takeda K, Yasumoto K, Takada R, et al. Induction of melanocyte-specific microphthalmia-associated transcription factor by Wnt-3a. *The Journal of biological chemistry* 2000;275(19):14013-6.
97. Reifemberger J, Knobbe CB, Wolter M, et al. Molecular genetic analysis of malignant melanomas for aberrations of the WNT signaling pathway genes CTNNB1, APC, ICAT and BTRC. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2002;100(5):549-56.
98. Delmas V, Beermann F, Martinozzi S, et al. Beta-catenin induces immortalization of melanocytes by suppressing p16INK4a expression and cooperates with N-Ras in melanoma development. *Genes & development* 2007; 21(22):2923-35.
99. Haqq C, Nosrati M, Sudilovsky D, et al. The gene expression signatures of melanoma progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(17):6092-7.
100. Kuphal S, Lodermeier S, Bataille F, et al. Expression of Dickkopf genes is strongly reduced in malignant melanoma. *Oncogene* 2006;25(36):5027-36.
101. Chien AJ, Moore EC, Lonsdorf AS, et al. Activated Wnt/beta-catenin signaling in melanoma is associated with decreased proliferation in patient tumors and a murine melanoma model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106(4):1193-8.
102. Hoek KS, Schlegel NC, Brafford P, et al. Metastatic potential of melanomas defined by specific gene expression profiles with no BRAF signature. *Pigment cell research/sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society* 2006;19(4):290-302.
103. Jansen B, Schlagbauer-Wadl H, Kahr H, et al. Novel Ras antagonist blocks human melanoma growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(24):14019-24.
104. Hingorani SR, Jacobetz MA, Robertson GP, et al. Suppression of BRAF(V599E) in human melanoma abrogates transformation. *Cancer research* 2003; 63 (17):5198-202.
105. Hoeflich KP, Gray DC, Eby MT, et al. Oncogenic BRAF is required for tumor growth and maintenance in melanoma models. *Cancer research* 2006;66(2):999-1006.
106. Sharma A, Tran MA, Liang S, et al. Targeting mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase in the mutant (V600E) B-Raf signaling cascade effectively inhibits melanoma lung metastases. *Cancer research* 2006;66(16):8200-9.
107. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468(7326):973-7.
108. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomised discontinuation trial analysis. *British journal of cancer* 2006; 95(5):581-6.
109. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, et al. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and

- Solid Tumors. American journal of clinical dermatology 2017.
110. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine 2011; 364(26):2507-16.
  111. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. The Lancet Oncology 2014;15(3):323-32.
  112. Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. Nature 2010;467(7315):596-9.
  113. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet (London, England) 2012;380(9839):358-65.
  114. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. The New England journal of medicine 2012; 367(2):107-14.
  115. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. The New England journal of medicine 2014; 371(20):1877-88.
  116. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2017; 18(4):435-45.
  117. Kluger HM, Dudek AZ, McCann C, et al. A phase 2 trial of dasatinib in advanced melanoma. Cancer 2011; 117(10):2202-8.
  118. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. Pigment cell & melanoma research 2008;21(4):492-3.
  119. Woodman SE, Trent JC, Stemke-Hale K, et al. Activity of dasatinib against L576P KIT mutant melanoma: molecular, cellular, and clinical correlates. Molecular cancer therapeutics 2009;8(8):2079-85.
  120. Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, et al. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2009; 15(1): 324-9.
  121. Mahipal A, Tijani L, Chan K, et al. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. Melanoma research 2012;22(6):440-6.
  122. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011; 29(21):2904-9.
  123. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. Jama 2011; 305(22):2327-34.
  124. Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, et al. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2012; 18(5): 1457-63.
  125. Mahapatra DK, Asati V, Bharti SK. MEK inhibitors in oncology: a patent review (2015-Present). Expert opinion on therapeutic patents 2017.
  126. Qazi AK, Hussain A, Hamid A, et al. Recent development in targeting PI3K-Akt-mTOR signaling for anti-cancer therapeutic strategies. Anti-cancer agents in medicinal chemistry 2013;13(10):1552-64.
  127. Greger JG, Eastman SD, Zhang V, et al. Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR inhibitors overcome acquired resistance to the BRAF inhibitor GSK2118436 dabrafenib, mediated by NRAS or MEK mutations. Molecular cancer therapeutics 2012;11(4):909-20.
  128. Atefi M, von Euv E, Attar N, et al. Reversing melanoma cross-resistance to BRAF and MEK inhibitors by co-targeting the AKT/mTOR pathway. PloS one 2011; 6(12):e28973.
  129. Lassen A, Atefi M, Robert L, et al. Effects of AKT inhibitor therapy in response and resistance to BRAF inhibition in melanoma. Molecular cancer 2014;13:83.
  130. Niessner H, Kosnopfel C, Sinnberg T, et al. Combined activity of temozolomide and the mTOR inhibitor temsirolimus in metastatic melanoma involves DKK1. Experimental dermatology 2017. doi: 10.1111/exd.13372. [Epub ahead of print]

**Αθήνηλογραφία: Α. Στρατηγός**

Α΄ Παν/κή Δερματολογική Κλινική

Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων «Α. Συγγρός»

Email: alstrat@hol.gr

## Ακτινική υπερκεράτωση. Εννοιολογική οριοθέτηση και θεραπευτικοί στόχοι

**Βακιρλής Ε.** | *Α' Δερματολογική και Αφροδισιολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Αφροδισίων και Σωτηρίου Ε.* | *Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης*

### Περίληψη

Η ακτινική υπερκεράτωση είναι μία από τις πιο συχνές διαγνώσεις σε ένα δερματολογικό ιατρείο και η συχνότητα εμφάνισης του νοσήματος αυξάνεται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Κυρίως εμφανίζεται σε άτομα ηλικιωμένα με ανοιχτό χρώμα δέρματος και αυξημένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στο ογκοκατασταθτικό γονίδιο P53 και στο ογκογονίδιο H – Ras. Αυτό θα οδηγήσει στον ενδοεπιδερμικό πολλαπλασιασμό ατύπων κερατινοκυττάρων, τα οποία έχουν την δυνατότητα να εξελιχθούν σε διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι κλινικοί γιατροί ακόμη και σήμερα διαφωνούν για το αν οι ακτινικές υπερκερατώσεις είναι προκαρκινωματώδεις βλάβες, ή επιφανειακό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα in-situ, ή επιφανιόμενο της χρόνιας φωτογήρανσης. Ο κίνδυνος εξελίξεως των ακτινικών υπερκερατώσεων σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) είναι 6-10%. Ο όρος καρκινογένεση πεδίου δημιουργήθηκε για να περιγράψει την εμφάνιση πολλαπλών ακτινικών υπερκερατώσεων σε ένα δέρμα που έχει υποστεί πολλαπλές βλάβες από την ηλιακή ακτινοβολία. Καθώς οι ακτινικές υπερκερατώσεις δημιουργούν αισθητικά προβλήματα και δυνητικά μπορούν να μετεξελιχθούν σε κακοήθεια, υπάρχουν πολλοί λόγοι για να αντιμετωπιστούν εγκαίρως. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία σε κατευθυντήριες οδηγίες για το ποια θεραπεία είναι η πιο αποτελεσματική. Η 5-φθορίο-ουρακίλη, οι κρέμες ιμικουιμόδης, δικλοφαινάκης, ingenol mebutate, η κρυοχειρουργική και η φωτοδυναμική θεραπεία φαίνεται να έχουν μεγάλη αποτελεσματικότητα και καλό επίπεδο ασφάλειας πριν φτάσουμε στην χειρουργική αφαίρεση των βλαβών.

### *Actinic Keratosis. Conceptual delimitation and therapeutic goals*

*Vakirlis E., Sotiriou E.*

### Summary

Actinic keratosis is one of the most frequent diagnoses in a dermatology clinic and the prevalence of the disease increased over the last decade. It mainly occurs in elderly people with pale skin color and increased exposure to sunlight. Other predisposing factors include mutations in the tumor suppressor gene P53 and the oncogene H-Ras. This leads to an intraepidermal proliferation of atypical keratinocytes, which have the potential to develop into invasive squamous cell carcinoma. Clinical doctors still disagree as to whether actinic keratosis is a precancerous lesions, in-situ superficial cell carcinoma or epiphenomenon of chronically sun-damaged skin. The risk of radial overgrowth in squamous cell carcinoma (SCC) is 6-10%. The term field carcinogenesis was created to describe the appearance of multiple actinic keratoses in a skin that has suffered multiple lesions from the sun's radiation. As actinic keratosis create aesthetic problems and potentially can turn into malignancy, there are many reasons to deal with them in time. Until today, there is no consensus in guidelines for which treatment is the most effective. 5-Fluoro-uracil, imiquimod, diclofenac, ingenol mebutate, cryosurgery and photodynamic therapy seem to have great efficacy and a good safety profile, before we proceed to the surgical removal of lesions.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ • Ακτινική υπερκεράτωση

KEY WORDS • Actinic keratosis

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινική υπερκεράτωση (ΑΚ) ως δερματολογική πάθηση περιγράφηκε από τον Freudenthal το 1926. Το 1958 ο όρος «actinic keratoses» αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Pinkus.<sup>1</sup> Αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης κατά την τελευταία δεκαετία, τη γήρανση του πληθυσμού, το σημαντικό κόστος και τη δυνατότητα εξέλιξης σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.

Οι ηλιακές ή ακτινικές - solar, actinic keratoses - και οι σηψιατορροϊκές κερατώσεις είναι συνήθεις βλάβες που εμφανίζονται σε εκτεθειμένα στην ηλιακή ακτινοβολία μέρη του σώματος και ιδιαίτερα στο πρόσωπο και στη ράχη των χεριών. Αντιστοιχούν σε περιοχές του δέρματος, στις οποίες η μακροχρόνια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία έχει οδηγήσει σε πολλαπλασιασμό κλώνων άτυπων κερατινοκυττάρων, αρχικά στην βασική στοιβάδα της επιδερμίδας.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι ΑΚ εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με ανοιχτό χρώμα δέρματος, μπλε μάτια και κόκκινα μαλλιά (φωτότυποι δέρματος κατά Fitzpatrick I/II).<sup>2,3,4</sup> Ο επιπολασμός των ΑΚ φτάνει στο 6-15% του ευρωπαϊκού πληθυσμού πάνω από την ηλικία των 40 ετών. Εμφανίζονται σταδιακά και συνήθως αυξάνονται σε αριθμό με το πέρασμα του χρόνου. Μεμονωμένες βλάβες μπορεί να επεκταθούν σε βάρος της περιβάλλουσας υγιούς επιδερμίδας αλλά και να υποστρέψουν πλήρως.

Ο επιπολασμός της νόσου σχετίζεται ακόμη με 1) την ηλικία, και αντιπροσωπεύει το 20% των ατόμων ηλικίας 60 ετών και το 52% ηλικίας 70 ετών<sup>2</sup> 2) με την εργασία και 3) με τη θέση της χώρας σε σχέση με τον Ισημερινό. Οι άνδρες φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παρόλο που είναι μια αρκετά συχνή δερματοπάθεια, δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός της ΑΚ.<sup>5,6</sup>

Οι κλινικοί γιατροί συμφωνούν ότι οι ΑΚ είναι δυσπλασίες των κερατινοκυττάρων, οι οποίες οφεί-

λονται στη χρόνια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και έχουν την ικανότητα να εξελιχθούν σε διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>7</sup>

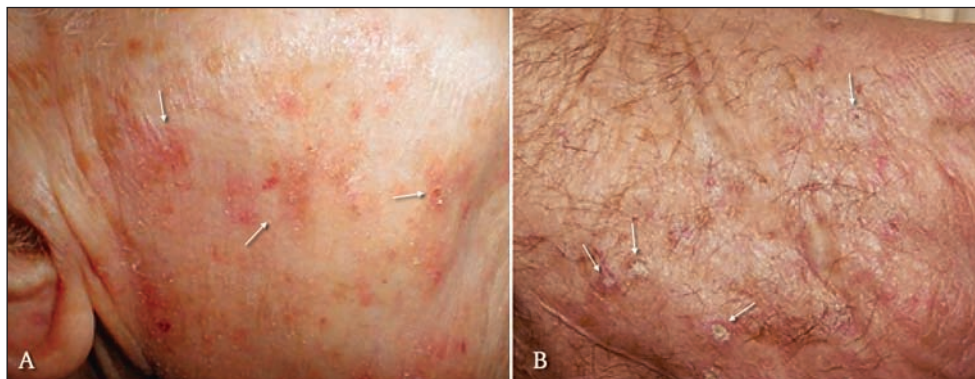
Άλλοι συνάδελφοι προσδιορίζουν την ΑΚ ως προκακοήθη βλάβη, διακριτή από το SCC, καθώς αρκετές ΑΚ υποχωρούν και δεν διηθούν ποτέ.<sup>5</sup> Επίσης έχει βρεθεί ότι οι ΑΚ και τα SCCs εκφράζουν πολλά διαφορετικά γονίδια - ιδιαίτερα εκείνα που συμμετέχουν στο μονοπάτι της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο.<sup>8</sup>

Άλλοι ταυτίζουν τις ΑΚ με το SCC in situ, γεγονός που υποστηρίζεται από το ότι τα δυσπλαστικά κερατινοκύτταρα της ΑΚ έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με εκείνα του διηθητικού SCC.<sup>9</sup>

Άλλοι τέλος, προτείνουν ότι οι ΑΚs είναι επιφανόμενα της χρόνιας ηλιακής βλάβης του δέρματος (φωτογήρανση), που εμφανίζεται στις περισσότερες ακτινοβοληθείσες περιοχές. 10 Μελέτες και παρατηρήσεις με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών συνηγορούν στο ότι η χρόνια έκθεση σε UVB ακτινοβολία και σε μικρότερο βαθμό σε UVA, είναι υπεύθυνες για τη πρόκληση των περισσότερων δερματικών καρκίνων και του μελανώματος (φωτοκαρκινογένεση). Σε αυτή τη θεωρία συνηγορούν και τα αποτελέσματα της συνεστιακής μικροσκοπίας (confocal microscopy), στην οποία ανακαλύπτουμε υποκλινικές αλλοιώσεις σε όλο το φωτοεκτεθειμένο πεδίο.<sup>11</sup> Επιπρόσθετα τόσο η ιμικουιμόδη, όσο και η 5-φθοριοουρακίλη έχουν αποδείξει ότι μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή, κατά τη διάρκεια της θεραπείας πεδίου, σε κλινικά υγιές δέρμα, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης των υποκλινικών βλαβών.

Η κλινική εικόνα της ΑΚ περιγράφεται ως μια, ή συνθέστερα περισσότερες κηλίδες, με σαφή περιφέρεια, ανώμαλο σχήμα και μέγεθος από λίγα mm έως >2cm, που μπορεί να συρρεύσουν (Εικόνες 1α,β, 2). Το δέρμα είναι λεπτό, ατροφικό, με ευρυαγγείες και καλύπτεται από λέπια λευκωπά, λευκοκίτρινα έως λευκόγκριζα, λεπτά ή συσσωρευμένα σε παχείες υπερκερατωσικές μάζες. Τα λέπια προσφύονται στερεά στο υποκείμενο δέρμα και εάν αποκολληθούν εμφανίζεται διάβρωση που αιμορραγεί.<sup>12,13</sup> Οι βλάβες συνήθως είναι ασυμπτωματικές, αλλά οι ασθενείς μπορεί να παραπονεθούν για κνησμό ή ευαισθησία.

**Εικόνα 1** – Πολλαπλές ακτινικές κερατώσεις προσώπου (A), ράχης άκρας χειρός (B).



Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα που μπορεί να παρατηρηθούν, κατατάσσουν τη βλάβη είτε ως μια επιδερμική δυσπλασία ή ως ένα ενδοεπιδερμικό καρκίνωμα. Διακρίνονται κλινικοί-ιστολογικοί τύποι πλιακών υπερκερατώσεων, όπως ο υπερπλαστικός, ο ακανθολυτικός, ο μελαγχρωματικός, ο λειπνοειδής, ο ατροφικός και ο Bowenoid τύπος. Πρόσφατες μελέτες συνηγορούν στο ότι η νόσος του Bowen και οι πλιακές υπερκερατώσεις προέρχονται από διαφορετικά κύτταρα (Πίνακας 1). Τα κεραυνοκύτταρα της βασικής σιβάδας φαίνεται ότι παίζουν ρόλο μόνο στην ιστογένεση της πλιακής υπερκερατώσεως και όχι στη νόσο του Bowen.<sup>12</sup> Στην ιστοπαθολογική εξέταση παρατηρούνται άτυπα κεραυνοκύτταρα που έχουν χάσει τον προσανατολισμό τους με πλειομορφικούς πυρήνες, αυξημένες μιτώσεις και μία ήπια φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα στο χόριο (Εικόνα 3).



**Εικόνα 2** – Ακτινικές κερατώσεις τριχωτού κεφαλής.

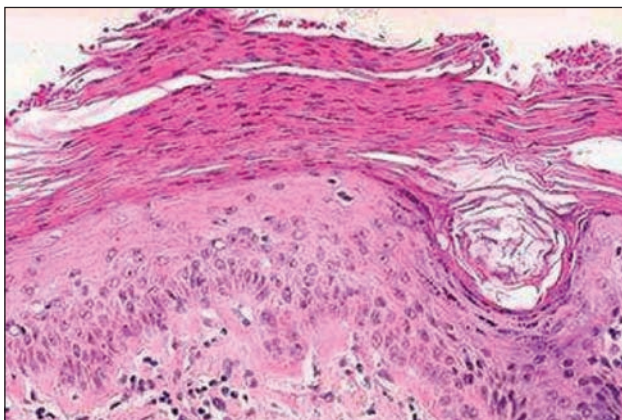
## ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ακτινική υπερκεράτωση αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της αρχικής εξαλλαγής των κερατινοκυττάρων. Στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσει ένα από τα τρία μονοπάτια: αυτόματη υποστροφή, σταθερή πορεία, ή κακοήθη εξαλλαγή με πιθανότητα μεταστάσεων. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να περιγράψουν το ποσοστό των ΑΚ που θα μεταπέσουν σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 0,025% - 20% το χρόνο.<sup>14</sup> Υψηλότερα ποσοστά αναφέρονται σε ασθενείς με πολλαπλές ΑΚ. Μετά από αρκετά χρόνια ορισμένες από τις βλάβες έχουν τη δυνατότητα μετάπτωσης σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Τα επιδερμικά κύτταρα «βλαστάνουν» στο χόριο μετά από τη ρήξη του δερματοεπιδερμικού συνδέσμου. Το ψηλότερο ποσοστό εμφανίζει ο υπερπλαστικός τύπος. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα που προέρχεται από ακτινική κεράτωση φαίνεται να εμφανίζει πολύ μικρότερο ποσοστό μετάστασης.<sup>12,13</sup> Ο Marks και οι συνεργάτες περιέγραψαν τις κλινικές προϋποθέσεις που πρέπει να έχουν οι ΑΚ για να τεθεί η διάγνωση της μετάπτωσης: ερύθημα και εντοπισμένη υπερκεράτωση, με ή χωρίς ιπλαγγειεκτασίες και μελάγχρωση.<sup>15</sup>

Δύο βασικά μονοπάτια έχουν περιγραφεί για την μετάπτωση των ακτινικών υπερκερατώσεων σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Το «κλασσικό» μονοπάτι, που περιλαμβάνει την παρουσία άτυπων κεραυνοκυττάρων στο χαμηλότερο ένα τρίτο της επιδερμίδας (KIN I ή AK I). Όταν η άτυπια καταλαμβάνει τα δύο τρίτα αντιστοιχεί στο KIN II ή AK II και όταν παρατηρείται σε όλες τις στοιβάδες της επιδερμίδας τότε αποτελεί το KIN III ή AK III.<sup>9</sup> Αυτή η ταξινόμηση είναι παρόμοια με την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία των γεννητικών οργάνων που σχετίζεται με την λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Πίνακας 1	Ταξινόμηση της ακτινικής κερατίας με βάση τα Ιστολογικά χαρακτηριστικά	
	Τύπος	Χαρακτηριστικά
Υπερπλαστικός	Έντονη υπερκεράτωση με περιοχές παρακεράτωσης. Πάχυνση της επιδερμίδας Ανώμαλος πολλαπλασιασμός Κερατινοκύτταρα στην μαλπιγιανή στοιβάδα (μπορεί να δείχνουν απώλεια προσανατολισμού και πλειομορφισμό)	
Ατροφικός	Ατροφική επιδερμίδα με ήπια υπερκεράτωση Η βασική στοιβάδα έχει κύτταρα με υπερχρωματικούς πυρήνες Τα κύτταρα μπορεί να πολλαπλασιάζονται προς το δέρμα ως δομές που μοιάζουν με αγωγούς	
Bowenoid	Δύσκολη η ΔΔ από την νόσο Bowen Ατυπίες σε πλήρες πάχος της επιδερμίδας	
Ακαθολυτικός	Ενδοκυτταρικές σχισμές που παρουσιάζονται ως αποτέλεσμα των αναπλαστικών μεταβολών στη βάση της επιδερμίδας και παράγουν δυσκερατωσικά κύτταρα με διαταραγμένες κυτταρικές συνδέσεις	
Επιδερμολυτικός	Κοκκώδης εκφυλισμός ή επιδερμολυτική υπερκεράτωση	
Λειχνοειδής	Πυκνή διήθηση λεμφοκυττάρων στο θηλώδες στρώμα που καταστρέφει τη βασική στοιβάδα	
Μελαγχρωματικός	Αυξημένη ποσότητα μελανίνης στη βασική στοιβάδα Πολλά μελανοφάγα στο άνω μέρος του χορίου	

HPV (καρκίνος του τραχήλου της μήτρας CIN, του αιδοίου VIN, ή του πρωκτού AIN). Πρόσφατα αυτή η ταξινόμηση έχει αντικατασταθεί από μια πιο εύχρηστη σταδιοποίηση που διακρίνει δύο κατηγορίες: τη χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση πλακώδους επιθηλίου (LSIL -Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) για βλάβες που ανήκουν στην κατηγορία I και την υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή



**Εικόνα 3** – Κυτταρική ατυπία, διαταραχή στην αρχιτεκτονική και τον προσανατολισμό των κερατινοκυττάρων του κατώτερου τριτημρίου του επιθηλίου.

αλλοίωση πλακώδους επιθηλίου (HSIL-High grade Squamous Intraepithelial Lesion) στην οποία ανήκουν οι κατηγορίες II και III. Οι βλάβες που ανήκουν στην LSIL έχουν μικρή πιθανότητα μετατροπής σε SCC in situ.<sup>16</sup>

Το δεύτερο μονοπάτι, της “διαφοροποίησης”, μπορεί να είναι πιο επιθετικό και πιο συχνό και δεν χρειάζεται την ύπαρξη ατυπίας σε όλο το πάχος της επιδερμίδας για την κακοήθη εξαλλαγή. Το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα μπορεί να δημιουργηθεί απευθείας από τα άτυπα κύτταρα της βασικής στοιβάδας, στο χαμηλότερο ένα τρίτο της επιδερμίδας, χωρίς να συμμετέχουν οι υπόλοιπες στοιβάδες της επιδερμίδας, πιθανότατα μέσω του τριχικού θυλάκου και του εκφορητικού πόρου του ιδρωτοποιού αδένα.<sup>15</sup>

### ΕΙΝΑΙ ΔΥΝΑΤΟΝ ΝΑ ΠΡΟΒΛΕΨΟΥΜΕ ΠΟΙΕΣ ΑΚΣ ΘΑ ΕΞΕΛΙΧΘΟΥΝ ΣΕ ISCC;—

Αν και δεν μπορούμε αξιόπιστα να προβλέψουμε ποιες ΑΚ θα μετατραπούν σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, υπάρχουν ορισμένα σημεία εξέλιξης, όπως η διήθηση, η φλεγμονή, το μεγάλο μέγεθος (>1cm) σε διάμετρο, η γρήγορη ανάπτυξη, η αιμορραγία, το

ερύθημα και η έλκωση της βλάβης που θα πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψη και να προχωρήσουμε σε βιοψία της βλάβης.<sup>10</sup>

Η ιδέα ότι η εξέλιξη της ΑΚ σε SCC εμφανίζεται μόνο μετά από την πλήρη διήθηση της επιδερμίδας από άτυπα κύτταρα (δηλαδή μετά από την «κλασική πορεία» από το στάδιο ΑΚ Ι στο ΑΚ ΙΙ και στο τέλος στο ΑΚ ΙΙΙ) είναι βαθιά ριζωμένη σε πολλούς δερματολόγους.<sup>18</sup> Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη, απόδειξε ότι όσον αφορά το SCC των βλεννογόνων (αιδοίου, τραχήλου της μήτρας, στοματοφαρυγγικό), οι ΑΚ με άτυπα κύτταρα που υπάρχουν μόνο στη βασική στοιβάδα (ΑΚ Ι) είναι η πιο συχνή βλάβη για την εμφάνιση του *in situ* SCC του δέρματος.<sup>18</sup>

Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι δυνατόν να προβλέψουμε ποια ΑΚ θα εξαλλαγεί σε SCC. Επιπλέον, η κλινική ταξινόμηση δεν συσχετίζεται επακριβώς με την ιστολογική.<sup>19</sup> Έτσι, η χρησιμότητα της ταξινόμησης των ΑΚ σε βλάβες χαμηλού και υψηλού κινδύνου είναι αμφισβητήσιμη και πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Αξίζει να σημειωθεί όμως, ότι οι ασθενείς με ΑΚ έχουν έξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης άλλων μορφών καρκίνου του δέρματος (καρκίνο από πλακώδες επιθήλιο ή μελάνωμα) σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν ΑΚ.<sup>18</sup> Πιθανόν αυτό να μπορεί να αποδοθεί στο ότι οι ασθενείς με ΑΚ αποτελούν ένα δείγμα ατόμων που έχουν εκτεθεί σημαντικά στην ηλιακή ακτινοβολία και έχουν πιο ευαίσθητο δέρμα.

Σε αυτό το πλαίσιο, οι σύγχρονες τεχνικές απεικόνισης, όπως η δερματοσκοπηση, η ανακλαστική συνεστιακή μικροσκοπηση (Reflectance Confocal Microscopy) και η υψηλής ανάλυσης τομογραφία οπτικής συνοχής (HD-OCT) μπορεί να προσφέρουν κάποιες πρόσθετες δυνατότητες. Η δερματοσκοπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να γίνει η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΑΚ και SCC, εξέταση που μπορεί να βοηθήσει τους ιατρούς να διαγνώσουν *in situ* ή σε προγενέστερο στάδιο το πρόβλημα.<sup>20</sup> Η Zalaudek και συνεργάτες παρουσίασαν ότι η HD-OCT και RCM, μπορούν να προσφέρουν εικόνες υψηλής ανάλυσης του δέρματος,<sup>20</sup> σαν να είναι ιστολογική εικόνα, γεγονός που επιτρέπει την πιο συχνή παρακολούθηση, χωρίς να είναι απαραίτητη η βιοψία.<sup>21</sup>

Τέλος αυτόματα υποτροπή των ΑΚ είναι αρκετά συχνή και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ξεπερνά και το 50%.<sup>22</sup> Η αύξηση του ποσοστού της υποτροφής έχει συσχετιστεί με την μείωση της φωτοευαισθησίας των ασθενών που εργάζονται σε εξωτερικούς χώρους, ηλικίας 40-49 και 70-79 ετών.<sup>22</sup>

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η πρόληψη αποτελεί την καλύτερη θεραπεία. Για την αποφυγή εμφάνισης των ΑΚ συστήνεται αντιηλιακή προστασία με σκευάσματα με υψηλό δείκτη προστασίας, ιδίως σε ανοιχτόχρωμα άτομα, χρήση προστατευτικών ενδυμάτων και καπέλων και γενικά αποφυγή της χρόνιας και παρατεταμένης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία.

Όταν εμφανιστούν οι ΑΚ, τότε η θεραπευτική μας προσέγγιση στοχεύει τόσο στην καταστροφή των κλινικά εμφανών μεμονωμένων βλαβών, όσο και στην αντιμετώπιση των υποκλινικών ΑΚ με την θεραπεία πεδίου.<sup>23,24</sup> Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, αναγνωρίζοντας τη σημασία της θεραπείας πεδίου, προτείνουν την εφαρμογή της στους ασθενείς με πολλαπλές ΑΚ.<sup>24</sup>

Θεραπεία πρώτης γραμμής, ως επιλογή των δερματολόγων, αποτελεί ακόμη και σήμερα η κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο. Πρόσφατη μετα-ανάλυση αξιολόγησε τις διαθέσιμες θεραπείες με βάση το ποσοστό κάθαρσης των βλαβών και η σειρά με βάση την αποτελεσματικότητα ήταν η εξής: 5% 5-FU, 0,5% 5-FU, φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) με αμινολεβουλινικό οξύ (ALA), η ιμικουιμόδη, το ingenol mebutate και η μεθυλ-αμινολεβουλινική φωτοδυναμική θεραπεία (MAL-PDT), η κρυοθεραπεία, η δικλοφενάκη με υαλουρονικό οξύ και το εικονικό φάρμακο.<sup>25</sup> Μια άλλη μέτα-ανάλυση όμως απέδειξε ότι η PDT με σταθερό νανογαλάκτωμα ALA (BF-200ALA) είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την 5-FU και η ιμικουιμόδη, μετά από 16 εβδομάδες εφαρμογή, ήταν καλύτερη από την ALA-PDT.<sup>26</sup> Η δημοσίευση στο Cochrane, η οποία ανασκόπησε 83 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες απέδειξε ότι η θεραπεία πεδίου με δικλοφαινάκη, ή 5-FU, ή ingenol mebutate, είχαν παρόμοια δραστηριότητα, ενώ η τοπική εφαρμογή τρεινοΐνης δεν ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη εμφάνισης των ΑΚ.<sup>27,28</sup> Επίσης μια μελέτη για την αποτελεσματικότητα της κρυοθεραπείας απέδειξε ότι όσο μεγαλύτερης διάρκειας είναι η κρυοπηξία τόσο μεγαλύτερο ποσοστό κάθαρσης επιτυγχάνεται (39% μετά από ψύξη  $\leq 5$  δευτερολέπτων, 69% όταν ψυχθούν για  $\geq 5$  δευτερολέπτα και 83% για κρυοπηξία τουλάχιστον 20 δευτερολέπτων).<sup>29</sup> Από τα παραπάνω εξάγεται το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει ομοφωνία για το ποια θεραπεία είναι η αποτελεσματικότερη και ορισμένες θεραπευτικές επιλογές προτιμώνται για κοσμητικούς λόγους.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι θεραπευτικές επι-

Πίνακας 2	Θεραπευτικές επιλογές και ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>31</sup>		
	Θεραπείες	Ανταπόκριση	Υποτροπή
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΜΟΝΟΜΕΝΩΝ ΒΛΑΒΩΝ</b>			
Κρυοθεραπεία	75-98%	1,2-50%	Πόνος, ερύθημα, οίδημα, φυσαλίδα, ουλή, λοιμώξεις, υπομελάγχρωση
LASER CO <sub>2</sub>	90%	10-15%	Πόνος, φλεγμονή, ουλή, ερύθημα, καθυστέρηση επούλωσης, μεταβολές χρώματος, λοιμώξεις
Απόξεση με ξέστρο			Ουλή λοιμώξεις, ενεργοποίηση HSV
Δερμοαπόξεση			Πόνος, αιμορραγία, ουλή, (χρειάζεται αναισθησία)
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΔΙΟΥ</b>			
Ingenol mebutate	34,1-42,2%	44,6-67,6%	Ερύθημα, απολέπιση, εφελκίδες, πόνος, κνησμός, ερεθισμός, λοιμώξεις, κεφαλαλγία, οίδημα βλεφάρων, επιπεφυκίτιδα
5-FU τοπικά	50%	55%	Σοβαρή δερματίτιδα, λοιμώξεις, κνησμός, πόνος, έλκωση, ουλή, κεφαλαλγία, φωτοευαισθησία, συστηματική τοξικότητα (δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με μέλασμα ή ροδόχρου ακμή)
Imiquimod 5%	55-84%	10%	Ερύθημα, καύσος, κνησμός, αδυναμία, ναυτία, γριπώδης συνδρομή, μυαλγίες, HSV
Χημικό peeling	75%	25-35%	Πόνος, φλεγμονή, ουλή, δυσχρωμίες
Diclofenac 3% gel	50-79%		Κνησμός, ερύθημα, ξηροδερμία
Τοπική PDT	70-90%		Πόνος, φωτοευαισθησία, φλεγμονή

λογές μαζί με τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσουν.

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή. Λόγω της χρονιότητας της νόσου, μερικές φορές μια αλλαγή στο σχήμα θεραπείας μπορεί να είναι χρήσιμη. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις ή πολύ πρώιμες υποτροπές, μια συνδυαστική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη μακροχρόνιας θεραπείας και προφύλαξης από την ηλιακή ακτινοβολία και στην περίπτωση μη ανταπόκρισης επιβάλλεται ο ιστολογικός έλεγχος για να αποκλειστεί το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pinkus H. Keratosis senilis: a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 1958; 29:193-207.
2. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J. et al. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1154-9.
3. Schaefer I., Augustin M., Spehr C. et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany - analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 28: 309-13.
4. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z. et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167(Suppl 2): 36-42.
5. Weinstock MA, Bingham SF, Cole GW et al. Reliability of counting actinic keratoses before and after brief consensus discussion: the VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) trial. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1055-8.
6. Lee KC, Lew R, Weinstock MA. Improvement in precision of counting actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2014; 170: 188-91.
7. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer* 2009; 115:2523-30.
8. Lambert SR, Mladkova N, Gulati A et al. Key differences identified between actinic keratosis and cutaneous

- squamous cell carcinoma by transcriptome profiling. *Br J Cancer* 2014; 110:520-9.
9. Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156: 8-12.
  10. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:S2-9.
  11. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J et al. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology* 2010; 220:15-24.
  12. Ιωάννης Δ. Παπαγαρυφάλλου Επίλεκτα δερματολογία-αφροδισιολογία του εξωτερικού ιατρείου Εκδόσεις Ροτόνια, 2012.
  13. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol* 2016 Aug 8.
  14. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR et al. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006; 16:335-9.
  15. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 1:795-7.
  16. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 Suppl 2:5-7.
  17. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg* 2005; 31:43-7.
  18. Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:991-7.
  19. Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1303-7.
  20. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 589-97.
  21. Malvey J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(Suppl 1): 3-8.
  22. Marks R, Foley P, Goodman G. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115:649-55.
  23. Dreno B, Amici JM, Basset-Seguín N et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:1141-9.
  24. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. International League of Dermatological Societies.; European Dermatology Forum.. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:2069-79.
  25. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013; 169:250-9.
  26. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS ONE* 2014; 9:1-10.
  27. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD004415.
  28. Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ et al. Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol* 2012; 132:1583-90.
  29. Thai KE, Fergin P, Freeman M et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004; 43:687-92.
  30. Strunk T, Szeimies RM. [Actinic keratoses. Pathogenesis, clinical aspect and modern therapeutic options]. *Hautarzt* 2014; 65:241-52.
  31. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18:651-9.

#### Αλληλογραφία: Ε. Βακίρη

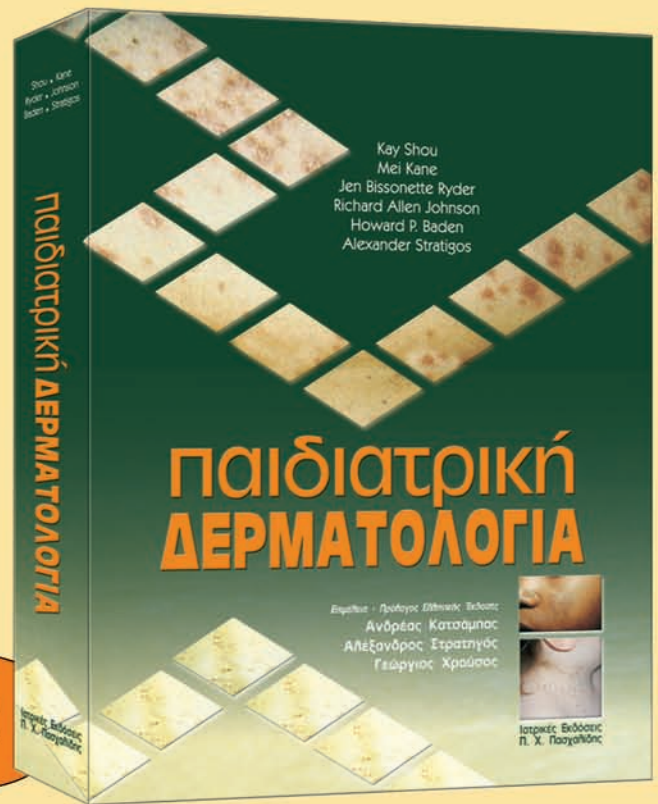
Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης  
 Δεληφών 124, 54643, Θεσσαλονίκη  
 Τηλ 2310992262  
 Email: svakirlis@hotmail.com

# παιδιατρική ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Επιμέλεια - Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης  
Ανδρέας Κατσάμπας  
Αλέξανδρος Στρατιηγός  
Γεώργιος Χρούσος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΚ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑΡΓΑΝΩΝ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΙΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ • ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ • ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ • ΚΑΛΟΘΕΙΣ ΕΠΙΔΕΡΙΜΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΚΑΛΟΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΚΑΛΟΘΕΙΣ ΧΟΡΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΦΧΡΩΣΗΣ • ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ • ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΕΞ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ • ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ • ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΙΣΤΟΥ • ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ • ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΚΤΥΟΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ • ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΡΙΚΕΤΣΙΑ • ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ • ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΥΔΑΤΟΣ • ΔΗΓΜΑΤΑ ΕΝΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ



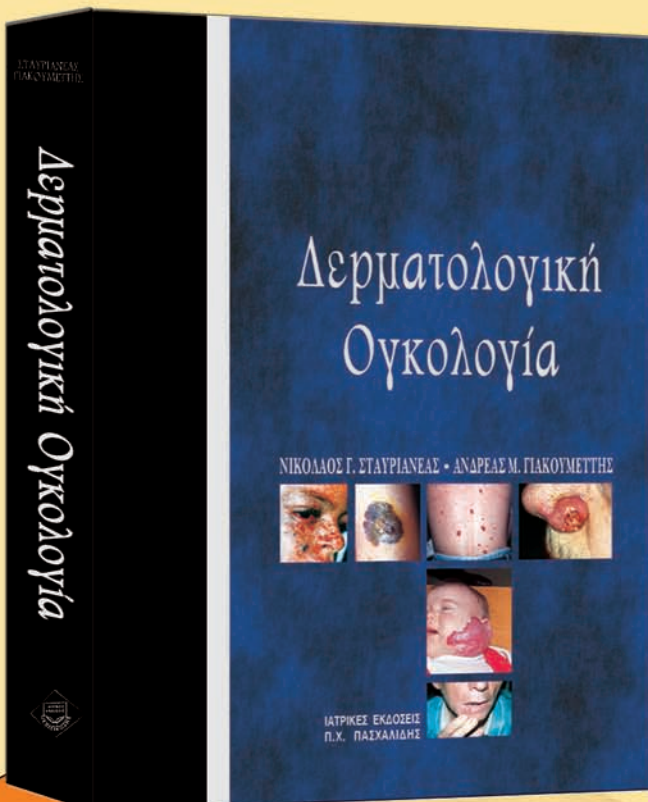
€120

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΓΙΑΚΟΥΜΕΤΤΗΣ

# Δερματολογική Ογκολογία

ISBN: 960-399-354-9

Σελ. 772



€250

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ιστολογία Δέρματος • Εξάρτηματα Δέρματος • Ογκογένεση Καρκίνων Δέρματος • Καρκινογένεση • Φυτοκαρκινογένεση Δέρματος • Η Τεκμηρίωση στην Ογκολογία Δέρματος • Η Ανοσοιστοχημεία στη Διάγνωση των Όγκων Δέρματος • Ογκογόνο Ιοί HPV • Καλοήθεις Όγκοι Επιδερμίδος • Σμηγματορροϊκές Υπερκερατώσεις • Κερατοακίνθωμα • Όγκοι εξ Εναποθέσεως - Ξανθελόματα • Πολυκεντρική Δικτυοιστοκυττάρωση • Νευροϊνμάτωση • Τενοντοελιφρίτιδες • Υμενικές Κύστεις, Ορογόνοι Θύλακοι, Γάγγλια • Οξεία/Χρόνια • Προκαρκινικές Βλάβες • Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα • Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα • Καρκίνωμα από Κύτταρα του Merkel • Μελάνωμα • Σάρκωμα του Kaposi • Κυτταροκίνες και Αιζητικοί Παράγοντες • Νεότερα Δεδομένα στη Διάγνωση και Πρόγνωση των Λεμφουπεριπλαστικών Εξογκωμάτων Δέρματος • Παραφωρίωση με Μεγάλες Πλάκες • Λεμφωματοειδής Βλατίωση • Σύνδρομο Sezary • Σπογγιοειδής Μικτήριση • Λανγκερμανόσεις • Όγκοι των Εξαρτημάτων Δέρματος • Μελαγχρωματικό Ξηρόδερμα • Αιμαγγείωματα και Αγγειακές Δυσπλασίες Δέρματος • Ακτινοθεραπεία του Καρκίνου Δέρματος • Η Ακτινοθεραπεία των Κακοήθων Παθήσεων Δέρματος • Δερματικές Βλάβες από Ακτινοθεραπεία • Laser: Τεχνολογία - Φυσική - Είδη • Τα Παλμικά Laser της Επιλεκτικής Φωτοθερμολύσης στη Θεραπεία Αγγειακών και Μελαγχρωματικών Όγκων Δέρματος • Χειρουργικές Εφαρμογές Laser CO<sub>2</sub> και ND: YAG Laser • Προ-

φυλίδεις στις Εφαρμογές των Laser • Παρανεοπλασματικό Σύνδρομο και Δινητικά Παρανεοπλασματικές Δερματικές Εκδηλώσεις • Δερματομυοσίτιδα-Πολυμυοσίτιδα: Ο,π Νεότερο • Βιοψία Όγκων Δέρματος • Mohs Micrographic Surgery • Χειρουργική Θεραπεία Προκαρκινικών και In Situ Κακοήθων Δερματικών • Βλαβών της Επιδερμίδος • Ειδική Χειρουργική Θεραπεία Καρκίνου Δέρματος • Χειρουργική Θεραπεία: Καρκίνου του Τροχαντή της Κεφαλής και του Μετώπου - Νεοπλασιών των Βλεφάρων - Καρκίνου της Μύτης-Καρκίνου του Έξω Οτίου - Καρκίνου του Χειρός • Ο Καρκίνος της Παιδείας και του Τραχήλου • Όγκοι και Ογκοφόροι Σχηματισμοί των Μαλακών Μορίων των Άνω Άκρων • Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Δέρματος: στον Κορμό - στο Κάτω Άκρο - των Έξω Γεννητικών Οργάνων Άρρεων - των Έξω Γεννητικών Οργάνων του Θήλεως • Ρινοόμιμα: Χειρουργική Αντιμετώπιση • Γιγαντιαία Μελαγχρωματικά Σπίδια • Χειρουργική Θεραπεία του Μελανώματος του Δέρματος • Ανοσοθεραπεία του Μελανώματος • Η Χημειοθεραπεία του Γενικευμένου Μελανώματος • Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Τραχηλικής Χάρας • Μασχαλιαίοι Λεμφαδενικοί Καθαρισμοί • Λαγρονημφοβουβλική Λεμφαδενεκτομή • Η Χειρουργική Αντιμετώπιση των Δερματοϊνμάτων, των Προσχόντων Δερματοϊνοσαρκομάτων και των Σαρκομάτων των Μαλακών Μορίων με Συμμετοχή του Δέρματος • Χημειοθεραπεία Καρκίνου Δέρματος

Οι τιμές των βιβλίων μπορούν να τροποποιηθούν χωρίς προειδοποίηση.

ΕΡΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες  
Εκδόσεις Επιστημών  
Τετραπόλεως 14 Αμπελόκηποι, Τ.Κ. 115 27  
Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012,  
Fax: 210 7759 141  
e-mail: info@inbooks.gr  
site: www.inbooks.gr

## Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Σωτηριάδης Δ.

Ομ. Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, ΑΠΘ

### Περίληψη

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΑΚΚ) είναι το δεύτερο σε συχνότητα καρκίνωμα του δέρματος, με επίπτωση που υπολογίζεται στο 20% των μη μελανωματικών δερματικών καρκίνων. Είναι συνθεότερο σε ηλικιωμένους αθλήα απαντάται και σε νεότερες ηλικίες ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλημένους. Συχνά αναπτύσσεται σε προϋπάρχουσα αηλοίωση, όπως ακτινική κερατίαση ή ακτινική χειλίτιδα, αηλήα και σε προηγουμένως υγιές δέρμα. Κηινικά εμφανίζεται με διαφορετικές εικόνες η πιο κηισική των οποίων είναι ένας όγκος συμπαγής ή σχετικά μαηθακός με υπερκερατωσική επιφάνεια και έηκωση στο κέντρο. Η θέση εμφάνισης της βηάβης έχει σημασία για την πρόγνωση, όπως επίσης η ιστολογική εικόνα. Επειδή η πιθανότητα μεταστάσεων είναι σημαντική στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, πρέπει η σταδιοποίηση να γίνει σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα και η παρακολούθηση των ασθενών να είναι τακτική.

### Squamous Cell Carcinoma

Sotiriadis D.

### Summary

Cutaneous Squamous cell carcinoma (cSCC) represents about 20% of all non-melanoma skin cancer, with an expected increase of 2-4% per year-particularly in the aging population-and is a deadly threat owing to its ability to metastasize to any organ in the body. The tumor can often be found within a background of pre-malignant lesions such as AK, actinic cheilitis, lichen sclerosus of the genitalis etw. Lesions of cSCC manifest a range of clinical presentations, including pink or flesh-colored scaly patches, papules, plaques or infuriated modules with a smooth, scaly, verrucous or ulcerative surface. In most of cases can be asymptomatic. Local neuropathic symptoms are probably associated with perineural invasion. Anatomic location of cSCC can play an important role in prognosis. The face, ear, pre/post auricular, genitalia, hands and feet are all locations associated with a higher risk of metastasis. Moreover, patients with immunosuppression or with chronic wounds are all at higher risk of the developing cSCC with increased recurrence and metastatic potential. In conclusion, factors enhancing high risk cSCC include location, patient characteristics (eg immunosuppression), depth of invasion, histological features and genetic/molecular markers.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, επιδημιολογία, κηινικές μορφές, σταδιοποίηση

**KEY WORDS** • Squamous cell carcinoma, epidemiology, clinical manifestations, prognosis

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ΑΚΚ) είναι ένας κακοήθης όγκος, ο οποίος δημιουργείται από τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας. Αναπτύσσε-

ται τόσο στο δέρμα όσο και στους ημβλεννογόνους και βλεννογόνους, αποτελεί δε έναν πραγματικά καοήθην όγκο εφ' όσον μπορεί να δώσει μεταστάσεις σε κάθε όργανο του ανθρωπίνου σώματος.<sup>1-2</sup>

Μαζί με το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BKK) αποτελούν τα πιο συχνά καρκινώματα του ανθρώπου.<sup>3</sup>

Μπορεί να αναπτυχθεί de novo, συνήθως όμως αναπτύσσεται σε έδαφος "προκαρκινικής βλάβης", όπως ακτινικής κεράτωσης (ΑΚ), νόσου Bowen, ερυθροπλασίας του Queyrat (και οι τρεις αυτές παθήσεις θεωρούνται in situ ΑΚΚ), λευκοπλακίας ή ερυθροπλακίας.<sup>4</sup>

Γενικά, πρέπει να τονισθεί ότι το ΑΚΚ παρουσιάζεται με ένα αρκετά μεγάλο φάσμα εικόνων που κυμαίνονται από μια επιφανειακή, ελάχιστη διηθημένη, μικρή σε μέγεθος αλλοίωση έως μεγάλου μεγέθους, ιδιαίτερα διηθημένους όγκους, οι οποίοι έχουν μεταστατική ικανότητα και μπορεί να προκαλέσουν τον θάνατο.<sup>5</sup>

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το ΑΚΚ αντιπροσωπεύει το 20% περίπου των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος. Πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι διαγιγνώσκεται σε 15-35 άτομα στις 100.000 και ότι η προβλεπόμενη ετήσια αύξηση της συχνότητάς του αναμένεται να είναι 2%-4% ανά έτος.<sup>6-7</sup>

Ωστόσο, η συχνότητα του ΑΚΚ διαφέρει στις διάφορες περιοχές του πλανήτη. Καταγράφεται σαφώς υψηλότερη στην Αυστραλία και στη Βόρεια Αμερική και σημαντικά χαμηλότερη στους μαύρους, ακόμμη και σ' αυτούς που κατοικούν στις Η.Π.Α.<sup>8</sup>

Παρά το ότι είναι σαφώς λιγότερο συχνό από το ΒΚΚ, η σημασία της αναγνώρισης, της πρώιμης διάγνωσης, της σταδιοποίησης και της ορθής αντιμετώπισης είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι το 20% των θανάτων από δερματικά καρκινώματα οφείλεται σ' αυτό.<sup>9</sup>

Συνδέεται άμεσα με την ηλικία και το πλείστο των ασθενών είναι άνω των 40 ετών. Οι άνδρες προσβάλλονται σε διπλάσιο ποσοστό από τις γυναίκες, γεγονός που φαίνεται να εξηγείται από τις επαγγελματικές δραστηριότητες, οι οποίες συνδέονται με έκθεση στην UV ακτινοβολία ή σε διάφορα χημικά. Ένας ακόμη λόγος είναι ότι τα μακριά μαλλιά και η χρήση "κραγιόν" προφυλάσσουν κατά ένα τρόπο τα αυτιά και τα χείλη των γυναικών.<sup>1,5</sup>

Είναι γεγονός ότι στην ανάπτυξη του ΑΚΚ σημαντικό ρόλο παίζει η συνολική δόση της υπεριώδους ακτινοβολίας, την οποία έχει δεχθεί το δέρμα και ο φωτότυπος του ατόμου. Οι δύο αυτές παράμετροι εξηγούν κατά ένα βαθμό την συχνότητα ανάπτυξής

του σε δέρμα εκτεθειμένο και αλλοιωμένο από την ηλιακή ακτινοβολία, όπως είναι το "άτριχο" κεφάλι, τα πτερύγια των αυτιών, το κάτω χείλος και η ραχιαία επιφάνεια των άκρων χειρών.<sup>10</sup>

Άλλοι προδιαθετικοί παράγοντες στην ανάπτυξη του ΑΚΚ είναι η ακτινοβολία Rφhtgen (συχνότερο σε περιοχές χρόνιας ακτινοδερματίτιδας) οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, οι ουλές από εγκαύματα ή χρόνιες δερματοπάθειες, τα χρόνια έλκη, τα στόμια συριγγίων, ιοί HPV (5, 8, 17, 21, 38, 16, 18), η ανοσοκαταστολή και κάποιες γενοδερματοπάθειες.<sup>11-15</sup>

Ειδικά για την ανοσοκαταστολή, αξίζει να αναφερθεί ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ενός ΑΚΚ σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι 18 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Η εμφάνιση συνήθως γίνεται 3 με 7 χρόνια μετά από την έναρξη αγωγής με κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη και κυκλοσπορίνη Α.<sup>16-17</sup> Τα ίδια περίπου υψηλά ποσοστά καταγράφονται και σε πάσχοντες από AIDS, όπως και σε άτομα που έχουν λάβει BRAF αναστολείς (vemurafenib, dabrafenib).<sup>18-19</sup>

Από τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα πρέπει να αναφερθούν ο λειχήνας του στοματικού βλεννογόνου και των γεννητικών οργάνων, ο σκληροατροφικός λειχήνας, η διαπυπτική ιδρωταδενίτιδα, ο χρόνιος ερυθηματώδης λύκος, η νόσος Hailey-Hailey, η λιποειδική νεκροβίωση, κ. ά.<sup>20-23</sup>

Τέλος, αρκετές γενοδερματοπάθειες - σχετικά σπάνιες - συνδυάζονται με την ανάπτυξη ΑΚΚ. Οι περισσότερο γνωστές είναι: η μελαγχρωματική ξηροδερμία, ο αλφισμός, η μυρμηκιοειδής επιδερμοδυσπλασία, τα σύνδρομα Werner, Fanconi, KID, Rothmund-Thomson, η δυστροφική μορφή της πομφολυγώδους επιδερμόλυσης, η ιχθύαση ύστριξ, η συγγενής δυσκεράτωση, κ. ά.<sup>24-26</sup>

Γενετική προδιάθεση έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες. Τα χρωμοσώματα που εμπλέκονται συχνότερα είναι τα 1, 11, 8, 9, 5, 3, και 7 με τις πιθανότερες κεντρομεριδιακές θέσεις να είναι οι 8p10-q11, 1p10-q12, 5p10-q11, 11p15 και 9p10-q10. Σημαντική και μεγάλη έρευνα έχει αναγνωρίσει 10 ξεχωριστούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφικούς τόπους (SNP), οι 6 εκ των οποίων συσχετίζουν τα γονίδια του χρώματος με τον πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος.<sup>27-28</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα του ΑΚΚ ποικίλει ανάλογα με

το αν η ανάπτυξή του γίνεται "de novo" - σε "υγιές" δέρμα δηλαδή - ή πάνω σε προϋπάρχουσα "προκαρκινική" βλάβη. Υπάρχουν επίσης διαφορές ανάλογα με την εντόπιση. Γενικά, η εικόνα κυμαίνεται μεταξύ ενός μικρού, επιφανειακού ογκιδίου και ενός ιδιαίτερα επιθετικού, διεισδυτικού όγκου που μπορεί να προκαλέσει μεταστάσεις και, τελικά, το θάνατο.<sup>2,28</sup>

Γενικά το ΑΚΚ είναι ασυμπτωματικό. Η αιμορραγία είναι ένας από τους συχνότερους λόγους που οδηγούν τους πάσχοντες στον Ιατρό. Τοπικά νευροπαθητικά συμπτώματα όπως μούδιασμα, καύσος, παραισθησία, ή παράλυση, υποδηλώνουν περινευρική διήθηση.<sup>29</sup>

Όταν αναπτύσσεται de novo, πρόκειται συνήθως για σκληρό, λευκωπό ή ερυθρωπό, υπερκερατωσικό έπαρμα, το οποίο βαθμιαία μεγεθύνεται. Άλλες φορές παρουσιάζεται ως έλκωση, ως μαλθακή - εύθρυπτη μάζα ή ως υπερκερατωσική πλάκα (Εικόνες 1 και 2). Τα όρια είναι συχνά ασαφή και η βάση στην οποία εδράζεται, ψηλαφάται σκληρή. Η σκληρία τις περισσότερες φορές επεκτείνεται και πέραν των ορατών ορίων της βλάβης. Σε κάποιες εντοπίσεις, ιδιαίτερα στο πρόσωπο και τον αυχένα, μπορεί να ψηλαφηθεί διογκωμένος επιχώριος λεμφαδένας, στοιχείο μεταστατικής δραστηριότητας.<sup>2,28</sup>

Η εικόνα του υπερκερατωσικού επάρματος - κέρας - συναντάται όταν το ΑΚΚ αναπτυχθεί σε προϋπάρχουσα ακτινική κεράτωση. Επίσης, πάλι σε έδαφος ακτινική κεράτωσης, η μορφή που μπορεί να λάβει το ΑΚΚ είναι της ήπιας υπερκερατωσικής, εύθρυπτης, μαλθακής βλάβης. Στις περιπτώσεις αυτές, με την απόσπαση των λεπίων, δημιουργείται έλκωση με πυθμένα αιμορραγικό, όπου πιθανώς να διακρίνονται λευκοκίτρινα "σφαιρίδια", τα οποία δημιουργούνται από κερατίνη (vermioties). Η έλκωση καλύπτεται στη συνέχεια από αιματογενή εφελκίδα.<sup>4,30</sup>

Αν η ανάπτυξη του ΑΚΚ γίνεται σε έδαφος νόσου του Bowen, τότε η κλινική εικόνα διαφέρει αρκετά.



Εικόνα 1

Τα όρια είναι περισσότερο σαφή, τα λέπια που καλύπτουν τη βλάβη είναι λεπτά, ξηρά και αποσπώνται δύσκολα. Και σ' αυτές όμως τις περιπτώσεις, ιδίως σε μη εκτεθειμένες στην ηλιακή ακτινοβολία περιοχές, το ΑΚΚ μπορεί να λάβει μυρμηκιάδη όψη ή να είναι μια πλάκα υγρή και δύσοσμη - ιδιαίτερα σε πατριμματικές εντοπίσεις.<sup>31</sup>

Το ΑΚΚ της *στοματικής κοιλότητας* αναπτύσσεται συνήθως σε έδαφος λευκοπλακίας ή ερυθροπλακίας και οι κύριες εντοπίσεις είναι η γλώσσα, η υπερώα, το έδαφος κάτω από τη γλώσσα και οι έσω επιφάνειες των παρειών (Εικόνα 3). Κλινικά, οι βλάβες έχουν τη μορφή λευκωπής, κοκκιώδους, "βελούδινης" ή ερυθρής, τραχειάς, διαβρωμένης, σκληρής στην ψηλάφιση πλάκας, ασυμπτωματικής ή επώδυνης, ιδιαίτερα κατά τη λήψη τροφής.<sup>32</sup>

Τα *χείλη*, ιδιαίτερα το κάτω χείλος, είναι μια από τις συχνότερες εντοπίσεις του ΑΚΚ. Η ανάπτυξη γίνεται συνήθως σε έδαφος ακτινικής χειλίτιδας ή λευκοπλακίας. Εντυπωσιακή είναι η υπεροχή της αναλογίας ανδρών/γυναικών στην συγκεκριμένη θέση που φθάνει τα 40:1.<sup>32-33</sup>

Η σε βάθος ανάπτυξη υποδηλώνεται από την σκληρία κατά την ψηλάφιση της βλάβης. Η αιματογενής εφελκίδα ή τα λέπια που καλύπτουν την αλλοιωμένη περιοχή, αποσπώνται σχετικά εύκολα και αποκαλύπτουν έλκωση που αιμορραγεί. Πιο σπάνια είναι η μορφή του ΑΚΚ των χειλέων υπό μορφή ανθοκραμβοειδούς όγκου.

Συνήθης εντόπιση του ΑΚΚ είναι τα *γεννητικά όργανα*. Στις γυναίκες θέση προτίμησης είναι τα μεγάλα χείλη, όπου η εικόνα είναι είτε της μυρμηκιάδους, λευκωπής βλάβης είτε της ερυθρής, σκληρής, διαβρωμένης πλάκας, ασυμπτωματικής ή κνησιώδους. Προηγείται σε μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων σκληροατροφικός λειχήνας της περιοχής.<sup>34</sup> Το



Εικόνα 2



Εικόνα 3

AKK της μύτης σχετίζεται με τους HPV, ιδίως τους 16, 18.

Στη βάλανο, το AKK είναι σπάνιο σε περιτετμημένους άνδρες, γεγονός που συνηγορεί στην άποψη ότι ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες είναι και η πλημμελής υγιεινή. Αναπτύσσεται είτε σε έδαφος ερυθροπλασίας του Queyrat, είτε σκληροατροφικού λειχήνα, φίμωσης ή σε υποτροπιάζοντα οξυγενή κονδυλώματα<sup>35</sup> (Εικόνα 4).

Οι ουλές από εγκαύματα, ακτινοθεραπεία, χρόνια έλκη ή χρόνιους τραυματισμούς, είναι πιθανές θέσεις ανάπτυξης AKK. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί γι' αυτήν την ανάπτυξη είναι συνήθως αρκετά έτη και η κλινική εικόνα λιγότερο χαρακτηριστική. Στοιχεία που πρέπει να κινήσουν την υποψία του AKK και να οδηγήσουν σε ιστολογική εξέταση είναι το επώδυνο, μη επιθηλιοποιούμενο έλκος, πάνω στην ουλή, η αιμορραγία και η βραδεία επέκτασή του.<sup>12,13,36</sup>

Τέλος, μια ιδιαίτερη, χαρακτηριστική κλινική μορφή του AKK είναι το μυρμηκιοειδές. Πρόκειται για βραδέως αναπτυσσόμενο εξωφυτικό όγκο, με ανθοκραμβοειδή επιφάνεια και λευκοκίτρινο χρώμα που πολύ συχνά συχέεται με μεγάλες κοινές μυρμηκίες.<sup>37</sup>



Εικόνα 4

Η μορφή αυτή μπορεί να εμφανισθεί στη στοματική κοιλότητα (oral florid papillomatosis), στα γεννητικά όργανα και την περιπρωκτική χώρα (γιγαντιαία οξυγενή κονδυλώματα των Buschke-Lfwenstein), στα πέλματα ηλικιωμένων (epithelioma cuniculatum), αλλά και σε κάθε άλλη περιοχή του σώματος, όπως το περιωνύχιο ή το υπωνύχιο.<sup>32,38-39</sup>

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ - ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Εκτός από την προφανή καταστροφική δράση στους ιστούς της περιοχής όπου εντοπίζεται, το AKK έχει σημαντική πιθανότητα να διηθήσει επιχώριους ή και απομακρυσμένους λεμφαδένες και να προκαλέσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα.<sup>2,33,40</sup>

Πρόσφατες μελέτες θεωρούν ότι η εντόπιση της βλάβης παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση. Έτσι, υψηλού κινδύνου AKK θεωρούνται αυτά που εντοπίζονται στα αυτιά, στα χείλη, στα βλέφαρα και, γενικά, η περιοχή της "μάσκας".<sup>28</sup> Επίσης, στα γεννητικά όργανα, τα χέρια και τα πόδια. Μέσου κινδύνου είναι αυτά που αναπτύσσονται στις παρειές, στο μέτωπο, στο "τριχωτό" της κεφαλής (όταν είναι γυμνό...), στον αυχένα και στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών, και, τέλος, χαμηλής επικινδυνότητας είναι του κορμού και των άκρων.<sup>41</sup>

Στους ανοσοκατεσταλμένους και στους μεταμοσχευμένους, όπως είναι φυσικό, η πρόγνωση είναι χειρότερη, όπως επίσης και στις περιπτώσεις πολλαπλών AKK ή AKK που υποτροπιάζουν μετά την θεραπεία.<sup>44-45</sup>

Παρά το ότι οι ακτινικές κερατώσεις θεωρούνται από πολλούς ότι αποτελούν ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου παράγοντες ανάπτυξης AKK, πρόσφατες έρευνες καταγράφουν ότι η πιθανότητα είναι μία στις 1000.<sup>46</sup>

Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι η πιθανότητα εξέλιξης βλαβών σκληροατροφικού λειχήνα σε ΑΚΚ είναι πολύ μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες.<sup>34-35,47</sup>

Κατά καιρούς έχουν προταθεί από διάφορους Οργανισμούς σταδιοποιήσεις, ώστε να γίνεται με βάση το στάδιο η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς, ακολουθώντας πρωτόκολλα. Πρόσφατα, η American Joint Committee on Cancer (AJCC) καθόρισε 4 στάδια:<sup>48</sup>

T1: Όγκος = <2cm στη μεγαλύτερη διάμετρο με λιγότερους από 2 παράγοντες υψηλού κινδύνου

T2: Όγκος >2cm ή οποιουδήποτε μεγέθους με 2 ή περισσότερους παράγοντες υψηλού κινδύνου.

T3: Όγκος με διήθηση στην σιαγόνα ή σε οστό της περιοχής.

T4: Όγκος με σκελετική ή περινευρική διήθηση στη βάση του κρανίου.

Ως παράγοντες υψηλού κινδύνου θεωρούνται: πάχος >2mm, στάδιο Clark IV ή μεγαλύτερο, περινευρική διήθηση, πρώτη εντόπιση στα αυτιά και χείλη και Ιστολογικά πτωχής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητο.

Επίσης, με βάση την ύπαρξη αδενικών μεταστάσεων, η AJCC διακρίνει 4 στάδια:<sup>49</sup>

N1: Μετάσταση σε 1 σύστοιχο λεμφαδένα, <3cm στη μεγαλύτερη διάσταση.

N2a: Μετάσταση σε 1 σύστοιχο λεμφαδένα, >3cm αλλά όχι >6cm στη μεγαλύτερη διάσταση.

N2b: Μετάσταση σε περισσότερους σύστοιχους λεμφαδένες, κανένας εκ των οποίων >6cm.

N2c: Μετάσταση σε αμφοτερόπλευρους λεμφαδένες, κανένας εκ των οποίων >6cm.

N3: Μετάσταση σε λεμφαδένα, του οποίου η διάσταση να είναι >6cm.

Φυσικά, στην πρόγνωση του ΑΚΚ σημαντικό ρόλο παίζει και ο ιστοπαθολογικός τύπος: έτσι, ακανθοκυτταρικά καρκινώματα δεσμοπλαστικά, ακανθολυτικά και de novo, όπως και τα χαμηλής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητα, έχουν υψηλότερη πιθανότητα μετάστασης και δυσμενέστερη πρόγνωση.<sup>2,28,50-51</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 484-501.
- Burton KA, Ashack KA, Khachoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A review of high-risk and metastatic disease. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(5):491-508.
- Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017; 177(2):359-72.
- Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Cutaneous squamous cell carcinoma and related entities: epidemiology, clinical and histological features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer*. 2015;39(4):206-15.
- Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol*. 2015; 54(2):130-40.
- Gurney B, Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy.1.Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 52(4):294-300.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5):1069-80.
- Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population 2012. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1081-86.
- Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck*. 2007; 29(7): 621-31.
- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 1(8589):795-7.
- Edwards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR, et al. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg* 1989; 124(1):115-7.
- Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, Bernard P; Angio-dermatology Group, French Society of Dermatology. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(7): 935-41.
- Jellouli-Elloumi A, Kochbati L, Dhraief S, et al. Cancers arising from burn scars: 62 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130(4):413-6.
- Wang J, Aldabagh B, Yu J, et al. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(4):621-9.
- Quint KD, Genders RE, de Koning MN, et al. Human beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas. *J Pathol* 2015; 235(2):342-54.
- Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(1):1-17.
- Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, et al. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84:437-9.
- Gordon SEA, Carucci JA. Skin cancer in immunosuppressed patients. *Facial Plast Surg*. 2013; 29(5):402-10.
- Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366(3):207-15.

20. Knackstedt TJ, Collins LK, Li Z, et al. Squamous cell carcinoma arising in hypertrophic lichen planus: a review and analysis of 38 cases. *Dermatol Surg* 2015; 41(12):1411-8.
21. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010; 220(2):147-53.
22. Flower C, Gaskin D, Bhamjee S et al. High-risk variants of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with discoid lupus erythematosus: a case series. *Lupus*. 2013; 22(7):736-9.
23. Kumaran MS, Kanwar AJ. Squamous cell carcinoma in untreated lichen sclerosus of the penis: a rare complication. *J Dermatol* 2004; 31(3):239-41.
24. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987; 123(2): 241-50.
25. Kromberg JG, Castle D, Zwane EM, et al. Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin Genet* 1989; 36(1):43-52.
26. Majewski S, Jablonska S. Skin autografts in epidermolytic verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. *Cancer Res* 1997; 57(19):4214-6.
27. Asgari MM, Wang W, Ioannidis NM, et al. Identification of susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2016; 136(5):930-7.
28. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lab Med*. 2017; 37(3):503-25.
29. Adams CC, Thomas B, Bingham JL. Cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: a case report and review of the literature. *Cutis* 2014; 93(3):141-4.
30. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol*. 2015;54(2):130-40.
31. Svajdler M Jr, Mezencev R, Kaspirkova J, et al. Human papillomavirus infection and p16 expression in extragenital/extraungual Bowen disease in immunocompromised patients. *Am J Dermatopathol* 2016; 38(10):751-7.
32. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification—part two. *J Cutan Pathol* 2006; 33(4):261-79.
33. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012; 106(7):811-5.
34. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, McKee PH, Neill SM. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol*. 2000; 143(6):1217-23.
35. Powell J, Robson A, Cranston D, et al. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol*. 2001; 145(1):85-9.
36. Gallagher RP, Bajdik CD, Fincham S, et al. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(6):419-24.
37. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(1):1-21.
38. Rock JA, Fischer ER. Florid papillomatosis of the oral cavity and larynx. *Arch otorinolaryngol* 1960; 72:480-93.
39. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001; 344(13):975-83.
40. Brantsch KD, Meisner C, Schoenfish B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(8):713-20.
41. David P, Kie-Kian A, David B, et al. NCCN clinical practice guideline in oncology: squamous cell skin cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015
42. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1681-91.
43. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(2):263-79
44. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152(4):419-28.
45. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10-year single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2015; 151(11):1220-5.
46. Papadakis MA. Quick medical diagnosis & treatment. USA: McGraw-Hill Education LLC.; 2014.
47. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol*. 2007; 178(6):2268-76.
48. Edge SE, Beebe D, Compton CC, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
49. Clark JR, Rumcheva P, Veness MJ. Analysis and comparison of the 7th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) nodal staging system for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(13):4252-8.
50. Pastuszek A, Hanson M, Grigg R. Squamous cell carcinoma of the lip: depth of invasion, local recurrence and regional metastases. Experience of a rural multidisciplinary head and neck unit. *J Laryngol Otol*. 2015; 130(1):32-7.
51. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015; 51(14):1989-2007.

Αθήνηλογραφία: Δ. Σωτηριάδης

Στεφ. Ταττη 12, Τ.Κ. 54622, Θεσσαλονίκη

E-mail: sotiriadisdim@gmail.com

# Η δέση της δερματοσκόπησης στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασμάτων της ιστογενετικής σειράς του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος: Αρχές - Αλγόριθμοι - Όρια

**Σγούρος Δ.** | Ακαδ. Υπ/φος, Β' Παν/κή Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. "Αττικόν"  
**Κατούλης Α.** | Αν. Καθηγητής, Β' Παν/κή Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. "Αττικόν"  
**Ρηγόπουλος Δ.** | Καθηγητής, Β' Παν/κή Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. "Αττικόν"

## Περίληψη

Η οικογένεια των ακανθοκυτταρικών όγκων ιστογενετικά περιλαμβάνει μια ομάδα νοσολογικών οντοτήτων, από προ-καρκινικές βλάβες, όπως η ακτινική υπερκεράτωση μέχρι διηθητικά καρκινώματα, όπως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Η Δερματοσκόπηση αποτελεί μια *in vivo*, κλινική, διαγνωστική μέθοδο, η οποία συμβάλλει στην ακριβή και αποτελεσματική διάκριση μεταξύ κακοήθων και καλοήθων δερματικών βλαβών. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η καταγραφή των διαφόρων δερματοσκοπικών προτύπων των δερματικών νεοπλασιών που συγκαταλέγονται εντός του βιολογικού φάσματος του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.

## *Dermoscopy for the Management of the Various Faces of Squamous Cell Carcinoma. Review of Literature*

*Sgouros D., Katoulis, A., Rigopoulos D.*

## Summary

In terms of histogenesis, the so-called family of Squamous Cell Carcinoma comprises of several distinct clinical entities, ranging from pre-cancerous lesions, such as actinic keratosis to invasive carcinomas, such as squamous cell carcinoma. Dermoscopy is a non-invasive diagnostic tool that enables accurate and prompt differential diagnosis between benign and malignant skin lesions. The goal of this review is to focus on the typical dermoscopic features of the neoplastic skin lesions within the biologic spectrum of squamous cell carcinoma.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Δερματοσκόπηση, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ακτινική υπερκεράτωση, νόσος Bowen, κερατοακάνθωμα

**KEY WORDS** • Dermoscopy, squamous cell carcinoma, actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Ουδέν

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Δερματοσκόπηση αποτελεί μια κλινική, διαγνωστική μέθοδο, η οποία με τη βοήθεια του δερματοσκοπίου μπορεί να αποδώσει μορφολογικές λεπτομέρειες της εξεταζόμενης βλάβης, οι οποίες δεν είναι ορατές με γυμνό οφθαλμό ή έστω με τη χρήση του κλασσικού εξεταστικού φακού. Σε αυτό το πλαίσιο η εφαρμογή της Δερματοσκόπησης μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική μας ακρίβεια για τη διαφορική διάγνωση τόσο του μελάνωματος όσο και των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος από άλλες καλοήθεις βλάβες.<sup>1,2</sup>

Ο όρος «Μη Μελανωματικοί Καρκίνοι Δέρματος» (Non-Melanoma Skin Cancer) περικλύει το σύνολο των κακοήθων όγκων του δέρματος πλην μελάνωματος. Οι δύο βασικοί εκπρόσωποι των παραπάνω όγκων είναι το Βασικοκυτταρικό (Basal Cell Carcinoma – BCC) και το Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα (Squamous Cell Carcinoma – SCC). Στην κλινική πράξη αντιπροσωπεύουν τη συχνότερη μορφή κακοήθους νεοπλασίας στον άνθρωπο. Χαρακτηριστικά δε, καταγράφονται περίπου 1.000.000 και 400.000 νέα περιστατικά NMSC κάθε χρόνο σε ΗΠΑ και Αυστραλία, αντίστοιχα.<sup>3</sup> Σε γενικές γραμμές οι μη-μελανωματικοί καρκίνοι δέρματος δεν είναι απειλητικοί για τη ζωή των ασθενών, εφόσον διαγνωσθούν και αντιμετωπιστούν έγκαιρα.<sup>4,5</sup> Η Δερματοσκόπηση συμβάλλει τα μέγιστα προς αυτή την κατεύθυνση της πρώιμης διάγνωσής τους σε αρχικό στάδιο.

Η οικογένεια των όγκων του Ακανθοκυτταρικού Καρκινώματος περιγράφεται με τον όρο «όγκοι που κερατινοποιούν» (keratinizing tumors) εξαιτίας της ιδιότητάς τους να παράγουν και συσσωρεύουν κερατίνη, η οποία αποτελεί πρωτεΐνη που συνιστά βασικό δομικό συστατικό της επιδερμίδας και συγκεκριμένα της κερατίνης σιβάδας. Σημειώνεται δε πως το εν λόγω χαρακτηριστικό εκφράζεται και στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Στο κλινικό φάσμα των κερατινοκυτταρικής προελεύσεως κακοήθων όγκων ανήκουν οι εξής νοσολογικές οντότητες:

- Ακτινική Υπερκεράτωση (Actinic Keratosis)
- Ενδοεπιδερμικό Καρκίνωμα (Intra-epidermal Carcinoma) ή Νόσος Bowen (Bowen's Disease)
- Κερατοακάνθωμα (Keratoacanthoma)
- Διηθητικό Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα (Invasive Squamous Cell Carcinoma)<sup>6</sup>

Η Δερματοσκόπηση συμβάλλει στην περιγραφή της φυσικής ιστορίας των κερατινοκυτταρικής προέλευσης όγκων από το αρχικό στάδιο της ακτινικής

υπερκεράτωσης μέχρι το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>7</sup>

## 1. ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗ

### 1.Α. Γενικές Αρχές

Οι ακτινικές υπερκερατώσεις (συνώνυμα: ηλιακή κεράτωση, κερατινοκυτταρική ενδοεπιδερμική νεοπλασία) αποτελούν τις πλέον συνηθισμένες βλάβες μέσα στο κλινικό φάσμα των ακανθοκυτταρικών όγκων. Θεωρούνται είτε προκαρκινικές βλάβες με τάση εξέλιξης προς το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είτε *in situ* ακανθοκυτταρικά καρκινώματα με κατά κανόνα καλοήθη πρόγνωση.<sup>3,8</sup> Ο κίνδυνος εξαλλαγής προς διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ασαφής και υπολογίζεται μεταξύ 0,1% και 10% ανάλογα με τη μελέτη. Συνολικά καταγράφεται πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος γύρω στο 14% σε άτομα που φέρουν >10 ακτινικών υπερκερατώσεων.<sup>9,10</sup>

Κλινικά οι ακτινικές υπερκερατώσεις εντοπίζονται συνήθως σε άτομα μέσης και τρίτης ηλικίας με ανοιχτόχρωμους φωτότυπους (Fitzpatrick I, II). Κατά κανόνα αναπτύσσονται στις χρόνια ηλιοεκτεθειμένα περιοχές (πρόσωπο, κεφαλή, άκρες χείρες, αντιβράχια, κνήμες), ενώ είναι λίγο συχνότερη η εμφάνισή τους στο ανδρικό φύλο. Η ανάπτυξή τους είναι αποδεικτική χρόνιας ηλιακής έκθεσης γι' αυτό και συνήθως συνοδεύονται από σημεία χρόνια φωτογηρασμένου δέρματος, όπως π.χ ηλιακές φακές και ηλιακή ελάστωση.

Μακροσκοπικά, εκδηλώνονται ως ερυθηματώδεις κηλίδες ή πλάκες με χαρακτηριστικό στέρεα προσκολλημένο, λευκωπό ή κιτρινωπό λέπι, στοιχείο που δικαιολογεί την τυπική τραχύτητα κατά την ψηλάφησή τους. Συνήθως εκδηλώνονται ως πολλαπλές βλάβες και σπανιότερα έχουν τη μορφή της μονήρους βλάβης.<sup>10</sup> Η κλινική τους ταξινόμηση ακολουθεί την κλίμακα Olsen, όπου κατηγοριοποιούνται ως εξής:

1. Σταδίου I → Λεπτές ακτινικές υπερκερατώσεις, καλύτερα ψηλαφητές παρά ορατές
2. Σταδίου II → Μετρίου πάχους βλάβες, το ίδιο ικανοποιητικά ψηλαφητές όπως και ορατές κλινικά
3. Σταδίου III → Παχιές ακτινικές υπερκερατώσεις ορατές κλινικά<sup>11</sup>

Οι ακτινικές υπερκερατώσεις μπορούν να μιμούνται διάφορες καλοήθεις και κακοήθεις βλάβες, όπως σμηγματορροϊκή υπερκεράτωση, έκζεμα, μυρμηκιά, επιφανειακό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, νόσο

Bowen κ.ά. Επίσης, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και μια ακόμη κλινικοδερματοσκοπική ποικιλία, τυπική σε σκουρόχρωμους φωτότυπους (Fitzpatrick IV), η μελαγχρωματική ακτινική υπερκεράτωση, η οποία εγείρει διαφοροδιαγνωστικά ζητήματα με την κακοήθη φακή (lentigo maligna).<sup>12</sup>

**1.Β. Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά**

Όπως προαναφέρθηκε στην εισαγωγή, δερματοσκοπικά ευρήματα είναι χρήσιμα στην μη-επεμβατική κλινική οριοθέτηση των διαφορετικών σταδίων εξέλιξης των ακανθοκυτταρικών νεοπλασμάτων. Σε αυτή τη λογική, είναι ενδιαφέρον ότι και ανάμεσα στις ακτινικές υπερκερατώσεις κάθε επιμέρους στάδιο παρουσιάζει αντίστοιχα, διαγνωστικώς σημαντικά δερματοσκοπικά γνωρίσματα.

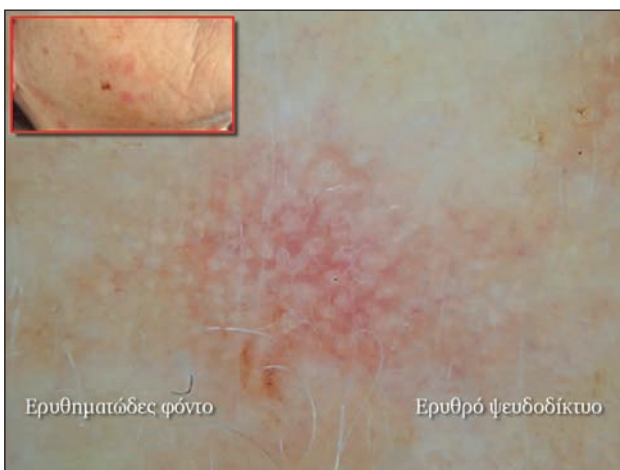
**Ακτινική Υπερκεράτωση Σταδίου I**

Κλινικά εκδηλώνεται με τη μορφή ερυθματώδους κηλίδας ήπια ψπλαφητής. Δερματοσκοπικά διακρίνεται (Εικόνα 1):

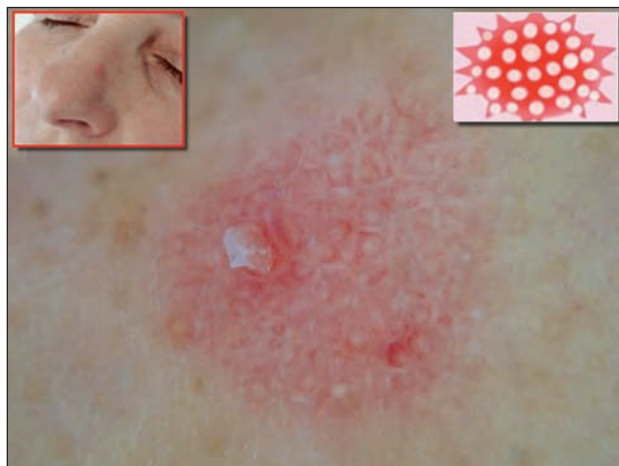
- ερυθρό ψευδοδίκτυο (τυπικό σε βλάβες προσώπου και κεφαλής) πάνω σε ασθενές ερυθματώδες φόντο (pale-red erythema) και
- συνοδό λεπτό λέπι<sup>3,10</sup>

**Ακτινική Υπερκεράτωση Σταδίου II**

Σε αυτό το στάδιο οι ακτινικές υπερκερατώσεις μπορούν να είναι κλινικά ορατές, οπότε μακροσκοπικά έχουν τη μορφή ερυθματώδους πλάκας με περισσότερο εμφανές λέπι. Δερματοσκοπικά εκφράζουν το λεγόμενο «πρότυπο δίκην φράουλας» (strawberry



**Εικόνα 1** – Ακτινική υπερκεράτωση σταδίου I με ερυθρό ψευδοδίκτυο πάνω σε ασθενές ερυθματώδες φόντο.



**Εικόνα 2** – Ακτινική Υπερκεράτωση σταδίου II με συνδυασμό στοχοειδών τριχικών θυλάκων, η οποίοι περιβάλλονται από κυματιστά, γραμμοειδή αγγεία

pattern). Συγκεκριμένα, το φραουλοειδές πρότυπο σχηματίζεται από το συνδυασμό:

- ερυθματώδους φόντου μαζί με
- διευρυσμένα στόμια τριχικών θυλάκων εντός των οποίων υπάρχουν λευκοκίτρινα κεράτινα βύσματα που μπορεί να περιβάλλονται από λευκούς κύκλους. Αυτή η εικόνα των τριχικών θυλάκων είναι ενδεικτική κερατινοποίησης (Εικόνα 2)<sup>3,10</sup>
- επιπλέον εύρημα αποτελούν τα γραμμοειδή, κυματιστά αγγεία (linear-wavy vessels) που περιβάλλουν τα στόμια των τριχικών θυλάκων.<sup>13</sup>
- ένα ακόμα σύνθητες, πλην όμως μη ειδικό, εύρημα είναι το σημείο της ροζέτας εντός του τριχικού θυλάκου, το οποίο αποτελείται από τέσσερα, στενά συνδεόμενα, λευκά σφαιρίδια (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3** – Ακτινική υπερκεράτωση με εκσεσημασμένη παρουσία του σημείου της ροζέτας εντός των τριχικών θυλάκων.

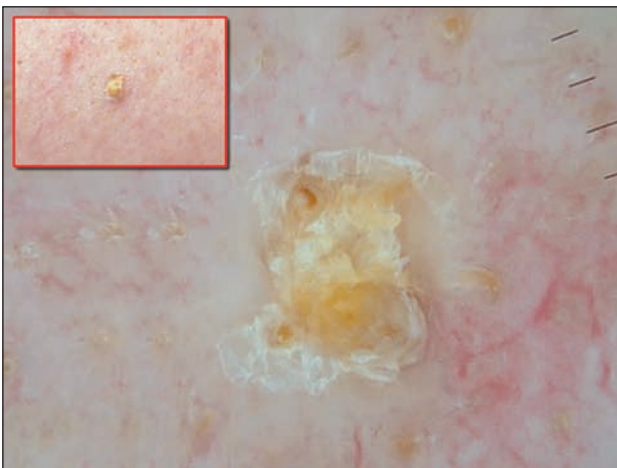
### Ακτινική Υπερκεράτωση Σταδίου III

Σε αυτό το στάδιο, πέρα από την εμφανή κλινική εικόνα της παχιάς, υπερκερατωσικής ακτινικής υπερκεράτωσης, δερματοσκοπικά αναγνωρίζονται δύο πιθανές μορφές:

- η μη ειδική μορφή με τα παχιά, κιτρινωπά λέπια και
- οι διευρυσμένοι, κερατωτικοί τριχικοί θύλακες πάνω σε λευκοκίτρινο φόντο (Εικόνες 4, 5).<sup>3,10</sup>

Στις ακτινικές υπερκερατώσεις που εντοπίζονται εκτός του προσώπου και της κεφαλής, λόγω διαφορετικής ανατομίας του δέρματος, δεν εμφανίζονται δερματοσκοπικά σημεία όπως το ερυθρό ψευδοδίκτυο ή το πρότυπο δίκην φράουλας. Αντιθέτως, η κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά της επιφανειακής, λεπτής απολέπισης και του ερυθρού χρώματος μας οδηγούν στην ορθή διάγνωση.

Επιπλέον, η Δερματοσκόπηση αποδεικνύεται ένα χρήσιμο εργαλείο πέρα από τη διάγνωση των ακτινικών υπερκερατώσεων, καθώς συμβάλλει στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Χαρακτηριστικά στις ακτινικές υπερκερατώσεις, στις οποίες ακολουθείται τοπικά αγωγή (π.χ. ιμικουιμόδη), η εξέλιξη στοιχείων νεοαγγειογέννεσης, όπως ερυθρό ψευδοδίκτυο και γραμμοειδή – κυματιστά αγγεία, είναι ενδεικτικά κάθαρσης του πεδίου της βλάβης. Κατ' αυτόν τον τρόπο η Δερματοσκόπηση αναδεικνύεται ως ένα βοήθημα πέρα από την κλινική εκτίμηση με γυμνό οφθαλμό.<sup>14</sup> Σε γενικές γραμμές, η Δερματοσκόπηση φαίνεται να επιτυγχάνει διαγνωστική ειδικότητα και ευαισθησία για τις ακτινικές υπερ-



**Εικόνα 4** – Ακτινική υπερκεράτωση σταδίου III με εκσεσημασμένη υπερκεράτωση και υπερτροφικό, σκληρό κιτρινωπό λέπι.

κερατώσεις σε ποσοστό 95% και 98%, αντίστοιχα.<sup>3,15</sup>

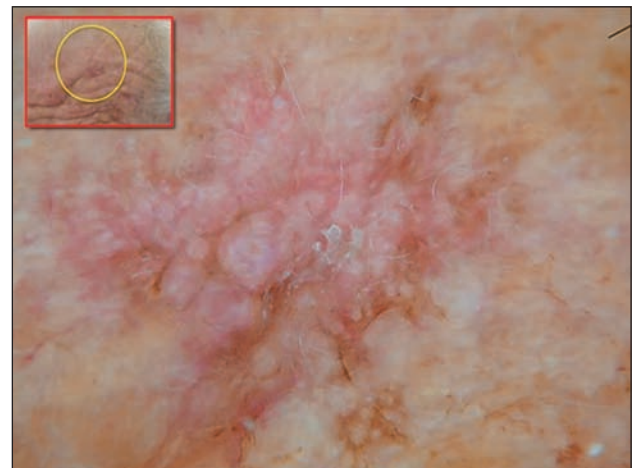
### Μελαγχρωματική Ακτινική Υπερκεράτωση

Η Μελαγχρωματική Ακτινική Υπερκεράτωση αποτελεί μια κλινικοδερματοσκοπική ποικιλία της ακτινικής υπερκεράτωσης, η οποία τυπικά συναντάται σε άτομα με συγκριτικά σκουρόχρωμους φωτότυπους (κυρίως Fitzpatrick IV). Λόγω της μεγάλης ομοιότητάς της με την κακοήθη φακή συνιστά ένα από τα δυσκολότερα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα της Δερματικής Ογκολογίας.

Ως γενικές αρχές ισχύουν όσα προαναφέρθηκαν για τις ακτινικές υπερκερατώσεις. Πρόκειται για βλάβες με την κλινική μορφή των μελαγχρωματικών κηλίδων ή πλακών που εντοπίζονται σε ηλιοεκτεθειμένα σημεία του σώματος, όπως το πρόσωπο και η κεφαλή, με μια χαρακτηριστική τραχύτητα κατά την ψηλάφησή τους.

Δερματοσκοπικά, Μελαγχρωματική Ακτινική Υπερκεράτωση και Κακοήθης Φακή μοιράζονται κοινά ευρήματα, όπως δακτυλιοειδές, κοκκιώδες πρότυπο και ρομβοειδείς σχηματισμούς, στοιχείο που εξηγεί τη σημαίνουσα διαφοροδιαγνωστική δυσχέρεια μεταξύ αυτών.<sup>12</sup> Ωστόσο, σημεία στατιστικώς σημαντικά για τη διάκριση υπέρ της ακτινικής υπερκεράτωσης μελαγχρωματικού τύπου αποτελούν τα εξής:

- Λευκά, ευκρινώς σχηματισμένα στόμια τριχικών θυλάκων<sup>16</sup>
- Λευκωπά, επιφανειακά λέπια<sup>16</sup>
- Αυξημένο ερύθημα εντός της βλάβης<sup>16</sup>
- Διακοπτόμενο ψευδοδίκτυο<sup>12</sup>



**Εικόνα 5** – Υπερτροφική ακτινική υπερκεράτωση σταδίου III με διευρυσμένους, κερατωτικούς τριχικούς θύλακες πάνω σε λευκοκίτρινο φόντο.

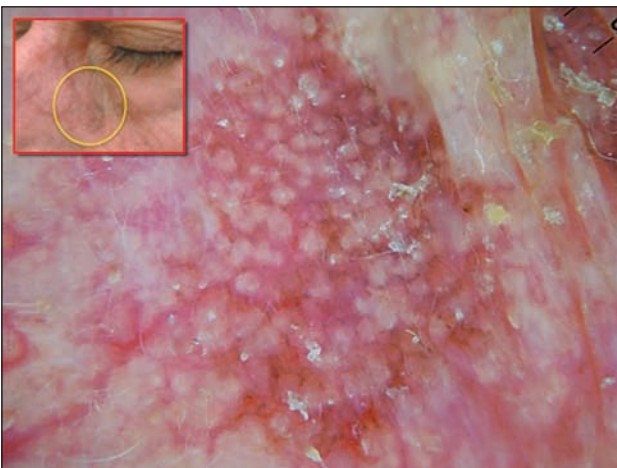
- Έλλειψη γκρι περιθυλακικών κύκλων, σημείο κατά τα άλλα διαγνωστικό για την κακοήθη φακί<sup>12</sup>
- Κλινικά, η τραχύτητα κατά την ψηλάφηση

Εν κατακλείδι, ωστόσο, σε αυτό το κλινικό σενάριο της διαφορικής διάγνωσης μεταξύ Μελαγχρωματικής Ακτινικής Υπερκεράτωσης και Κακοήθους Φακίς, συχνά η Δερματοσκόπηση συναντά διαγνωστικό περιορισμό καθώς μπορεί να είναι επισφαλής η αποκλειστική χρήση της για την οριστική διάγνωση. Πέραν των δεδομένων δυνατοτήτων της Δερματοσκόπησης ως διαγνωστικής τεχνικής, ακόμη και κλινικά είναι συχνά δύσκολη η διάκριση ανάμεσα σε μια Μελαγχρωματική Ακτινική Υπερκεράτωση και μια Κακοήθη Φακί. Σε έντονη διαφοροδιαγνωστική δυσκολία κρίνεται απαραίτητη η λήψη βιοψίας δέρματος και σε κάθε περίπτωση η αποφυγή τοπικών καταστρεπτικών μεθόδων, όπως π.χ. η κρυοπηξία με υγρό άζωτο, λόγω της πιθανότητας ύπαρξης ενός μελανώματος του τύπου της κακοήθους φακίς, για το οποίο η δέουσα θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η χειρουργική αφαίρεση (Εικόνα 6).

## 2. ΕΝΔΟΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (ΝΟΣΟΣ BOWEN)

### 2.Α. Γενικές Αρχές

Το ενδοεπιδερμικό καρκίνωμα ή αλλιώς νόσος Bowen ορίζεται ως ένα in situ Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα με δυσπλασία σε όλο το πάχος της επιδερμίδας και τάση για επιφανειακή ανάπτυξη. Η συχνότη-



**Εικόνα 6** – Μελαγχρωματική ακτινική υπερκεράτωση με ευκρινώς σχηματισμένα στόμια τριχικών θυλάκων και λευκωπά, επιφανειακά λέπια.

τα εμφάνισής του δεν είναι απολύτως ξεκάθαρη. Υπολογίζεται σύμφωνα με μελέτες σε 14,9 περιστατικά ετησίως ανά 100.000 πληθυσμού στις ΗΠΑ.<sup>17</sup> Η βλάβη μπορεί να αναπτυχθεί είτε de novo είτε επί εδάφους χρονίως ηλιοεκτεθειμένου δέρματος, συχνά υπό μορφή προσομοιάζουσα ακτινική υπερκεράτωση (bowenoid actinic keratosis).<sup>18</sup> Με βάση αυτά τα κλινικά γνωρίσματα η νόσος θεωρείται νοσολογικά ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ ακτινικής υπερκεράτωσης και διηθητικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, κάτι το οποίο όμως δεν επιβεβαιώνεται παθογενετικά, όπου η νόσος δείχνει να ακολουθεί μια αυτόνομη πορεία.<sup>19</sup> Αν δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά εμφανίζει κίνδυνο πρόοδου σε διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σε ποσοστό 3%-20% ανά έτος.<sup>3</sup>

Κλινικά, η νόσος εκδηλώνεται με τη μορφή μονήρους, σαφώς περιγεγραμμένης, ερυθρηματολεπιδώδους πλάκας, η οποία προσομοιάζει με πληθώρα καταστάσεων, όπως ψωρίαση, έκζεμα, ακτινική υπερκεράτωση, επιφανειακό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα κ.ά. Η ανάπτυξη της νόσου μπορεί να γίνει οπουδήποτε στο σώμα και όχι αποκλειστικά σε ηλιοεκτεθειμένα σημεία εξίσου και στα δύο φύλα.<sup>20</sup>

### 2.Β. Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά

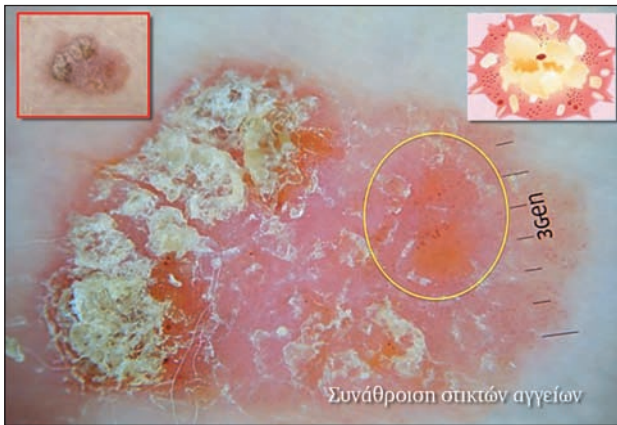
Τα βασικά δερματοσκοπικά γνωρίσματα της νόσου Bowen είναι τα εξής:

- Ομαδοποιημένα αγγεία δίκην νεφρικού σπειράματος (σπανιότερα στικτά)
- Κιτρινωπά (λιγότερο συχνά λευκωπά) επιφανειακά λέπια
- Πορτοκαλί-κιτρινωπές περιοχές που αντιστοιχούν σε επιφανειακές διαβρώσεις
- Ρόδινο φόντο (Εικόνα 7)

Σημειώνεται επίσης πως μεταξύ των διαφόρων δερματοσκοπικών τύπων της ακτινικής υπερκεράτωσης παρατηρείται το λεγόμενο πρότυπο «δίκην ερυθρής αστρικής έκρηξης» (red starburst pattern), το οποίο σχηματίζεται από ακτινωτές ερυθρές γραμμώσεις στην περιφέρεια της βλάβης ή ακόμη και από αγγεία δίκην φουρκέτας. Το εν λόγω πρότυπο συνδυάζεται από ορισμένους συγγραφείς με την μετάπτωση μιας ακτινικής υπερκεράτωσης προς τη νόσο Bowen, ένα φαινόμενο το οποίο όμως, σύμφωνα με τη γνώμη των συγγραφέων, συνιστά έναν παθοβιολογικά αμφιλεγόμενο μηχανισμό.<sup>7</sup>

### Μελαγχρωματική Νόσος Bowen

Η νόσος Bowen σπανιότερα μπορεί να εκδηλωθεί



**Εικόνα 7** – Νόσος Bowen με ομαδοποιημένα σικτιά αγγεία, κιτρινωπά επιφανειακά λέπια, πορτοκαλί-κιτρινωπές περιοχές που αντιστοιχούν σε επιφανειακές διαβρώσεις πάνω σε με ειδικό ρόδινο φόντο.

με τη μορφή μελαγχρωματικής κηλίδας ή πλάκας μιμούμενη μελανοκυτταρική βλάβη. Το χαρακτηριστικό δερματοσκοπικό της γνώρισμα, πλην των ομαδοποιημένων σπειροειδών αγγείων, είναι τα καφέ κοκκία ή σφαιρίδια, τα οποία κατανέμονται γραμμοειδώς σε ακτινωτή διάταξη στην περιφέρεια της βλάβης<sup>10</sup> (Εικόνα 8).

### 3. ΚΕΡΑΤΟΑΚΑΝΘΩΜΑ

#### 3.Α. Γενικές Αρχές

Το κερατοακάνθωμα θεωρείται μια μορφή ακανθοκυτταρικού καρκινώματος καλοήθους πρόγνωσης



**Εικόνα 8** – Μελαγχρωματική νόσος Bowen με χαρακτηριστικά καφέ κοκκία, τα οποία κατανέμονται γραμμοειδώς σε ακτινωτή διάταξη στην περιφέρεια της βλάβης.

με χαρακτηριστική κλινική μορφολογία και πορεία ανάπτυξης. Δεδομένης δε και της μεγάλης ιστοπαθολογικής του ομοιότητας με το ανώτερας διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα ανιλαμβάνεται κανείς τα δυσδιάκριτα όρια μεταξύ κερατοακάνθωματος και διηθητικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.

Κλινικά, το κερατοακάνθωμα έχει χαρακτηριστική πορεία εμφανιζόμενο ως ταχέως αναπτυσσόμενη βλατίδα, η οποία εξελίσσεται εντός ολίγων εβδομάδων σε λευκορόδινο ή/και ερυθρηματώδες ογκίδιο με κεντρικό κεράτινο κρατήρα. Η εξέλιξη του μπορεί να είναι είτε προς τη διατήρηση σταθερού μεγέθους, το οποίο αποτελεί και το πλέον σύνθετο κλινικό σενάριο είτε προς την – ασυνήθιστη – αυτόματη υποστροφή. Εντοπίζεται κατά κανόνα ως μονήρης βλάβη στα πλιοεκτεθειμένα σημεία του σώματος, συνήθως ανοιχτόχρωμων ατόμων μέσης ή/και τρίτης ηλικίας. Έκθυση πολλαπλών κερατοακάνθωμάτων συναντάται σε διάφορες σπανιότερες καταστάσεις, όπως το σύνδρομο Muir-Torres και μετά τη θεραπεία με BRAF αναστολείς (vemurafenib) σε ασθενείς με μη-χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα.

Η κλινική εικόνα του κερατοακάνθωματος είναι αντιπροσωπευτική. Έχει την εικόνα ενός σκληρής σύστασης ερυθρορόδινου ογκιδίου με σαφή όρια και ένα χαρακτηριστικό κεντρικό κεράτινο βύσμα.<sup>10</sup>

#### 3.Β.Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά

Τα δερματοσκοπικά ευρήματα στο κερατοακάνθωμα είναι τα εξής (Εικόνα 9):

- Κεντρικό, λευκοκίτρινο-καφέ κεράτινο βύσμα, το οποίο μπορεί να περιέχει αιμορραγικά στίγματα



**Εικόνα 9** – Κερατοακάνθωμα άνω βλεφάρου με κεντρικό κεράτινο βύσμα, λευκό χρώμα ογκιδίου και μεγάλα αγγεία δίκην φουρκέτας, τα οποία έχουν κατεύθυνση προς το κέντρο της βλάβης.

- Λευκορόδινο φόντο στο ογκίδιο
- Αγγεία δίκην φουρκέτας ή γραμμοειδή ακανόνιστα αγγεία που διατάσσονται στην περιφέρεια του ογκιδίου με κατεύθυνση προς το κέντρο της βλάβης
- Σε ορισμένες περιπτώσεις διακρίνονται λευκοί κύκλοι που περιβάλλουν σχηματισμένους τριχικούς θυλάκους επί του ογκιδίου, ένα τυπικό εύρημα των όγκων με κερατινοποίηση<sup>21</sup>

## 4. ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

### 4.A. Γενικές Αρχές

Το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας κακοήθης όγκος του δέρματος, ο οποίος εξορμάται είτε από τα κύτταρα της επιδερμίδας είτε από τα εξαρτήματα του δέρματος. Σε αντίθεση με τις άλλες νοσολογικές οντότητες των όγκων κερατινοκυτταρικής προέλευσης, το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα έχει την τάση να μεθίσταται σε λεμφαδένες και εσωτερικά όργανα.<sup>5</sup>

Τυπικά εκδηλώνεται ως ερυθρόλευκος όγκος με συνοδό έλκωση σε χρόνια ηλιοεκτεθειμένο δέρμα (πρόσωπο, κεφαλή, άκρες χείρες). Το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται είτε de novo επί φαινομενικά υγιούς δέρματος είτε επί εδάφους ακτινικών υπερκερατώσεων ή ενδοεπιδερμικού καρκινώματος. Η ύπαρξη ακτινικών υπερκερατώσεων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Βασικές διαφορικές διαγνώσεις είναι το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και το αμελανωτικό μελάνωμα. Ωστόσο, στις πρώιμες μορφές του μπορεί να μιμείται ακτινική υπερκεράτωση, νόσο Bowen, ερεθισμένη σημηματοροϊκή υπερκεράτωση, κοινή μυρμηκιά κ.ά.<sup>10</sup>

### 4.B. Δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά

Η Δερματοσκόπηση αποτελεί σημαντικό κλινικό βοήθημα όχι μόνο για την έγκαιρη διάγνωση του όγκου, αλλά και τον προσδιορισμό του σταδίου διαφοροποίησής του, καθώς ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης υπάρχουν και αντίστοιχα δερματοσκοπικά ευρήματα.<sup>3</sup> Συγκεκριμένα:

#### Υψηλής διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

- ✓ Λευκοί κύκλοι που περιβάλλουν τα θυλακικά στόμια

- ✓ Κιτρινωπά βύσματα εντός των θυλακικών στομιών
- ✓ Λευκωπό φόντο
- ✓ Άμορφες λευκοκίτρινες συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν σε μάζες κερατίνης
- ✓ Πορτοκαλι-ερυθρές αιμορραγικές εφελκίδες
- ✓ Σπανιότερα έλκωση

Σε γενικές γραμμές κυριαρχεί το λευκό χρώμα και είναι έκδηλα τα σημεία κερατινοποίησης<sup>3,21</sup> (Εικόνα 10).

#### Χαμηλής διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

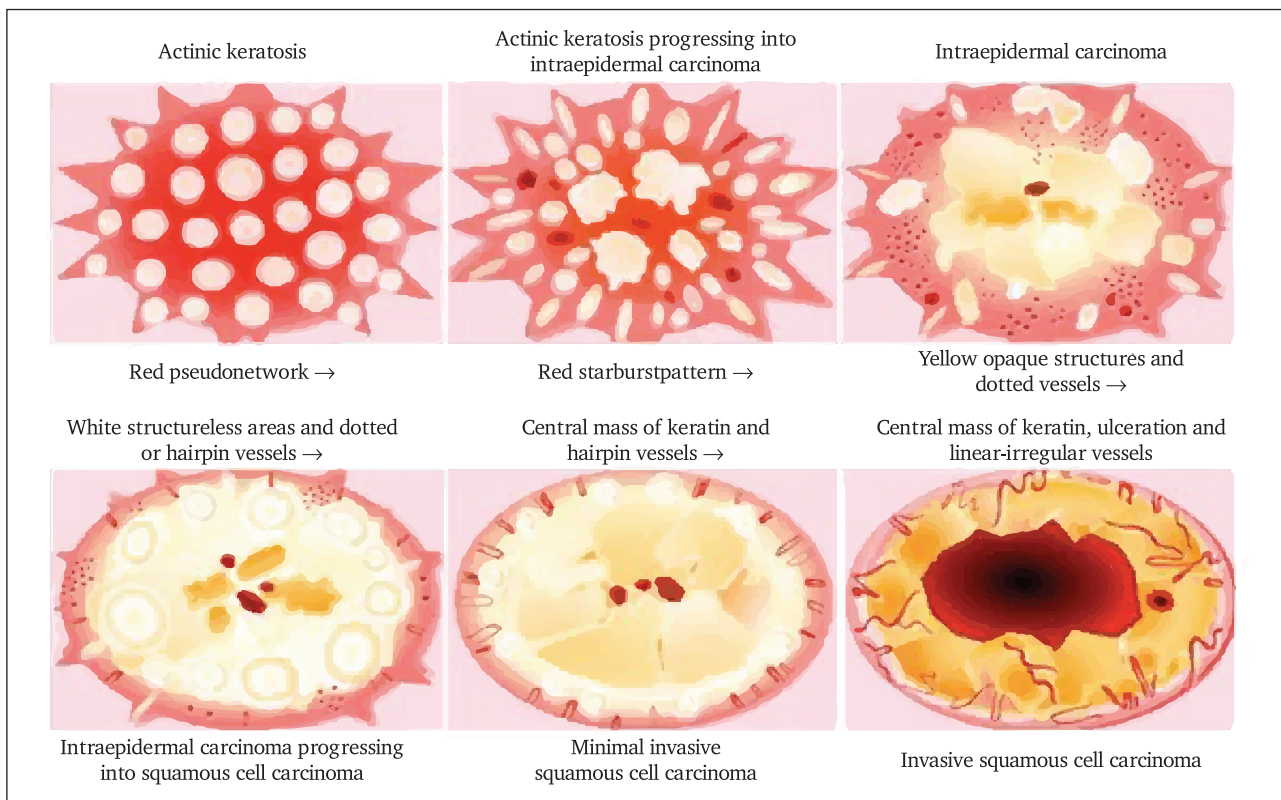
- ✓ Πολύμορφο αγγειακό πρότυπο (γραμμοειδή ακανόνιστα, δίκην φουρκέτας, σπειραματοειδή αγγεία και σπανιότερα σικτά αγγεία)
- ✓ Ερυθρό φόντο
- ✓ Έλκωση
- ✓ Πορτοκαλι-ερυθρές αιμορραγικές εφελκίδες

Όσο πιο φτωχή είναι η διαφοροποίηση του όγκου, τόσο κυριαρχεί το ερυθρό έναντι του λευκού χρώματος λόγω κυριαρχίας των πολύμορφων αγγειακών προτύπων στα πλαίσια νεοαγγειογένεσης, εντονότερων διαβρώσεων-ελκώσεων και, τέλος, εξαιτίας λιγότερα έντονων σημείων κερατινοποίησης<sup>3,10,21</sup> (Εικόνα 11).

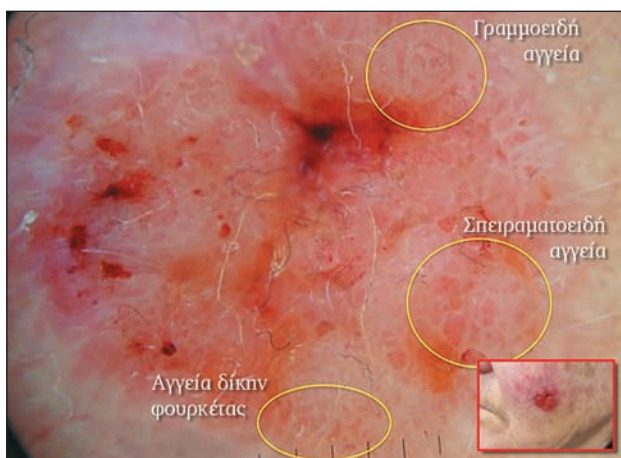
Συμπερασματικά, η Δερματοσκόπηση περιγράφει τη φυσική ιστορία εξέλιξης των κερατινοκυτταρικής προέλευσης όγκων από την ακτινική υπερκεράτωση μέχρι το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα<sup>7</sup> (Γράφημα 1). Πέρα από ένα αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο, συμβάλλει και στην εκτίμηση



**Εικόνα 10** – Ανώτερης διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα με βύσματα κερατίνης εντός των τριχικών θυλάκων, οι οποίοι περιβάλλονται από λευκούς κύκλους. Επίσης παρατηρούνται γραμμοειδή ακανόνιστα αγγεία.



**Γράφημα 1** – Προτεινόμενο δερματοσκοπικό, περιγραφικό μοντέλο μετάπτωσης από την ακτινική υπερκεράτωση προς το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Από Zalaudek I, et al. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:589-97.



**Εικόνα 11** – Χαμηλής διαφοροποίησης ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα με έντονο ερυθρό χρώμα λόγω του πολύμορφου αγγειακού προτύπου και των ελκώσεων που αναπτύσσονται επί του όγκου.

του θεραπευτικού αποτελέσματος σε βλάβες για τις οποίες δεν χρησιμοποιείται αποκλειστικά η χειρουργική αφαίρεση, όπως π.χ στις ακτινικές υπερκερατώσεις. Τέλος, στο διηθητικό ακανθοκυτταρικό

καρκίνωμα μπορεί να αποτελέσει βοηθητικό εργαλείο για τον κλινικό Δερματολόγο ώστε να διακρίνει το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, κάτι το οποίο δεν είναι δυνατό διά γυμνού οφθαλμού.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(5),679-93.
2. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002; 3:159-65
3. Lallas A, Argenziano G, Zendri E, et al. Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2013; 13:541-58.
4. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005; 353:2262-69.
5. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001; 344: 975-83.
6. Zalaudek I, Lallas A, Longo C, et al. Problematic lesions in the elderly. *Dermatol Clin* 2013; 31:549-64.

7. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasivesquamous cell carcinoma: a progression model. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66:589-97.
8. Quatresooz P, Pirard-Franchimont C, Paquet P, et al. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novelpharmacological issues. *Eur J Dermatol.* 2008; 18:6-10.
9. Robinson JK. Squamous Cell Carcinoma. In: Sober AJ, Haluska FG, eds. *Atla of Clinical Oncology: Skin Cancer.* Hamilton, Ontario (Canada): BC Decker Inc; 2001. P.74-75.
10. Giacomel J, Zalaudek I. Pink Lesions. *Dermatol Clin* 2013; 31:649-78.
11. Olsen EA et al. A double-blind, vehiclecontrolledstudy evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 738-43.
12. Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermatoscopyof flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge-between pigmented actinic keratosis and lentigomaligna.*Br J Dermatol* 2010; 163:1212-7.
13. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G et al. Dermoscopy of facial nonpigmentedactinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006; 155:951-6.
14. Kanar N, Sanli B, Zalaudek I, et al. Dermatoscopy for monitoring treatment of actinic keratosis with imiquimod. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37:567-9.
15. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo Jet al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imagingtechnique for actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2012; 148:1159-64.
16. Lallas A, Tschandl P, Kyrgidis A, et al. Dermoscopic clues to differentiate facial lentigomaligna from pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2016; 174(5):1079-85.
17. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: acomprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol.* 2006; 33:191-206.
18. Bell HK, Rhodes LE. Bowen's disease – a retrospective review of clinical management. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:338-9.
19. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol* 2007; 156:11-21.
20. Kossard S, Rosen R. Cutaneous Bowen's disease. An analysis of 1001 cases accordingto age, sex, and site. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27:406-10.
21. Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol.* 2012; 148:1386-92.

**Αλληλογραφία: Δ. Σγούρος**

*Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών*

*Νόσων ΕΚΠΑ, Ρίμνι 1, Χαϊδάρι*

*Τηλ: 302105832396*

*Email: disgo79@gmail.com*

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ

# EFFACLAR DUO (+) SPF30

Με Ιαματικό Νερό της La Roche-Posay

ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΗ ΕΝΥΔΑΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΔΕΡΜΑ ΜΕ ΗΠΙΑ Ή ΜΕΤΡΙΑ ΜΙΚΤΗ ΑΚΜΗ  
ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΑΝΤΗΛΙΑΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ SPF 30

ΕΝΙΣΧΥΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ  
ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ  
ΜΕΤΑΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΥΠΕΡΧΡΩΣΕΩΝ

ΔΥΟ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ:

- > **PROCERAD™**: Μειώνει τη φλεγμονή και τη μελανογένεση
- > **[XL]-PROTECT™**: Σύστημα φίλτρων που προστατεύει από τη UVA / UVB ακτινοβολία + αντιοξειδωτικό σύμπλοκο

ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ  
ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΟΡΑΤΩΝ ΥΠΕΡΧΡΩΣΕΩΝ\*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΗ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ\*

Κατάλληλη για το ευαίσθητο δέρμα

**Εφαρμόζεται το πρωί**

- > Ως μονοθεραπεία
- > Συμπληρωματικά των φαρμακευτικών αγωγών
- > Ως συντήρηση μετά το τέλος των φαρμακευτικών αγωγών

\***Πρωτόκολλο**: 50 ασθενείς ηλικίας 18-40 ετών. Εφαρμογή EFFACLAR DUO (+) SPF 30 μία φορά τη μέρα για 4 εβδομάδες. Αξιολόγηση από δερματολόγους και αυτοαξιολόγηση από τους ασθενείς.

NEO



- > Χωρίς paraben
- > Μη φαγεσσωρόγονο
- > Μη λιπαρό
- > Εξαιρετική βάση μακιγιάζ

## ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Τριγώνη Α.

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Β' Δερμ/κή Κλινική Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΚΚ) είναι η συχνότερη μορφή δερματικού καρκίνου. Εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε έντριχα, φωτοεκτεθειμένα μέρη.

Η αθροιστική δράση της ηλιακής ακτινοβολίας φαίνεται να αποτελεί έναν από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες. Εμφανίζει μεγάλη κλινική ποικιλομορφία και κατατάσσεται σεπέντε κύριες κλινικές μορφές.

Η εντόπισή του είναι συχνότερη στους άντρες, αν και τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της εμφάνισής του στις γυναίκες. Εξεθίσσεται με βραδύ ρυθμό ενώ μεθίσταται σπάνια, παρ' όλη αυτά, χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, ο όγκος αυτός μπορεί να εξελιχθεί σε τοπικά καταστρεπτικό και διεισδυτικό όγκο του δέρματος.

### Basal Cell Carcinoma

Trigoni A.

### Summary

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer. It tends to be locally invasive but rarely metastasizes. In 6.7% to 8.5% of the cases it presents as a pigmented lesion. When clinical diagnosis is not possible, biopsy is used to differentiate the diagnosis.

**ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, επιδημιολογία, κλινική εικόνα-μορφές, πρόγνωση

**KEY WORDS** • Basal cell carcinoma, incidence, clinical features, prognosis

### ΟΡΙΣΜΟΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το ΒΚΚ είναι η συχνότερη μορφή δερματικού καρκίνου. Πρόκειται για κακοήθη όγκο που προκαλεί τοπική καταστροφή και διήθηση του δέρματος και σπάνια μεθίσταται. Απαρτίζεται από άωρα μάλλον παρά αναπλαστικά κύτταρα, που μοιάζουν με αυτά της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας, τα οποία όμως στερούνται μεσοκυττάρων γεφυρών και έχουν μεγαλύτερη αναλογία πυρήνα προς πρωτόπλασμα.

Το ΒΚΚ εμφανίζεται συνήθως στους ενήλικες σαν μονήρης βλάβη. Απαντά αποκλειστικά στο δέρμα

ενώ αποφεύγει τους βλεννογόνους. Δεν απαντάται επίσης στις παλάμες και τα πέλματα, με μόνη εξαίρεση το σύνδρομο των πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων.

Αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια δέρματος η οποία ευθύνεται για το 80% περίπου των επιδερμικών κακοθειών στις Η.Π.Α. και την Αυστραλία.

Η διαλείπουσα έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία κυρίως σε περίοδο διακοπών, φαίνεται να ευθύνεται περισσότερο για την ανάπτυξή του, όπως επίσης και η υπερβολική έκθεση στον ήλιο (ηλιακό έγκαυμα). Έτσι, η αθροιστική δράση της ηλιακής ακτινοβολίας, ιδιαίτερα στην παιδική και ενήλικη ζωή φαίνεται να

αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου.<sup>1,2</sup>

Εκτός βέβαια της ηλιακής ακτινοβολίας και άλλοι γενοτυπικοί και φαινοτυπικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη ενός ΒΚΚ. Χαρακτηριστικά αναφέρονται ο γονότυπος SNPs (Single nucleotide polymorfismus) και μεταλλάξεις του (NBCCs, XP), η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το ανοιχτό χρώμα σε δέρμα και οφθαλμούς, τα εγκαύματα-ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία-, το δέρμα που φέρει εμφανείς αλλοιώσεις ακτινοδερματίτιδας ή φωτογήρανσης, το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό δερματικού καρκίνου, η χρήση τεχνητών πηγών μαυρίσματος, η PUVA/UVB θεραπεία, η ιονίζουσα ακτινοβολία, η ανοσοκαταστολή, η έκθεση σε αρσενικό κ.α.<sup>3-10</sup>

Ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με ΒΚΚ έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης και δεύτερου ίδιου καρκινώματος ή άλλου είδους καρκινώματος που έχει σχέση με την έκθεση στην UVR ακτινοβολία. Έτσι η πιθανότητα εμφάνισης δεύτερου ΒΚΚ είναι 17 φορές μεγαλύτερη απ' ότι στον γενικό πληθυσμό, ενώ η αντίστοιχη εμφάνισης ΑΚΚ είναι 3 φορές μεγαλύτερη και του κακοήθους μελανώματος 2 φορές.<sup>11</sup>

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική αύξηση της συχνότητας του βασικοκυτταρικού καρκίνου τόσο στην Ευρώπη, όσο και την Αυστραλία και τις Η.Π.Α.

Η αύξηση των περιστατικών στην Ευρώπη είναι της τάξης του 5% περίπου ετησίως τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ στην Αμερική το αντίστοιχο είναι περίπου στο 2%.<sup>12,13</sup> Το υψηλότερο ποσοστό είναι στην Αυστραλία, όπου περίπου 1 στους 2 κατοίκους άνω των 70 ετών πρόκειται να εμφανίσει ΒΚΚ. Το θετικό πάντως είναι ότι η τεράστια αυτή αύξηση του ΒΚΚ στη συγκεκριμένη ήπειρο τείνει να σταματήσει, διότι στους κάτω των 60 ετών ανθρώπους ο αριθμός των περιστατικών φαίνεται να σταθεροποιείται.<sup>14,15</sup>

Στην Ασία και Νότια Αμερική το ποσοστό είναι σαφώς χαμηλότερο αλλά έχει και εκεί αυξητική τάση. Το ΒΚΚ είναι ο πιο συχνά αναπτυσσόμενος καρκίνος δέρματος στην Καυκάσια φυλή και παρατηρείται υψηλότερη εμφάνισή του σε άτομα λευκού δέρματος, που ζουν σε χώρες με έντονη ηλιοφάνεια.

Η επίπτωση του ΒΚΚ είναι σαφές ότι αυξάνεται με την ηλικία, αλλά το πλέον αξιοσημείωτο είναι ότι η συχνότητα του δείχνει να αυξάνεται σημαντικά τα τελευταία χρόνια στις νέες γυναίκες.<sup>16-18</sup>

Αναπτύσσεται σπάνια σε σκούρο, μελαμψό δέρμα ενώ στη Μαύρη φυλή έχει τη τάση να εμφανίζεται σε μη-ηλιοεκτεθειμένες θέσεις μετά την ηλικία των 50 ετών.

Το ποσοστό θνησιμότητας είναι σε γενικές γραμμές χαμηλό, αγγίζοντας το 0,1%, ενώ είναι μεγαλύτερο στους άντρες συγκρινόμενο με τις γυναίκες καθώς επίσης αυξάνεται στατιστικά μετά την ηλικία των 60 ετών.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Κλινικά τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα εμφανίζουν μεγάλη ποικιλομορφία. Κατά τον Lever υπάρχουν πέντε διαφορετικές κλινικές μορφές:

1. Το οζοελκωτικό, που είναι και η συνηθέστερη μορφή
2. Το μελαγχρωματικό
3. Το σκληροδερμοειδές
4. Το επιφανειακό (επιπολής ή Παζετοειδές)
5. Το ινοεπιθηλίωμα του Pinkus

Επιπρόσθετα υπάρχουν τρία κλινικά σύνδρομα στα οποία το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα παίζει σημαντικό ρόλο.

Πρόκειται για:

- A. Το σύνδρομο των πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων (Gorlin-Goltz)
- B. Τον γραμμοειδή και γενικευμένο θυλακικό βασικοκυτταρικό σπίλο και
- Γ. Το σύνδρομο Basex

Το βασικοακανθοκυτταρικό ή μεταυπικό καρκίνωμα αναφέρεται σαν ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα και αποτελεί θέμα έντονων διαφωνιών για το αν πρόκειται για ιδιαίτερο τύπο ΒΚΚ ή μεταβατικό όγκο μεταξύ βασικοκυτταρικού και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.

## Οζοελκωτικό ΒΚΚ

Πρόκειται για τον πιο συχνό κλινικό τύπο.<sup>19</sup> Ο τύπος αυτός εμφανίζεται σαν ημισφαιρικό ογκίδιο, βραδέως αναπτυσσόμενο σε διάστημα ετών, χροιάς φυσιολογικού δέρματος ή ερυθρωπής που στη συνέχεια παρουσιάζει έλκωση κεντρικά. Το ογκίδιο επεκτείνεται περιφερικά αποκτώντας χαρακτηριστικό όχθο από συρρέουσες βλατίδες ημισφαιρικές, λευκορόδινες ή λευκόγκριζες, ημιδιαφανείς, που ονομάζονται μαργαριταροειδείς βλατίδες. Οι μαργαριταροειδείς αυτές βλατίδες, τόσο χαρακτηριστικές του ΒΚΚ, συνήθως υπάρχουν μόνο σε ορισμένα σημεία της περιφέρειας του ογκιδίου και θα πρέπει να αναζητηθούν προσεκτικά. Το κέντρο εμφανίζει έλκωση

με χείλη απότομα κομμένα, ανώμαλο πυθμένα και βάση ελαφρά διηθημένη. Η έλκωση αιμορραγεί κατά διαστήματα και καλύπτεται από στερεά προσκολλημένη καφεοειδή εφελκίδα, που η αποκόλλησή της προκαλεί εμφάνιση λίγου αίματος. Το ογκίδιο μετατρέπεται έτσι σε επηρμένη πλάκα, ανώμαλου πολυκυκλικού σχήματος και διαμέτρου που ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία της βλάβης με ευρυαγγείες χαρακτηριστικές του ΒΚΚ και καταστρέφει τους ιστούς τοπικά σε έκταση αλλά και σε βάθος μέχρι και τα υποκείμενα οστά (Εικόνα 1). Κατά την διάρκεια της εξέλιξης του το ΒΚΚ είναι τελείως ασυμπτωματικό. Το ότι είναι ανώδυνο σε συνδυασμό με την πολύ βραδεία εξέλιξη του, κάνει τους ασθενείς να προσέρχονται στον ιατρό με καθυστέρηση πολλών ετών.

### Μελαγχρωματικό ΒΚΚ

Εμφανίζεται ως ημισφαιρικό ή αποπεπλατυσμένο ογκίδιο, ελκωμένο ή όχι, με επιφάνεια κατά τόπους ελαφρά ή εντονότερα φαιά, λόγω της εναπόθεσης χρωστικής (μελανίνης) η οποία αθροίζεται σε μικρές ή μεγαλύτερες μάζες μεταξύ των κυττάρων του όγκου (Εικόνα 2). Λόγω της κλινικής της εικόνας, η μορφή αυτή συχνά συγχέεται με το κακόηθες μελάνωμα. Η διάγνωση επιτυγχάνεται κλινικά με την προσεκτική αναζήτηση του επιθηλιωματώδους όχθου και την χρήση δερματοσκοπίου.

### Σκληροδερμοειδές ΒΚΚ

Είναι ασυνήθιστη μορφή. Αναγνωρίζεται όταν τυχαίνει να περιβάλλεται από επιθηλιωματώδη όχθο, που συνήθως η εμφάνισή του καθυστερεί πολύ. Εμφανίζεται στο πρόσωπο σαν μικρή ελαφρώς επηρμέ-



Εικόνα 1



Εικόνα 2

νη ή εντυπωμένη πλάκα με ασαφή όρια, λευκωπής ή λευκοκίτρινης χροιάς (σαν παλιό ελεφαντόδοντο) (Εικόνα 3). Τελικά εμφανίζεται συνήθως και έλκωση στην επιφάνεια της πλάκας. Μοιάζει με πλάκα σκληροδερμίας λόγω της έντονης ίνωσης του στρώματος του όγκου. Η κλινική διάγνωση είναι δύσκολη. Το γεγονός ότι η υπό μορφή εντοπισμένης σκληροδερμίας πλάκα, στον τύπο αυτό του καρκινώματος, είναι μονήρης και εντοπίζεται στο πρόσωπο οδηγεί στην ορθή διάγνωση.<sup>20</sup>

### Επιφανειακό ή επιπολής ή Παζετοειδές

Εντοπίζεται κυρίως στα καλυμμένα μέρη του κορμού (κοιλιακή χώρα, οσφυϊκή, ράχη) αλλά και στο πρόσωπο.

Εμφανίζεται σαν μια (σπανιότερα περισσότερες) ερυθρή ή ερυθριματολεπιδώδη πλάκα, με ελαφρά



Εικόνα 3

διήθηση και λεπτό, νηματοειδή όχθο που αποτελείται από πολύ μικρές μαργαριταροειδείς βλατίδες.

Η πλάκα σταδιακά επεκτείνεται βραδέως περιφερικά και εμφανίζει μικρές επιπολής διαβρώσεις, οι οποίες καλύπτονται από λεπτές, αιματογενείς εφελκίδες. Μετά από διάρκεια ετών εμφανίζεται ως πλάκα στρογγυλή ή ανώμαλα πολυκυκλική με κέντρο ουλωτικό, λείο, λευκωπό με ευρυαγγείες<sup>21</sup> (Εικόνα 4).

### Ινοεπιθηλώμα του Pinkus

Είναι σχετικά σπάνιο. Κατά κανόνα εντοπίζεται στη ράχη και μοιάζει κλινικά με νόσο του Bowen, σμηγματορροοκή κερατίαση και με ενδοεπιδερμικό καρκίνωμα.

Η βλάβη είναι συνήθως μονήρης, αν και συχνά αναπτύσσονται περισσότερα ογκίδια. Τα ογκίδια αυτά είναι ασυμπτωματικά, ρόδινου χρώματος, σκληροελαστικής σύστασης ή συχνά μισχωτά σαν μαλθακό ίνωμα στη ράχη ή την κοιλιακή χώρα. Μπορεί να εμφανίζονται με τη γέννηση και η εξέλιξή τους είναι βραδεία. Εμφανίζει ιδιαίτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά.

### Το σύνδρομο των πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων (Gorlin-Goltz)

Μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο. Η διαταραχή στην περίπτωση του συνδρόμου Gorlin-Goltz έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 9q23 και 1q31 ενώ οι εκτεταμένες δυσπλασίες



Εικόνα 4

στη διάπλαση των ιστών σε μετάλλαξη ανασταλτικού ογκογονιδίου.<sup>22</sup> Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, ανωμαλίες από άλλους ιστούς (κύστες γνάθων, σκελετικές ανωμαλίες- δισχιδή ράχη, υπερτελωρισμό), εμβλαθύνσεις στις παλάμες και τα πέλματα καθώς και ποικιλία άλλων όγκων.

Οι ανωμαλίες από το δέρμα μπορεί να εμφανιστούν με τη γέννηση, στη παιδική ή ακόμη και εφηβική ηλικία.

Η κατανομή των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων είναι συνήθως συμμετρική, αμφοτερόπλευρη, αν και έχει αναφερθεί και ζωστροειδής κατανομή. Μπορεί να παρατηρηθεί μεγάλος αριθμός βλαβών και έχουν αναφερθεί εκατοντάδες όγκων που εμφανίζονται σε οποιαδήποτε θέση του σώματος.

Οι βλάβες εμφανίζονται σαν επηρμένες ημισφαιρικές βλατίδες με χρώμα ερυθρορόδινο ή ελαφρώς καφέ και είναι ασυμπτωματικές. Το μέγεθός τους ξεκινά από 1-15 χιλ. σε διάμετρο και μοιάζουν με μελαγχρωματικούς σπίλους ή θηλώματα. Οι όγκοι στις μασχάλες, το λαιμό και τα βλέφαρα τείνουν να έχουν μισχωτή μορφή.

Η συμπεριφορά των ογκιδίων είναι γενικά καλοήθους (αμαρτώματα) αν και μικρό ποσοστό εμφανίζει τάση για τοπική διήθηση και κακοήθεια μετά την εφηβεία. Μερικοί από αυτούς μπορεί από την αρχή να εμφανίσουν τάση για διήθηση.

Στο σύνδρομο πολλαπλών ΒΚΚ παρατηρούνται και άλλες δερματικές εκδηλώσεις. Στο 65% περίπου των περιπτώσεων των ασθενών παρατηρούνται μικρές λακούβες (pits) στις παλάμες και τα πέλματα, ενώ στο 30% των περιπτώσεων κεχγρία στο πρόσωπο όπως επίσης επιδερμοειδείς κύστες.

Οι οδοντικές κύστες είναι συνήθως πολλές και εμφανίζονται στη μία ή και τις δύο γνάθους. Αποτελούν μάλιστα το συχνότερο στοιχείο-σήγμα του συνδρόμου.

Οι υπόλοιπες συνυπάρχουσες ανωμαλίες από τους άλλους ιστούς εκτιμώνται σε πάνω από 100 συνολικά.

### Γραμμοειδής και γενικευμένος θυλακικός βασικοκυτταρικός σπίλος

Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνιες κλινικές οντότητες.

Ο πρώτος συνίσταται από επίμηκες γραμμοειδείς εξάνθημα, μονόπλευρο, αποτελούμενο από πολλαπλά οζίδια που αντιστοιχούν σε βασικοκυτταρικά καρκινώματα.

Στο γενικευμένο θυλακικό βασικοκυτταρικό σπίλο συνυπάρχει αλωπεκία λόγω φθοράς των θυλάκων των τριχών από τα αναπτυσσόμενα βασικοκυτταρικά καρκινώματα.

## Το σύνδρομο Bazex

Είναι μία σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία μπορεί να εμφανίζονται πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα. Στη νόσο παρατηρείται χαρακτηριστική σικτική εμφάνιση της ράχης των άκρων χειρών, των αγκώνων και του προσώπου.

## Βασικοακανθοκυτταρικό ή μεταυπικό καρκίνωμα

Τα κριτήρια για τον καθορισμό του βασικοακανθοκυτταρικού καρκινώματος ποικίλλουν ευρέως στη διεθνή βιβλιογραφία. Δύο τύποι έχουν αναγνωρισθεί (μεταυπικοί καρκίνοι): ο μικτός και ο ενδιάμεσος.

Η συχνότητά του κυμαίνεται από 3-12% και θεωρείται ότι εμφανίζει μεγαλύτερη τάση για μεταστάσεις από ότι το ΒΚΚ.<sup>23</sup>

Ωστόσο η ύπαρξη σαν ιδιαίτερης νοσολογικής οντότητας του βασικοακανθοκυτταρικού καρκινώματος αμφισβητείται από πολλούς.

Η διάγνωση θα πρέπει να γίνει με ιδιαίτερη προσοχή σε ελκωμένες βλάβες και γενικώς σε περιπτώσεις όπου μπορεί σε προϋπάρχον ΒΚΚ να παρατηρηθεί μεταπλασία.

## ΠΟΡΕΙΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η φυσική πορεία των ΒΚΚ καθορίζεται από τη συνήθως βραδεία τους εξέλιξη και ανάπτυξη. Στην πορεία τους καταστρέφουν τοπικά τους ιστούς στους οποίους αναπτύσσονται. Η τοπική αυτή «κακοήθεια», σπανιότατα, μπορεί να συνοδεύεται και από μετάσταση του όγκου.

Άτομο που έχει δεχθεί μεγάλη δόση υπεριώδους ακτινοβολίας και το δέρμα του έχει υποστεί βλάβες από την επίδρασή της, ώστε να εμφανίζει ένα ΒΚΚ, αποτελεί άτομο υψηλού κινδύνου για εμφάνιση και επιπρόσθετων δερματικών καρκίνων. Για τα άτομα αυτά που εμφάνισαν ένα πρώτο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, ο κίνδυνος για δεύτερο υπολογίζεται σε 17% το πρώτο χρόνο, 35% μέσα σε τρία χρόνια και 50% μέσα σε πέντε χρόνια.

Έτσι, άτομα με ιστορικό προηγούμενου θεραπευθέντος βασικοκυτταρικού καρκινώματος πρέπει να

παρακολουθούνται και να εξετάζονται προσεκτικά κατά τακτά χρονικά διαστήματα από έμπειρους ειδικούς.

Από πλευράς πρόληψης απαραίτητη θεωρείται η φωτοπροστασία από την γέννηση και μετά. Ειδικότερα η ανάγκη φωτοπροστασίας επιβάλλεται για άτομα με ανοικτό φωτότυπο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Olsen CM, Wilson LF, Green AC et al. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevent by regular sunscreen use. *Aust N Z J Public Health* 2015; 39:471-6.
- Rosso S, Zanetti R, Martinez C et al. The multicenter south European study 'Helios'.II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996; 73:1447-54.
- Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; 40:886-91.
- Shore RE, Moseson M, Xue X et al. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res* 2002; 157:410-18.
- Man I, Crombie IK, Dawe RS et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow up data. *Br J Dermatol* 2005; 152:755-7.
- Wehner MR, Shive Mi, Chren NM et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e5909.
- Stern RS; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a thirty year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:553-62.
- Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For the skin cancer prevention study group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1848-53.
- Litcher MD, Karagas MR, Mott LA et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136:1007-11.
- Maloney ME: Arsenic in dermatology. *Dermatol Surg* 1996; 22:301-4.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49:2365-75.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012; 166:1069-80.
- Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR et al. Incidence estimate of non melanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1081-6.

14. Cancer Council Australia. Skin cancer. Available at: <http://www.cancer.org.au/about-cancer/types-of-cancer/skin-cancer.html> (last accessed 23 December 2016).
15. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT et al. Trends in basal cell carcinoma incidence and identification of high-risk subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol* 2015; 151:976-81.
16. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005; 294:681-90.
17. Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM et al. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013; 133:913-18.
18. Koster B, Thorgaard C, Clemmensen IH et al. Sunbed use in the Danish population in 2007: a cross-sectional study. *Prev Med* 2009; 48:288-90.
19. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol*. 1997; 133:593-6.
20. Litzow TJ, Perry HO, Soderstrom CW. Morpheaform basal cell carcinoma. *Am J Surg* 1968; 116:499-505.
21. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Weterndorp RGJ, Bermeer BJ, Bavinck JNB. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinomas indicates different types of tumors. *J Invest Dermatol*. 1998; 110:880-4.
22. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:1425-9.
23. Smith JM, Irons GB. Metastatic basal cell carcinoma: review of the literature and report of three cases. *Ann Plast Surg* 1983; 11(6):551-3.

---

**Αλληλογραφία:** Αναστασία Π. Τριγώνη MD, PhD  
Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος  
Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Β' Δερματολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη  
email: [nastrigoni@yahoo.gr](mailto:nastrigoni@yahoo.gr)

## Τοπικά προχωρημένο BCC: Νοσολογία και θεραπευτική προσέγγιση

Ζαφειρίου Ε.  
Γιδαροκόστα Π.  
Ρουσσάκη-Σούλτσε Α-Β.

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

### Περίληψη

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), αποτελεί το πιο κοινό κακόηθες νεόπλασμα του ανθρώπινου σώματος. Εμφανίζεται συχνότερα στην Καυκάσια φυλή και εντοπίζεται ιδιαίτερα σε σημεία χρόνιας έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. Αποτελεί έναν βραδέως αναπτυσσόμενο αλλά τοπικά καταστροφικό όγκο, ο οποίος σπάνια μεθίσταται. Στόχος της θεραπείας αποτελεί η εκρίζωση του όγκου και η αποκατάσταση των ανατομικών δομών και της λειτουργικότητας της περιοχής. Η επιλογή της κατάλληλης για κάθε περίπτωση θεραπείας, καθορίζεται από τη θέση και την επιθετικότητα του όγκου. Οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές, περιλαμβάνουν χειρουργικές μεθόδους, που προορίζονται για την αντιμετώπιση εντοπισμένων μορφών του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Για την αντιμετώπιση βασικοκυτταρικών επιθηλιωμάτων όπου η χειρουργική αφαίρεση κρίνεται ακατάλληλη ή αντενδείκνυται, ακολουθείται αντιμετώπιση με μη χειρουργικές μεθόδους, όπως τοπικές θεραπείες, ακτινοθεραπεία, φωτοδυναμική θεραπεία και συστηματικές θεραπείες. Ιδιαίτερο μάλιστα ενδιαφέρον παρουσιάζει μια νεώτερη πιο στοχευμένη και αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση των τοπικά προχωρημένων BCC μέσω των αναστολέων του μονοπατιού Hedgehog.

### Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC): Nosology and Therapeutic Approach

Zafiriou E., Gidarokosta P., Roussaki-Schulze A-B.

### Summary

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant neoplasm of the human body. It appears more often in the Caucasian race and is particularly located in places of chronic exposure to solar radiation. It is a slowly growing but locally destructive tumor, which is rarely metastatic. The treatment goal is to eradicate the tumor and to restore the anatomical structures and the functionality of the area. The treatment option for each case is chosen based on the location and aggression of the tumor. Current treatment options include surgical methods designed to treat localized forms of BCCs. For the treatment of BCCs, where surgical removal is deemed unsuitable or contraindicated, treatment with non-surgical methods such as topical treatments, radiotherapy, photodynamic therapy and systemic therapies is followed. Of particular interest is a new, more targeted and effective treatment of locally advanced BCCs via inhibitors of the Hedgehog pathway.

**ΛΕΞΕΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog

**KEY WORDS** • Basal cell carcinoma, locally advanced basal cell carcinoma, Hedgehog pathway inhibitors

Δήλωση μη ύπαρξης σύγκρουσης συμφερόντων από τους συγγραφείς  
We have no conflict of interest to declare.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα είναι διεισδυτικοί όγκοι, επιθηλιακής προέλευσης που αναπτύσσονται κατά κανόνα βραδέως και εμφανίζουν τοπική κακοήθεια. Επί καθυστερημένης ή ανεπαρκούς θεραπείας προκαλούν σημαντική καταστροφή των γύρω ιστών και παραμόρφωση. Παραμόρφωση παρατηρείται κυρίως στο πρόσωπο, ιδιαίτερα όταν ο όγκος εντοπίζεται γύρω από τη μύτη, τα μάτια και τα αυτιά.<sup>1,2,3</sup>

Η συχνότητα της διηθητικής μορφής φαίνεται να αγγίζει το 10% του συνόλου των περιστατικών που θα διαγνωστούν.<sup>4</sup>

Η επίπτωση του μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκίνου που εμφανίζει μεγαλύτερη τάση για τοπική επέκταση εκτιμάται να είναι 1,2%-2,7% του συνόλου όλων των καρκίνων του δέρματος.<sup>5</sup>

Στις σπάνιες περιπτώσεις που τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα δίνουν μεταστάσεις, είναι επιθετικά και έχουν κακή πρόγνωση. Η μέση ηλικία εμφάνισης του πρωτοπαθούς όγκου είναι 45 έτη, ενώ της μετάστασης 59 έτη. Το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της μετάστασης είναι 9 έτη.<sup>6</sup> Η επίπτωση του μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος κυμαίνεται μεταξύ 0,0028 και 0,55% και σε λιγότερες από 400 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία τα τελευταία 120 χρόνια.<sup>7</sup> Το 85% των μεταστάσεων προέρχονται από όγκους που βρίσκονται στο πρόσωπο και το λαιμό.<sup>6</sup> Η επίπτωση της μετάστασης είναι 2% για όγκους μεγαλύτερους των 3 εκ., 25% για όγκους μεγαλύτερους των 5 εκ και 50% για όγκους μεγαλύτερους των 5 εκ.<sup>6</sup>

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Επιδημιολογικά το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα συναντάται συχνότερα στην καυκάσια φυλή. Άνω των 50 ετών τα διηθητικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα υπερτερούν στους άνδρες, ενώ στις νεαρότερες ηλικίες φαίνεται να υπάρχει μια υπεροχή των γυναικών.<sup>4,8</sup> Η βαρύτητα του νοσήματος και η πιθανότητα εμφάνισης υποτροπών και μεταστάσεων φαίνεται να σχετίζεται με την ηλικία του ασθενή, την χρονιότητα της βλάβης, την εντόπιση, το μέγεθος και τη διήθηση, την ύπαρξη μονήρων ή πολλαπλών βλαβών καθώς και τον ιστολογικό τύπο της βλάβης.<sup>9</sup> Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα μεταμοσχευμένοι, φαίνεται να έχουν ελαφρώς αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο.<sup>4</sup>

Η καθυστερημένη ή ανεπαρκής θεραπεία, η ανοσοκαταστολή σε συνδυασμό με παρατεταμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία ή παρατεταμένη χρήση τεχνητών πηγών φωτός ή χρόνια φωτοθεραπεία κυρίως τύπου PUVA, καθώς και η κατάχρηση οινοπνεύματος αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης διηθητικού ή υποτροπιάζοντος βασικοκυτταρικού καρκινώματος.<sup>5,10</sup>

Τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα που απαντούν σε νέα άτομα κάτω των 35 ετών και σε ανοσοκατεσταλμένους συνήθως είναι πιο επιθετικά.<sup>11</sup>

Σε ορισμένες επίσης γενοδερματοπάθειες, όπως το σύνδρομο Gorlin-Goltz ή την μελαγχρωματική ξηροδερμία, μπορεί να αναπτυχθούν πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα ακόμη και στην παιδική ηλικία.<sup>5</sup>

Στην πλειοψηφία των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, η μη φυσιολογική σηματοδότηση του μονοπατιού Hedgehog φαίνεται να αποτελεί το βασικότερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό για την εμφάνισή τους. Το μονοπάτι Hedgehog ενώ λειτουργεί κανονικά κατά την εμβρυική ζωή, ρυθμίζοντας την οργανογένεση και την ανάπτυξη του εμβρύου, παραμένει ανενεργό στους ιστούς των περισσότερων ενηλίκων. Ωστόσο φαίνεται πως μπορεί να ενεργοποιηθεί από μεταλλάξεις σε βασικά μόρια του μονοπατιού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων. Μία μετάλλαξη του ανασταλτικού υποδοχέα (PTCH) οδηγεί σε συνεχή ενεργοποίηση της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothened (SMO), η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής του «Σχετιζόμενου με το Γλοίωμα Ογκογονιδίου (GLI)». <sup>12,13</sup>

Το τελευταίο, μεταξύ άλλων, προκαλεί αναστολή της απόπτωσης των κερατινοκυττάρων. Ενώ το 10% των σποραδικών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων εμφανίζουν μεταλλάξεις ενεργοποίησης της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothened (SMO), στο δε 90% παρατηρούνται μεταλλάξεις αδρανοποίησης του ανασταλτικού υποδοχέα (PTCH).<sup>4,14</sup> Αντίστοιχες μεταλλάξεις αδρανοποίησης του ανασταλτικού υποδοχέα (PTCH) παρατηρούνται στην μελαγχρωματική ξηροδερμία (xeroderma pigmentosum) και στο σύνδρομο Gorlin-Goltz.<sup>4,13</sup>

Η συχνότερες μεταλλάξεις που καταγράφονται σε ασθενείς με ακανθοκυτταρικά και βασικοκυτταρικά καρκινώματα αφορούν αυτές του γονιδίου p53. Οι μεταλλάξεις του p53 και του ανασταλτικού υποδοχέα (PTCH) φαίνεται πως σχετίζονται με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.<sup>4,15</sup> Με βάση τα γενετικά στοιχεία, αυτή η σχέση καταδεικνύει το βασικό ρόλο

της UV ακτινοβολίας ως πρωτεύοντα παράγοντα κινδύνου στην παθογένεση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις σε σποραδικούς όγκους που δεν είναι χαρακτηριστικές της υπερϊώδους ακτινοβολίας, στην εμφάνισή των οποίων φαίνεται πως εμπλέκονται και άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες.<sup>4</sup>

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Ως τοπικά προχωρημένα χαρακτηρίζονται τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα (ΒΚΚ) με τα εξής χαρακτηριστικά:

1. Σε δύσκολες ανατομικές περιοχές, όπως το κεντρικό πρόσωπο, κυρίως γύρω από τη μύτη και τα μάτια, όπου η χειρουργική εκτομή ενέχει τον κίνδυνο σημαντικής λειτουργικής αναπηρίας ή σοβαρής δυσμορφίας και συνοδεύεται από μειωμένη πιθανότητα εκτομής επί υγιών ορίων. Επίσης υψηλού κινδύνου θεωρούνται όταν εντοπίζονται κατά μήκος της κάτω γνάθου, τα γεννητικά όργανα, την άκρα χείρα και τα άκρο πόδα.<sup>13</sup>
2. Μεγάλου μεγέθους, αναλόγως της ανατομικής περιοχής (διαμέτρου  $\geq 6\text{mm}$  στο κεντρικό πρόσωπο,  $\geq 1\text{cm}$  στις παρειές, μέτωπο, τριχωτό κεφαλής και τράχηλο και  $\geq 2\text{cm}$  στον κορμό και τα άκρα).<sup>13</sup>
3. Τοπική διήθηση, ο όγκος εκτείνεται στον υποκείμενο ιστό, χόνδρο, οστό ή νεύρο.<sup>13</sup>
4. Υποτροπιάζοντα, μετά από προηγηθείσα χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία.<sup>13</sup>
5. Πολλαπλά ανεξάρτητα μεταξύ τους ή στα πλαίσια συνδρόμου (Σύνδρομο Gorlin-Goltz).<sup>13</sup>

Σημαντικά κριτήρια για την κατάταξη των βασικοκυτταρικών καρκίνων σε υψηλού κινδύνου αποτελούν το μέγεθος του όγκου και η εντόπιση. Επίσης όγκοι με ασαφή όρια και με περινευρική διήθηση.<sup>8</sup> Περιοφθαλμικοί όγκοι χωρίς ή με ανεπαρκή θεραπεία μπορεί να διηθήσουν τον οφθαλμικό κόγχο και να οδηγήσουν στην τύφλωση.<sup>10</sup> Επίσης λόγω της ανατομικής της περιοχής, συχνά όγκοι στο πτερύγιο του αυτιού και έξω ακουστικό πόρο έχουν ήδη λάβει μεγάλη έκταση όταν γίνεται η διάγνωση.<sup>16,17</sup>

Τα μεγάλα βασικοκυτταρικά καρκινώματα που συνήθως εμφανίζονται στο κορμό, είναι έντονα διηθητικά με μεταστατικό δυναμικό, πιθανώς λόγω επιπέμησης των μεγάλων αγγείων.<sup>6</sup>

Στους όγκους με μεγαλύτερη επιθετικότητα παρατηρείται λιγότερο συχνά το αμυλοειδές στο στρώμα, το οποίο προέρχεται από την εκφύλιση καρκινικών κυττάρων.<sup>8</sup>

Ιδιαίτερη προσοχή επίσης συνιστάται στην περίπτωση επιθετικών ιστολογικών τύπων, όπως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ως εντοπισμένη σκληροδερμία (σκληροδερμοειδές), το μικτό διηθητικό και το μικροσώδες καθώς και το βασικοακανθο-κυτταρικό ή μετατυπικό καρκίνωμα, που θεωρούνται υψηλού κινδύνου και συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά υποτροπών.<sup>2</sup> Το διηθητικό και το μετατυπικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα που χαρακτηρίζονται από τη μεγαλύτερη επιθετικότητα και καταστροφή συνήθως παρουσιάζουν περινευρική και περιαγγειακή διήθηση.<sup>9</sup>

Τα διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα τα οποία είναι γνωστό και ως επιθετικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, περιγράφεται ως αργά αναπτυσσόμενος όγκος του δέρματος, που χαρακτηρίζεται από πλάκες οι οποίες παρουσιάζουν φωχό αφορισμό. Η επιφάνεια του μπορεί να είναι αδιαφανής ή με χρώμα λευκό-κίτρινο ή ερυθρό.<sup>18,19</sup> Στη σύσταση του ποικίλει από μη σκληρυντικό, έως έντονα σκληρυντικό, επίσης μπορεί να εμφανίζει εξέλκωση.<sup>8</sup> Η επέκταση του όγκου μπορεί να γίνει κατά συνέχεια ιστού ή σπανίως να δώσει μεταστάσεις λεμφογενώς ή αιματογενώς. Συνήθως συνυπάρχουν περινευρικές διηθήσεις και στο πρόσωπο μπορεί να υπάρχουν οστικές διηθήσεις.<sup>20</sup> Κατά την επιπέμηση των αεροφόρων οδών κύτταρα του όγκου μπορεί να εισπνευσθούν και να εμφυτευθούν στους πνεύμονες.<sup>8</sup> Σε ποσοστό μικρότερο του 15% παρατηρείται μετάπτωση σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>21</sup>

Το μετατυπικό καρκίνωμα αναπτύσσεται κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό. Εμφανίζει δε επιθετικότερη τάση για επέκταση τοπικά και μεγαλύτερη τάση για μεταστάσεις.<sup>5</sup>

Μετά από ευρεία εκτομή το ποσοστό υποτροπής του μετατυπικού τοπικά ανέρχεται σε 45%, σχεδόν διπλάσιο από αυτό του βασικοκυτταρικού και του ακανθοκυτταρικού.<sup>5</sup>

Τα συμπτώματα που μπορεί να συνοδεύουν ένα τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο κνησμός, το αίσθημα καύσου, η παραισθησία ή υπερευαισθησία του υπερκείμενου ή παρακείμενου δέρματος, ιδιαίτερα όταν η βλάβη εντοπίζεται στο πρόσωπο, γεγονός που υποδηλώνει συνήθως περινευρική διήθηση. Άλλα πιθανά κλινικά ευρήματα αποτελούν η εξέλκωση της βλάβης και η αιμορραγία.<sup>22</sup> Μερικές φορές μπορεί να συνοδεύονται από μια σειρά επιπλοκών, όπως είναι η

βακτηριακή ή μυκητιασική επιμόλυνση ιδιαίτερα όταν πρόκειται για μεγάλες και εξελκωμένες βλάβες.<sup>23</sup>

Για τη διάγνωση απαραίτητη είναι η λήψη ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και η προσεκτική κλινική εξέταση. Ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο αποτελεί το δερματοσκόπιο στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι νεώτερες απεικονιστικές μέθοδοι η οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography) και η συνεστιακή μικροσκοπία σάρωσης με ακτίνες Laser (confocal laser scanning microscopy) χρησιμοποιούνται κυρίως για τον προεγχειρητικό προσδιορισμό των χειρουργικών ορίων και την παρακολούθηση των βλαβών μετά από τοπική θεραπεία, απαιτούν ωστόσο ειδικό εξοπλισμό και ειδική εμπειρία.<sup>23</sup>

Εξέχοντα όμως ρόλο στην τελική διάγνωση έχει η βιοψία του δέρματος και η ιστολογική εξέταση για τον ακριβή καθορισμό του ιστολογικού τύπου. Δεν αποκλείεται σε δεύτερο χρόνο και επί θετικών ενδείξεων (σε επιθετικούς ιστολογικούς τύπους) να χρειαστεί και περαιτέρω διερεύνηση για τον αποκλεισμό τυχόν μεταστάσεων, οι οποίες είναι σπάνιες.

Η επίπτωση του μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος κυμαίνεται μεταξύ 0,0028 και 0,55% όλων των περιπτώσεων βασικοκυτταρικού καρκινώματος, σε λεμφαδένες 60%, πνεύμονες 42%, οστά 20%, δέρμα 10%, αιματογενείς μεταστάσεις σε άλλα όργανα 2% (6,7). Ακόμη και επί επιτυχούς αφαίρεσης της αρχικής βλάβης ο ασθενής χρήζει μια μακροχρόνια παρακολούθηση καθώς η υποτροπή του διηθητικού BCC είναι αρκετά συχνή και χαρακτηρίζει τον συγκεκριμένο τύπο.<sup>23</sup>

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχος της θεραπείας του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BK) αποτελεί η εκρίζωση του όγκου και η αποκατάσταση των ανατομικών δομών και της λειτουργικότητας της περιοχής, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα ένα αποδεκτό αισθητικό αποτέλεσμα.<sup>2</sup> Οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές, περιλαμβάνουν επεμβατικές και μη επεμβατικές μεθόδους.

### Επεμβατικές Θεραπείες

Οι χειρουργικές μέθοδοι προορίζονται για την αντιμετώπιση εντοπισμένων μορφών του BK προσφέροντας ταυτόχρονα υψηλά ποσοστά πενταετούς ίασης που ανέρχονται στο 92-95% σε πρωτοπαθείς

όγκους και στο 60% σε υποτροπιάζοντες όγκους.<sup>24,25</sup>

Στις επεμβατικές μεθόδους ανήκουν η απόξεση και διαθερμοπηξία, η κρυοχειρουργική, η χειρουργική αφαίρεση και η μικροχαρτογραφική μέθοδος του Mohs (με δυνατότητα μετεγχειρητικής ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης ιστολογική εξέταση των ορίων εκτομής).<sup>2</sup>

Η επιλογή των μεθόδων αυτών καθορίζεται από την εντόπιση, την επιθετικότητα του όγκου και τα χαρακτηριστικά των ασθενών όπως ηλικία και γενική κατάσταση.<sup>26</sup>

Σε όγκους χαμηλού κινδύνου και με διάμετρο μικρότερη των 2 cm προτείνεται η χειρουργική αφαίρεση με κλινικά όρια 4 mm. Ενώ σε όγκους με διάμετρο μεγαλύτερη των 2 cm που εντοπίζονται στο κορμό ή στα άκρα συνιστάται η εκτομή με όρια 10 mm. Σε όλες τις περιπτώσεις τα εν τω βάθει όρια θα πρέπει να εκτείνονται στο υποδόριο λίπος.<sup>2</sup>

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί θεραπεία εκλογής και παραμένει μια από τις αποτελεσματικότερες θεραπείες για την αντιμετώπιση του, ωστόσο ενέχει τον κίνδυνο μη λειτουργικής αποκατάστασης της θεραπευθείσας περιοχής, παραμόρφωσης και ουλής. Έτσι σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου η χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατή, αντενδείκνυται ή απλώς δεν επιθυμείται από τον ασθενή εξετάζεται το ενδεχόμενο μη χειρουργικών μορφών θεραπείας.

### Μη επεμβατικές Θεραπείες

Στις μη επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης περιλαμβάνονται οι τοπικές θεραπείες (η 5-FU, η ημι-κουιμόδη, η φωτοδυναμική θεραπεία), η ακτινοθεραπεία και οι συστηματικές θεραπείες. Οι τοπικές θεραπείες χρησιμοποιούνται για επιφανειακά, χαμηλού κινδύνου βασικοκυτταρικά καρκινώματα και δεν έχουν ένδειξη για τη θεραπεία τοπικά προχωρημένων ή μεταστατικών μορφών.

### Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία οδηγεί στην κυτταρική λύση και καταστροφή του όγκου και εφαρμόζεται συνήθως σε όγκους που δεν είναι εύκολο να αφαιρεθούν χειρουργικά λόγω εντόπισης, έκτασης ή συννοσηροτήτων. Συνιστάται δε συμπληρωματικά σε όγκους που εξαιρέθηκαν χειρουργικά αλλά παρουσιάζουν θετικά όρια εκτομής ή όγκους υψηλού κινδύνου με σημαντική περινευρική διήθηση.<sup>2</sup>

Η εφαρμογή της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων περιλαμβάνει δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τη απόσταση της πηγής της ακτινοβολίας από τον όγκο:<sup>27</sup>

1. **Την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης ή τηλεθεραπεία**, όπου η πηγή ακτινοβολίας βρίσκεται μακριά από την περιοχή που αντιμετωπίζεται ο όγκος.
2. **Την εσωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία**, όπου η πηγή εφαρμόζεται στενά ή ακόμη και εμφυτεύεται στην περιοχή.

Το πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας έναντι της τηλεθεραπείας, είναι πως με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται υψηλή δόση ακτινοβολίας στον όγκο και μειωμένη στους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Η τεχνική της ακτινοβολήσης, το είδος της ακτινοβολίας και η συνολική δόση όγκου (ΣΔΟ), εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου, το βάθος της διήθησης, την ανατομική περιοχή, την μορφολογία, τον ιστολογικό τύπο και την επιθετικότητα. Τα ακτινοθεραπευτικά πεδία θα πρέπει να περιλαμβάνουν τον όγκο με ένα περιθώριο υγιών ιστών τουλάχιστον 1cm σε μικρούς, και 2cm σε μεγαλύτερους όγκους, ενώ μετεγχειρητικά περιλαμβάνεται όλη η ουλή, καθώς και όλη η ορατή έκταση της νόσου πριν από το χειρουργείο. Γενικά πρόκειται για μια θεραπεία σχετικά καλά ανεκτή, ιδιαίτερα όσον αφορά τη βραχυθεραπεία και οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις και οίδημα. Το αισθητικό αποτέλεσμα είναι γενικά αποδεκτό, αν και υπολείπεται της χειρουργικής εκτομής καθώς μπορεί να συνοδεύεται από δύσμορφες ουλές, νέκρωση του δέρματος και υπομελάγχρωση.<sup>27</sup> Συνιστάται να αποφεύγεται σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος, όπως στην μελαγχρωματική ξηροδερμία καθώς και σε ασθενείς με νοσήματα του συνδετικού ιστού.<sup>2</sup>

## Συστηματικές θεραπείες

Οι συστηματικές θεραπείες ενδείκνυνται για τη θεραπεία υπολειπόμενης νόσου, μεταστατικών και τοπικά προχωρημένων βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, όπου η τοπική θεραπεία έχει αποτύχει και η χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία ενέχουν τον κίνδυνο να επιφέρουν δυσμενή αποτελέσματα (σημαντικό ακρωτηριασμό ή δυσμορφία). Οι συστηματικές θεραπείες περιλαμβάνουν τους αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog και την χημειοθεραπεία. Στις περιπτώσεις δε εκείνες όπου δεν υπάρχει

κλινική ανταπόκριση προτείνεται η ένταξη σε κλινικές μελέτες όπου χορηγούνται νεότερα φάρμακα στα πλαίσια κλινικών δοκιμών.<sup>27</sup>

## Αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog

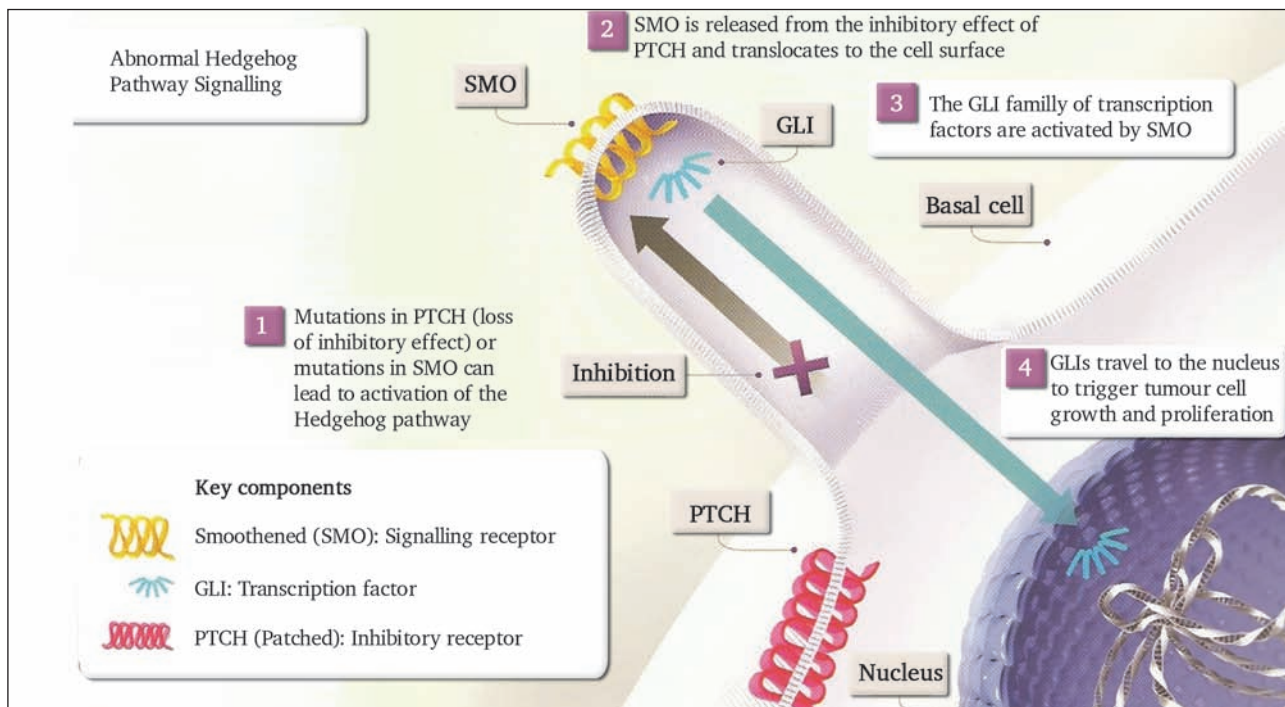
Το **Vismodegib**, αποτελεί την πρώτη από του στόματος χορηγούμενη συστηματική θεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα τοπικά προχωρημένο μη κατάλληλο για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία καθώς και για το συμπτωματικό μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα». Εγκρίθηκε το 2012 από τον FDA (ΗΠΑ) και το 2013 από τον EMA (Ευρώπη), είναι επίσης εγκεκριμένο από τον ΕΟΦ και στην Ελλάδα συνταγογραφείται επίσημα από το 2015. Το δοσολογικό σχήμα είναι απλό, χορηγείται σε μορφή κάψουλας των 150 mg, λαμβανόμενο άπαξ ημερησίως.<sup>13,28,29</sup>

Το 2015 κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, ένας δεύτερος αναστολέας HPI, το **Sonidegip** με ένδειξη μόνο το τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>13,28,29</sup>

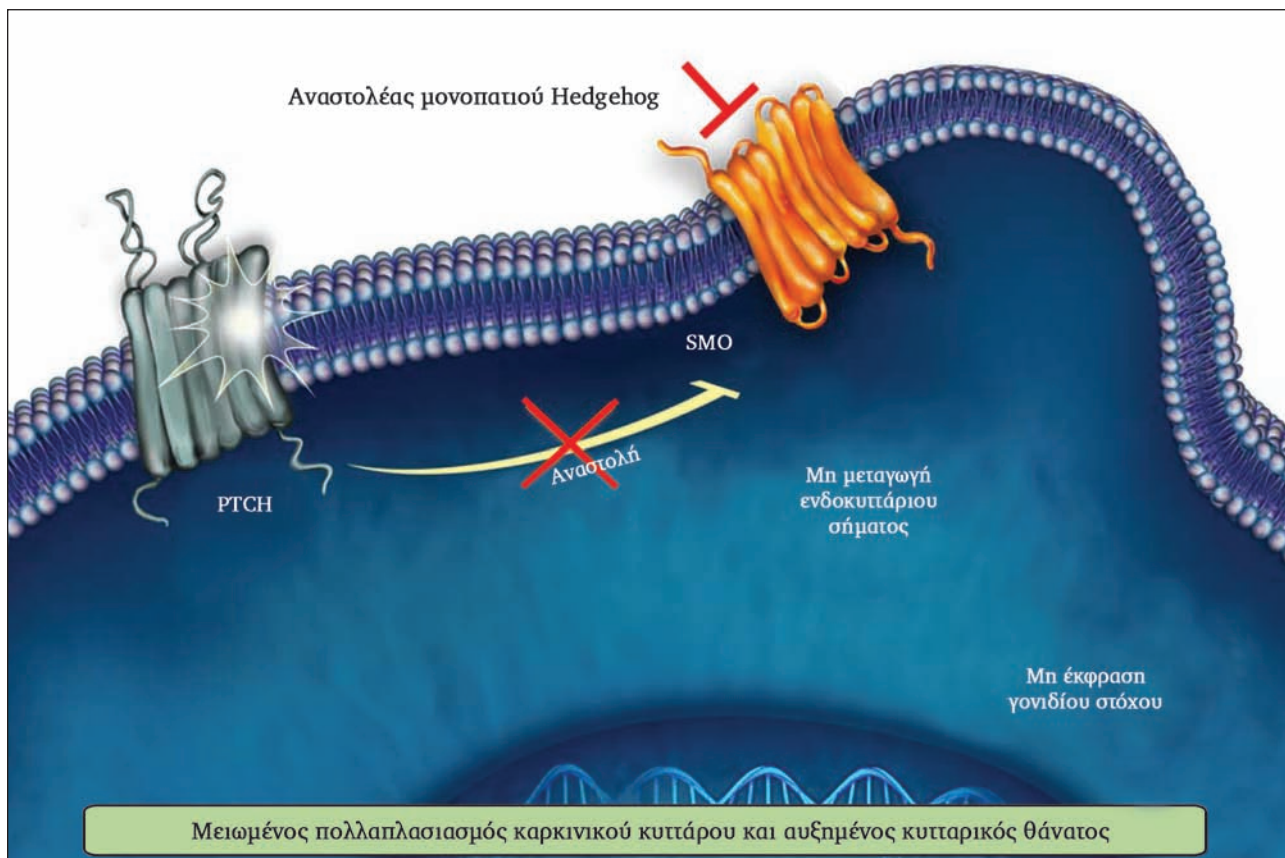
Το Vismodegib είναι ένας από του στόματος διαθέσιμος μικρομοριακός αναστολέας του σηματοδοτικού μονοπατιού Hedgehog. Η μη φυσιολογική ενεργοποίηση του εν λόγω μονοπατιού, όπως συμβαίνει σε >90% επί του συνόλου των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, μέσω της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης **Smoothened (SMO)**, οδηγεί στην ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής του «Σχετιζόμενου με το Γλοΐωμα Ογκογονιδίου (GLI)» και την επαγωγή των αντίστοιχων γονιδίων-στόχων Hedgehog (Εικόνα 1). Πολλά από αυτά τα γονίδια συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των κυττάρων. Το Vismodegib δρα προσκολλώντας και αναστέλλοντας την πρωτεΐνη SMO και κατ' επέκταση αναστέλλοντας τη μεταγωγή του σήματος Hedgehog (Εικόνες 2, 3), επιβραδύνοντας έτσι την εξέλιξη των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων.<sup>28,29</sup>

Η αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του Vismodegib πραγματοποιήθηκε μέσα από διάφορες κλινικές μελέτες.

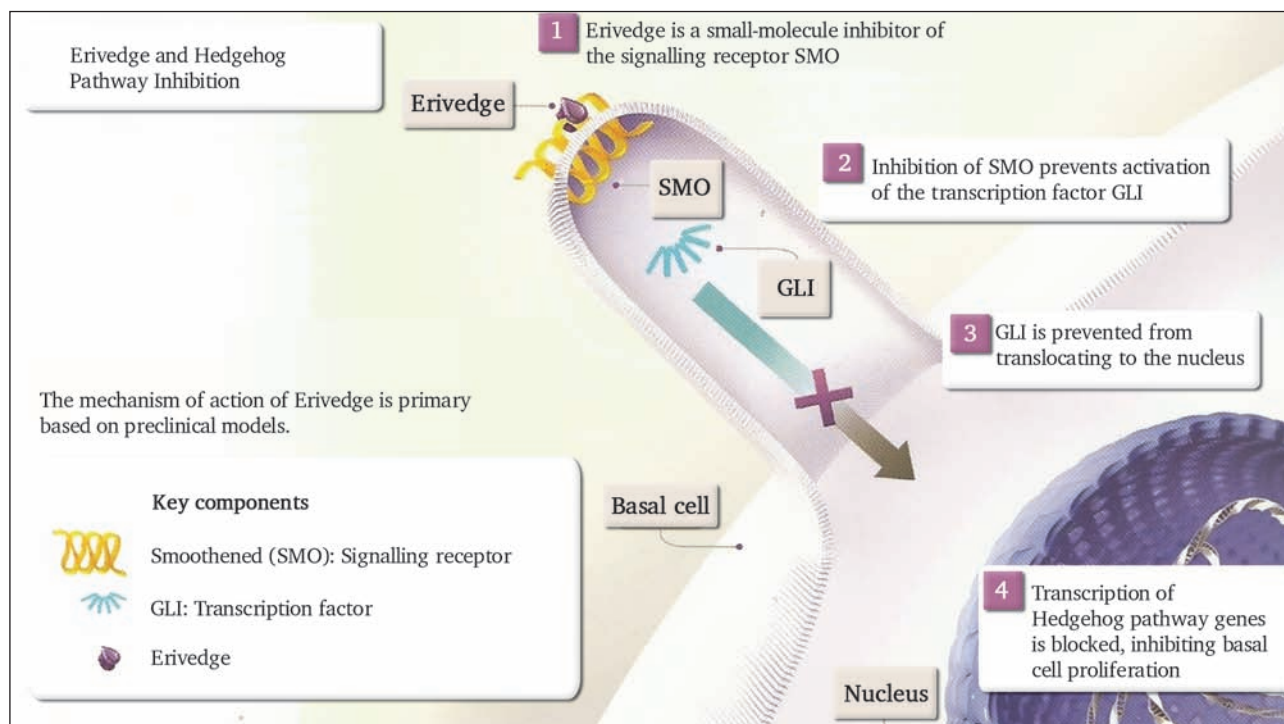
Αξιόλογη φαίνεται να είναι η αποτελεσματικότητα του Vismodegib σε ασθενείς με πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα είτε σποραδικά ή στα πλαίσια συνδρόμου Gorlin-Goltz (μελέτη MIKIE), όπου παρατηρείται σημαντική μείωση του μεγέθους και του συνολικού αριθμού κατά 54-62.7% καθώς και αναστολή της ανάπτυξης νέων βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων.<sup>9,25</sup> Ασθενείς με σύνδρομο Gorlin-Goltz οι οποίοι φέρουν την μετάλλαξη PTCH1, σε πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη φάση 2, υπο-



**Εικόνα 1** – Ενεργοποίηση του μονοπατιού Hedgehog από μεταλλάξεις.



**Εικόνα 2** – Το vismodegib αναστέλλει την πρωτεΐνη SMO.



Εικόνα 3 – Το Vismodegib είναι ένας αναστολέας του σηματοδοτικού μονοπατιού Hedgehog.

βλήθηκαν σε θεραπεία με vismodegib, το δε ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 100%. Παρά τον μεγάλο αριθμό των όγκων σε κάθε ασθενή, δεν παρατηρήθηκε αντίσταση στη θεραπεία, όπως συνήθίζεται με πολλά άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.<sup>30,31,32</sup>

Η διεθνής πολυκεντρική μελέτη ERIVANCE BCC (SHH4476g) κατέδειξε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και οδήγησε στην έγκριση του vismodegib. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 33 ασθενείς με μεταστατικό και 63 με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, ακατάλληλα για χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία (ανεπιτυχής ή με αντένδειξη). Ασθενείς με μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είχαν μερική ανταπόκριση στο 48,5% και σταθερή νόσο στο 42,5%. Ενώ σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένα βασικοκυτταρικά καρκινώματα πλήρη ανταπόκριση είχε το 31,7%, μερική ανταπόκριση το 28,6% και σταθερή νόσο το 23,8% αντίστοιχα. Επίσης μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν μείωση του όγκου, ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη μείωση του όγκου σημειώθηκε σε 6,7 και 5,5 μήνες για τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένα και μεταστατικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα, αντίστοιχα.<sup>28,29,33</sup>

Μια άλλη μεγάλη διεθνής, πολυκεντρική, μετεγκριτική μελέτη φάσης II (STEVIE), αξιολόγησε

επίσης την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια της από του στόματος χορήγησης Vismodegib (150 mg την ημέρα, από του στόματος) σε 1232 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (n=1119) ή μεταστατικό ανεγχείρητο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (n=96). Στους ασθενείς με μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα πλήρης ανταπόκριση επιτεύχθηκε στο 4,8%, μερική ανταπόκριση στο 32,1% και σταθερή νόσος στο 46,4%. Στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα πλήρης ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 33,4%, μερική στο 35,1% και σταθερή νόσος στο 25,1%, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης ανέρχεται στους 3,7 μήνες και από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν μερικώς ή πλήρως, η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 23,2 μήνες για το προχωρημένο τοπικά και 13,9 μήνες για το μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>21,22,23,24</sup>

Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι βραδύτερα εξελισσόμενοι όγκοι με χαμηλά ποσοστά μετάλλαξης όπως ασθενείς με σποραδικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα ή ασθενείς με σύνδρομο Gorlin-Goltz ανταποκρίνονται καλά αναστέλλοντας την πρωτεΐνη SMO, ενώ μεταστατικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα με υψηλότερους ρυθμούς μετάλλαξης

έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επίκτητης αντοχής πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε μία αναδρομική μελέτη ο έλεγχος του ιστορικού ασθενών που είχαν λάβει vismodegib στα πλαίσια 3 μελετών ανέδειξε ότι ο ρυθμός επίκτητης αντίστασης σε ασθενείς με προχωρημένο όγκο που ανταποκρίθηκαν αρχικά στο vismodegib είναι 21% (6 από τους 28) με μέσο χρόνο ανταπόκρισης 56 εβδομάδες.<sup>34</sup>

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λήψη του Vismodegib είναι συχνές και χαρακτηρίζονται ως ήπιες-μέτριας βαρύτητας (βαθμού 1-2). Η πιθανότητα εμφάνισης τους σχετίζεται με τη διάρκεια έκθεσης στο φάρμακο. Σχεδόν στο σύνολο των ασθενών εμφανίζεται τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια με τη λήψη Vismodegib μετά από 2-3 μήνες χορήγησης. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να εμφανιστούν, περιλαμβάνουν την μυαλγία ή τους μυϊκούς σπασμούς, τη δυσγευσία ή αγευσία, τις γαστρεντερικές ενόχλησεις, όπως ναυτία ή διαρροϊκές κενώσεις, την καταβολή δυνάμεων και την απώλεια βάρους. Όλες αυτές οι παρενέργειες είναι αναστρέψιμες και συνήθως υποχωρούν μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή. Μια εξίσου συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η τριχόπτωση, που εμφανίζεται συνήθως εντός των πρώτων μηνών της θεραπείας. Σε καμία όμως περίπτωση οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι απειλητικές για τη ζωή και φαίνεται πως επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.<sup>13,33,35,36</sup> Ωστόσο, η αθροιστική και χρόνια πορεία τους μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας. Η ικανοποιητική διαχείριση τους κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με το Vismodegib είναι απαραίτητη για να μπορέσουν οι ασθενείς να παραμείνουν στη θεραπεία και να ωφεληθούν πλήρως από τα ευεργετικά αποτελέσματά της. Οι μέθοδοι διαχείρισης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική, περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική αντιμετώπιση όπως οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου ή κυκλοβενζαπρίνη κ.ά. για τη διαχείριση μυϊκών σπασμών ή προληπτικές τεχνικές διαχείρισης (χρήση ενισχυτικών γεύσης ή διατροφικά συμπληρώματα για τη δυσγευσία και την απώλεια βάρους, αντίστοιχα), την προσωρινή διακοπή της θεραπείας μέχρι πλήρους υποχώρησης για μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες ή την εφαρμογή διακοπόμενων σχημάτων θεραπείας, που επιτρέπουν στους ασθενείς να παραμείνουν στη θεραπεία χωρίς να φαίνεται να επηρεάζουν ουσιαστικά την αποτελεσματικότητά της.<sup>37</sup> Στατιστικές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος νέας ανεπιθύμητης ενέργειας είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και η σωστή

διαχείρισή τους είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.<sup>38</sup>

Όταν χρησιμοποιούνται αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο τερατογένεσης. Η χορήγηση τους απαγορεύεται στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό. Πριν από τη θεραπεία, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά και στη συνέχεια να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για δύο χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας για τις γυναίκες και για 2 μήνες μετά για τους άνδρες, αντίστοιχα. Επίσης συνιστάται αποφυγή της δωρεάς αίματος για 24 μήνες μετά τη διακοπή της χορήγησης.<sup>28,29</sup>

Αν και η χρήση του Vismodegib παρέχει μια πολλά υποσχόμενη στοχευμένη θεραπεία για τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα, υπάρχουν περιπτώσεις όπου έχει παρατηρηθεί πρωτοπαθής (εξ' αρχής) ή δευτεροπαθής αντοχή στην θεραπευτική αγωγή με Vismodegib. Μάλιστα υπάρχουν αρκετές αναφορές ανάπτυξης ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων επί εδάφους βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Πρόσφατες μελέτες μοριακής γενετικής υποδηλώνουν ότι η αναστολή της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothened (SMO) μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών (MAPK) που σηματοδοτούν τη μετατροπή των βασικοκυτταρικών σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Η ενεργοποίηση της οδού MAPK φαίνεται πως οδηγεί αυτούς τους όγκους να παρακάμψουν τη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού Hedgehog με αποτέλεσμα την μετάπτωσή τους σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα που είναι ανθεκτικά σε αναστολείς της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothened (SMO). Επιπλέον η ενεργοποίηση αυτής της οδού βρέθηκε να ενισχύει τη μεταστατική συμπεριφορά του όγκου.<sup>5,39</sup>

Η συχνότητα της εμφάνισης ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν Vismodegib για χρονικό διάστημα  $\geq 12$  μηνών δεν φαίνεται να διαφέρει έναντι της χορήγησης για λιγότερο από 12 μήνες.<sup>38</sup>

Ένας άλλος αναστολέας της οδού Hedgehog, το Sonidegib αποτελεί επίσης ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο για το τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Το Sonidegib, παρουσιάζει ευνοϊκές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και προκαλεί ειδική τοξικότητα με αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, παρόμοιες με το Vismodegib.

Σε μια μελέτη φάσης II, το Sonidegib μελετήθηκε σε δύο διαφορετικές δοσολογίες, 79 ασθενείς έλαβαν 200 mg και 151 ασθενείς έλαβαν 800 mg Sonidegib, αντίστοιχα. Μετά από μια μέση περίοδο

παρακολούθησης 13,9 μηνών, το 36% των ασθενών στην ομάδα λήψης των 200 mg και το 34% των ασθενών στην ομάδα των 800 mg, αντίστοιχα, έδειξε σημαντική κλινική ανταπόκριση. Το 60% των ασθενών στην Ομάδα των 800 mg και το 32% της Ομάδας των 200 mg, χρειάστηκαν τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες του Vismodegib και του Sonidegib δεν είναι συγκρίσιμες, ιδίως λόγω των διαφορετικών κριτηρίων ανταπόκρισης και περιόδων παρακολούθησης. Οι παρενέργειες, ωστόσο, ήταν παρόμοιες και για τα δύο φάρμακα.<sup>40</sup>

Σε 9 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, μη ανταποκρινόμενο στη θεραπεία με Vismodegib, χορηγήθηκε Sonidegib. Ο μέσος χρόνος χορήγησης Sonidegib ήταν 6 εβδομάδες (από 3-58 εβδ.). Πέντε από τους 9 ασθενείς (5/9) εμφάνισαν προοδευτική νόσο υπό θεραπεία με Sonidegib. Τρεις (3/9) ασθενείς παρουσίασαν σταθερή νόσο και διέκοψαν το Sonidegib είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (n = 1), είτε λόγω επιλογής ως θεραπεία την χειρουργική επέμβαση (n = 2). Η ανταπόκριση ενός ασθενούς (1/9) δεν ήταν αξιολογίσιμη. Σε *in vitro* μελέτες εντοπίστηκαν μεταλλάξεις SMO, σε 5 ασθενείς (5/9), που υποδηλώνουν ανθεκτικότητα στην αναστολή της οδού Hedgehog και κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με Sonidegib.<sup>41</sup>

Το **Sonidegib** έχει επίσης καταδείξει επιτυχία σε τοπική εφαρμογή ως κρέμα. Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη, 8 ασθενείς με σύνδρομο Gorlin-Goltz που παρουσίαζαν 27 βασικοκυτταρικά καρκινώματα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρέμα Sonidegib 0,75% vs εικονικού φαρμάκου, δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες. Στα 3 από τα 13 (3/13) βασικοκυτταρικά καρκινώματα στα οποία εφαρμόστηκε το φάρμακο παρατηρήθηκε πλήρη ανταπόκριση, στα 9/13 μερική και μόνο 1/13 δεν έδειξε καμία κλινική ανταπόκριση σε αντίθεση με το εικονικό φάρμακο όπου μόνο το 1/14 έδειξε μερική ανταπόκριση και τα 13/14 δεν ανταποκρίθηκαν. Η θεραπεία με 0,75% κρέμα Sonidegib σε ασθενείς με σύνδρομο σύνδρομο Gorlin-Goltz ήταν πολύ καλά ανεκτή και οδήγησε στην υποστροφή των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, προσφέροντας έτσι μια ελκυστική θεραπευτική εναλλακτική λύση στις υπάρχουσες μέχρι σήμερα διαθέσιμες για αυτή την ένδειξη θεραπείες.<sup>42</sup>

Έρευνες στρέφονται σε ενώσεις που οδηγούν σε αναστολή του μονοπατιού Hedgehog επηρεάζοντας άλλους μεταγραφικούς παράγοντες μετά την ενεργο-

ποίηση της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothened (SMO). Η ιτρακοναζόλη είναι μία τέτοια ένωση που λειτουργεί αναστέλλοντας το «Σχετιζόμενο με το Γλοΐωμα Ογκογονίδιο (GLI)», που ενεργοποιείται από την επίδραση της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothened (SMO). Σε μια μελέτη φάσης II, η χορήγηση από του στόματος ιτρακοναζόλης σε 19 ασθενείς με έναν ή περισσότερους όγκους με διάμετρο >4mm, παρατηρήθηκε κατά 45% μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (p = 0,04), κατά 65% μείωση της δραστηριότητας της οδού Hedgehog (p = 0,03) και κατά 24% μείωση της έκτασης του όγκου. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν η κόπωση (1/19) και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (1/19). Αν και τα πρώτα αποτελέσματα είναι λιγότερο αξιολογικά από εκείνα των ανταγωνιστών SMO, αποτελούν έναυσμα για περαιτέρω έρευνα και αναζήτηση άλλων εναλλακτικών μηχανισμών αναστολής της οδού Hedgehog.<sup>43</sup>

## Χημειοθεραπεία

Στη θεραπεία των τοπικά προχωρημένων βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί διάφοροι κλασικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μόνοι ή σε συνδυασμό, συμπεριλαμβάνοντας: 5-FU, σισπλατίνη (cisplatin), βινκριστίνη (vincristine), ετοποσίδη (etoposide), μπλεομυκίνη (bleomycin), κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide), μεθοτρεξάτη (methotrexate), ντοξορουμικίνη (doxorubicin) και η καπεσιταβίνη (capecitabine) με ποικίλα αποτελέσματα. Οι χημειοθεραπείες συνοδεύονται συχνά από συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι συχνότερες εξ αυτών είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως η ναυτία, ο εμετός και η διάρροια, η αλωπεκία, οι αρθραλγίες, η διαταραχή ισορροπίας, οι εμβοές, το οίδημα και η κόπωση.<sup>5,6,44,45</sup>

## Τριοξείδιο του αρσενικού και ιτρακοναζόλη

Σε ασθενείς με μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, μη ανταποκρινόμενο στη θεραπεία με αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog, η θεραπεία με τριοξείδιο του αρσενικού συνδυαστικά με ιτρακοναζόλη μπορεί να προσφέρει κάποιο όφελος. Σύμφωνα με τους Ally και συνεργάτες τρεις στους πέντε άρρην ασθενείς με μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα που παρουσίασαν υποτροπές μετά από χορήγηση αναστολέων του μονοπατιού Hedgehog, αν-

ταποκρίθηκαν σε ένα σχήμα ενδοφλέβιας χορήγησης τριοξειδίου του αρσενικού για 5 ημέρες, κάθε 28 ημέρες, και per os χορήγησης ιτρακοναζόλης τις ημέρες 6 έως 28. 3 ασθενείς παρουσίασαν σταθερή κλινική εικόνα μετά από 3 μήνες θεραπείας, σε κανέναν όμως δεν παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε παροδική καταστολή GLI1 με τη βοήθεια των διαδοχικών θεραπευτικών σχημάτων. Οι 2 ασθενείς της μελέτης διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εξέλιξης της νόσου ή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (τρανσαμινασαιμία, λευκοπενία, λοίμωξη) αντίστοιχα.

Συνολικά η θεραπεία με το τριοξείδιο του αρσενικού και της ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μείωση των επίπεδων του μεταγραφικού παράγοντα GLI1 (messenger RNA) κατά 75% από την αρχική τιμή ( $P < 0,001$ ).

Οι συγγραφείς υποδεικνύουν ότι μπορεί να απαιτηθεί συνεχής χορήγηση της αγωγής για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, προκειμένου να ανασταλεί πλήρως το μονοπάτι Hedgehog και να επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση σε αντίστοιχες περιπτώσεις.<sup>46</sup>

## Ηλεκτροχημειοθεραπεία

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία αποτελεί μία νέα και ενδιαφέρουσα αντινεοπλασματική θεραπευτική προσέγγιση που φαίνεται πως προσφέρει αποτελεσματικό τοπικό έλεγχο της νόσου σε ορισμένους δερματικούς ή υποδόριους όγκους. Βασίζεται στην αυξημένη διείσδυση ορισμένων χημειοθεραπευτικών ουσιών όπως μπλεομυκίνη ή οσιπλατίνη, με τη βοήθεια της εφαρμογής ηλεκτρικών παλμών, που οδηγούν στην τροποποίηση της διαπερατότητας των μεμβρανών των καρκινικών κυττάρων-στόχων.<sup>47</sup> Η ηλεκτροχημειοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί για την αντιμετώπιση ενός ή πολλαπλών όγκων διαφορετικής ιστολογικής προέλευσης, που εντοπίζονται κυρίως στον δερματικό ή υποδόριο ιστό. Έχει μελετηθεί στο μελάνωμα, όμως υπάρχουν δεδομένα αποδοτικής εφαρμογής στην αντιμετώπιση και άλλων τύπων όγκων όπως μαστού, κεφαλής και τραχήλου κ.ά. Η μέθοδος εφαρμόζεται γρήγορα και εύκολα, με γενική ή τοπική αναισθησία, δεν απαιτεί παραμονή στο νοσοκομείο, και εφόσον δεν απαιτεί ειδικές τεχνικές ή και ικανότητες μπορεί να συμπεριληφθεί στα θεραπευτικά μέσα μικρών κλινικών και νοσοκομείων. Στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί μόνο μία εφαρμογή της μεθόδου. Όμως αν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος, υποτροπή ή εμφάνιση νέων όγκων μπορεί να

επαναληφθεί με την ίδια αποτελεσματικότητα. Σε ασθενείς που δεν επιδέχονται χειρουργικής επέμβασης, εκεί όπου άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αποτύχει ή εξαντληθεί είτε σε περιοχές όπου έχει προηγηθεί επέμβαση ως συμπληρωματική μετεγχειρητική ηλεκτροχημειοθεραπεία (Adjuvant ECT) είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.<sup>47</sup>

Αποτελεί μια ασφαλή και καλά ανεκτή εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς με πολλαπλά ή μεγάλα σε έκταση βασικοκυτταρικά καρκινώματα, ακατάλληλα για τοπική ή χειρουργική θεραπεία. Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα δεδομένα γύρω από την αποτελεσματικότητα και οι επίσημες ενδείξεις είναι ελλιπείς.<sup>47</sup>

Μετά από 10 έτη εμπειρίας της ηλεκτροχημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων αναφέρονται ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης στο 50% των περιπτώσεων με τοπικά 40/84 (48%), τοπικά προχωρημένα 41/84 (49%) βασικοκυτταρικά καρκινώματα και 3/84 (3%) με μεταστατική νόσο, αντίστοιχα. Πρωτοπαθείς όγκοι, όγκοι μεγέθους  $< 3$  cm, όγκοι με καλά καθορισμένα όρια, χωρίς εξέλκωση, μη επιθετικού ιστολογικού τύπου και σε άτομα ηλικίας  $\leq 69$  ετών συνοδεύονται με υψηλότερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης. Ένας ή δύο κύκλοι ηλεκτροχημειοθεραπείας με μπλεομυκίνη μπορεί να είναι μια πολύτιμη παρηγορητική θεραπεία σε καλά επιλεγμένους ασθενείς με πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα και ευνοϊκά χαρακτηριστικά όγκου.<sup>48</sup>

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ (Εικόνες 4, 5, 6)

Οι ασθενείς που είχαν ένα βασικοκυτταρικό καρκίνο παρουσιάζουν 30-50% αυξημένους κινδύνους εμφάνισης ενός 2ου, μέσα σε 5 έτη. Επίσης εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος και μελανώματος.<sup>2</sup> Ως εκ τούτου συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς ανά τακτά χρονικά διαστήματα (ανά 6 μήνες), για τα πρώτα 3 έτη, στη συνέχεια μία φορά ανά έτος. Σύμφωνα με το ιστορικό του ασθενούς η παρακολούθηση εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπ όψη γενετική προδιάθεση, ανοσοκαταστολή, ιστορικό πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων στο παρελθόν, έκθεση στον ήλιο κ.α.. Επίσης οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη αποφυγής της υπερβολικής έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και για μεθόδους φωτοπροστασίας καθώς και να εκπαιδεύονται στην αυτοεξέταση, με σκοπό την πρόληψη



**Εικόνα 4** – Γυναίκα 91 ετών με ελκωτικό, οζώδες, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **A.** Προ θεραπείας με vismodegib. **B.** 31/2 μήνες υπό θεραπεία με vismodegib 150 mg ημερησίως.

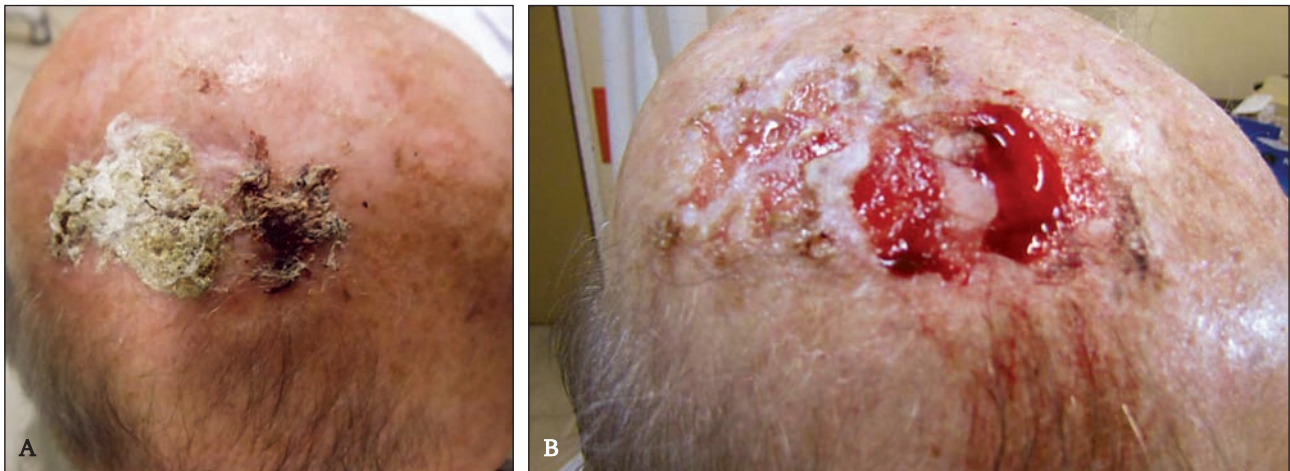
αναγνώριση νέων βλαβών και την έγκαιρη αντιμετώπισή τους.

Επί υποτροπής των βλαβών, εάν πρόκειται για τοπικές βλάβες, συνιστάται αντίστοιχη αντιμετώπιση με τις πρωτοπαθείς. Η παραπομπή του ασθενούς σε ογκολογικό συμβούλιο και συστηματική θεραπεία προτείνεται σε περιοχικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις.<sup>2,49</sup>

Ο απεικονιστικός έλεγχος παίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση και σταδιοποίηση του τοπικά προχωρημένου και μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι η εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της περινευρικής διήθησης της νόσου και είναι ισοδύναμη ή ανώτερη από την αξονική τομογραφία (CT) όσον αφορά την αξιολόγηση της οστικής συμμετοχής στις περισσότε-



**Εικόνα 5** – Άνδρας 80 ετών, με οζώδες, ελκωτικό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. **A.** Προ θεραπείας με vismodegib. **B.** 8 μήνες υπό θεραπεία με vismodegib 150 mg ημερησίως.



**Εικόνα 6** – Ασθενής 87 ετών με μετατυπικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα **A**. Προ, **B**. Μετά την αφαίρεση εφελκίδων και υπεκεράτωσης.

ρες περιπτώσεις. Η αξονική τομογραφία και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET-CT) είναι απεικονιστικές μέθοδοι επιλογής για την αξιολόγηση της μεταστατικής νόσου.<sup>50</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Επί του παρόντος, η μόνη στοχευμένη θεραπεία που έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με προχωρημένο BCC είναι το Vismodegib, η οποία παρέχει μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς που μέχρι σήμερα είχαν περιορισμένες επιλογές.<sup>51</sup>

Αν και αυτή η στοχευμένη θεραπεία έχει εγκριθεί για το προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, μέχρι σήμερα δεν έχει αναπτυχθεί καμία τυποποιημένη θεραπευτική προσέγγιση για την διαχείριση του βασικοακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των τρεχουσών θεραπειών και για την ανάπτυξη νέων θεραπειών.<sup>5</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4(1):12-17.
- Κωστάκη Μ, Νικολάου Β, Στρατηγός Α. Κατευθυντήριες οδηγίες για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα: διάγνωση και αντιμετώπιση. [http://www.eof.gr/c/document\\_library/get\\_file?p\\_l\\_id=14016&folderId=480449&name=DLFE-2439.pdf](http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=480449&name=DLFE-2439.pdf).
- Bader SR, James DW. Basal cell carcinoma. <http://emedicine.medscape.com/article/276624-overview>.
- Alter M, Hillen U, Leiter U et al. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13:863-74.
- Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous Carcinoma: Controversy, Advances, and Future Directions. *Dermatol Surg*. 2017; 43:23-31.
- Mehta KS, Mahajan VK, Negi M et al. Metastatic Basal cell carcinoma: a biological continuum of Basal cell carcinoma? *Case Rep Dermatol Med*. 2012; 2012:157-87.
- Saha B, Fless K, and Sapru S. "An Unusual Natural History of Metastatic Basal Cell Carcinoma." *Chest* 148.4 (2015): 542A-542B.
- Σταυριανέας Ν.Γ. Βασικοκυτταρικός καρκίνος. Σύγχρονη δερματική ογκολογία επιλεγμένα θέματα, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδου, Αθήνα, 2001: 83-99.
- Telfer NR, Colver GB, Morton CA; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008; 159:35-48.
- Bader SR, James DW. Basal cell carcinoma. <http://emedicine.medscape.com/article/276624-overview>.
- Leffell DJ, Headington JT, Wong DS, et al. Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol*. 1991; 127:1663-7.
- Harrison W, Cochrane B, Neill G et al. The oncogenic GLI transcription factors facilitate keratinocyte survival and transformation upon exposure to genotoxic agents. *Oncogene* 2014; 33:2432-40.
- Υγυρός Δ., Λαζαρίδου Ε., Λάλλας Α. και συν. Αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog: μια θεραπευτική επανάσταση για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου, μη χειρουργήσιμου και μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος. *The Doctor*, 2017; Ιανουάριος- Μάρτιος: 92-95.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*; 353:2262-9.
- Ling G, Ahmadian A, Persson A et al. PATCHED and p53

- gene alterations in sporadic and hereditary basal cell cancer. *Oncogene* 2001; 20:7770-8.
16. Vandeweyer E1, Thill MP, Deraemaecker R. Basal cell carcinoma of the external auditory canal. *Acta Chir Belg.* 2002; 102:137-40.
  17. Lee BJ, Bae SC, Lee JH, et al. A Case of Basal Cell Carcinoma of External Auditory Canal. *Korean J Audio-logy*, 2012; 16:91-94.
  18. <http://www.dovemed.com/diseases-conditions/infiltrating-basal-cell-carcinoma-skin/>
  19. Weedon D, Strutton G. *Skin pathology. Tumors of the epidermis.* Elsevier, 2004:769-70.
  20. Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M et al. *Lever's Histopathology of the skin.* Lippincott Williams & Wilkins, 2009:830.
  21. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10(6):1043-60.
  22. Dourmishev L, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J.* 2013; 4:12-17.
  23. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N. Eng J Med* 2005;353:2262-9.
  24. Chren MM, Linos E, Torres JS, et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:1188-96.
  25. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992; 18:471-6.
  26. Trakatelli M., Morton CA, Nagore E, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014; 24:312-29.
  27. Lanoue J., Goldenberg G. Basal Cell Carcinoma. A comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *Clinical Aesthetic Dermatology*, 2016; 9:26-36.
  28. Erivedge (vismodegib) Summary of Product Characteristics (SPC). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002602/WC500146817.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf).
  29. Erivedge (vismodegib) Summary of Product Characteristics (SPC). <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28107>.
  30. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:2180-8.
  31. Tang JY, Ally MS, Chanana AM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:1720-31.
  32. Atwood SX, Whitson RJ, Oro AE. Advanced treatment for basal cell carcinomas. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4(7):a013581
  33. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366:2171-9.
  34. Chang AL, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2012; 148:1324-5.
  35. Hansson J, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib (VISMO), a hedgehog pathway inhibitor (HPI), in advanced basal cell carcinoma (aBCC): STEVIE study primary analysis in 1215 patients (pts). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9532).
  36. Drino B, Kunstfeld R, Hauschild A. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:404-12.
  37. Dummer R, Basset-Seguín N, Hansson J, et al. Impact of treatment breaks on vismodegib patient outcomes: exploratory analysis of the STEVIE study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(suppl):abstr 9024.
  38. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017; 17:332.
  39. Zhao X, Ponomaryov T, Ornell KJ et al. RAS/MAPK activation drives resistance to Smo inhibition, metastasis, and tumor evolution in Shh pathway-dependent tumors. *Cancer Res* 2015; 75:3623-35.
  40. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:716-28.
  41. Danial C, Sarin KY, Oro AE et al. An Investigator-Initiated Open-Label Trial of Sonidegib in Advanced Basal Cell Carcinoma Patients Resistant to Vismodegib. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:1325-9.
  42. Skvara H1, Kalthoff F, Meingassner JG. Topical treatment of Basal cell carcinomas in nevroid Basal cell carcinoma syndrome with a smoothed inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:1735-44. doi: 10.1038/jid.2011.48. Epub 2011 Mar 24.
  43. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32:745-51.
  44. Rudnick EW, Thareja S, Cherpelis B. Oral therapy for nonmelanoma skin cancer in patients with advanced disease and large tumor burden: a review of the literature with focus on a new generation of targeted therapies. *Int J Dermatol* 2016; 55:249-58.
  45. Soura E, Chasapi V, Stratigos AJ. Pharmacologic treatment options for advanced epithelial skin cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:1479-93.
  46. Ally MS, Ransohoff K, Sarin K et al. Effects of Combined Treatment With Arsenic Trioxide and Itraconazole in Patients With Refractory Metastatic Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2016; 152:452-6 (ISSN: 2168-6084).
  47. Σκαρλάτος Ι., Προβατοπούλου Ε., Μόσα Ε. Ηλεκτροχημειοθεραπεία: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον έλεγχο επιδερμικών και υποδορίων όγκων. *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας* 2009; 8(3-4):113-123.

48. Campana L, Marconato R., Valpione S, et al. Basal cell carcinoma: 10 year experience with electrochemotherapy. *J Transl Med* 2017; 15:122-34.
49. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14:574-97.
50. Baheti AD1, Tirumani SH, Giardino A, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review for the Radiologist. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204:W132-40.
51. Soura E, Chasapi V, Stratigos AJ. Pharmacologic treatment options for advanced epithelial skin cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:1479-93.

---

**Αλληλογραφία:** *Α-Β. Ρουσσάκη-Σούλητσε*

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική  
Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Μεζούρθο, Λάρισα  
Τηλ 2413502788, 6946005525  
Email: roussaki@otenet.gr

## Βασικοκυτταρικά και πλακώδη καρκινώματα δέρματος: Ιστολογικοί υπότυποι και προγνωστικοί παράγοντες

Ζιώγα Αικ.  
Μπατιστάτου Α.

Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

### Περίληψη

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το συχνότερο των κακοήθων νεοπλασμάτων του δέρματος, συνηθέστερα εμφανίζεται στην κεφαλή σε άτομα μεγάλης ηλικίας και η θεραπεία του ισοδυναμεί με ίαση. Σπάνια μπορεί να εμφανίσει πιο επιθετική συμπεριφορά χαρακτηριζόμενη από εκτεταμένη τοπική διήθηση, υποτροπή και μεταστάσεις. Κλινικοί, αλλά κυρίως ιστολογικοί παράγοντες καθορίζουν τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα υψηλού κινδύνου, τα οποία χρήζουν και ιδιαίτερης θεραπευτικής προσέγγισης.

Το πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος είναι το δεύτερο πιο συχνό κακόηθες νεόπλασμα στο δέρμα, και ευθύνεται για τους πιο πολλούς θανάτους από δερματικό καρκίνο με εξαίρεση το μελάνωμα. Πρόκειται για νεόπλασμα που προσβάλλει κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Για τα πλακώδη καρκινώματα του δέρματος η χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής και οδηγεί σε εξαιρετική πρόγνωση. Ωστόσο, υπάρχουν πλακώδη καρκινώματα που έχουν αυξημένο κίνδυνο για τοπική υποτροπή, λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος σχετίζεται με κλινικούς και ιστολογικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι παρατίθενται.

### *Basal and Squamous Cell Carcinomas of the Skin: Histological Subtypes and Prognostic Factors*

*Zioga K., Batistatou A.*

### Summary

Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm of the skin. It usually appears in the head and neck areas in older patients and it is curable. It can rarely exhibit more aggressive behavior, characterized by extensive local invasion, recurrences and metastases. Clinical and mostly histological factors determine the high risk basal cell carcinomas, which warrant special attention.

Squamous cell carcinoma is the second most common malignant neoplasm of the skin and is responsible for the majority of skin cancer-related deaths, excluding melanoma. It usually appears in older patients. Surgical excision is the treatment of choice and leads to excellent prognosis. However, there are squamous cell carcinomas with increased risk for local recurrence, lymph node and remote metastases. This increased risk correlates with certain clinical and histological risk factors, which are presented herein.

**ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα, ιστολογικοί τύποι, παράγοντες κινδύνου, προγνωστικοί παράγοντες

**KEY WORDS** • Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, histological subtypes, risk factors, prognostic factors

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BK) είναι το συχνότερο καρκίνωμα του δέρματος και ίσως όλων των καρκίνων στον άνθρωπο και μαζί με το πλακώδες (ακανθοκυτταρικό) καρκίνωμα (ΠΚ) που έρχεται δεύτερο σε συχνότητα αποτελούν τον μεγαλύτερο όγκο των καλουμένων μη μελανοκυτταρικών κακοήθων νεοπλασμάτων του δέρματος. Αμφότερα κατά κύριο λόγο προσβάλλουν τις ηλιοεκτιθέμενες περιοχές του δέρματος και η συχνότητά τους αυξάνεται σε ποσοστό 3-7% ετησίως.

## ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Το BK θεωρείται ως ένα νεόπλασμα με τοπικά επιθετική συμπεριφορά, γι αυτό και παλαιότερα χρησιμοποιείτο ο αδόκιμος όρος “επιθηλίωμα”. Εν τούτοις το BK πολύ σπάνια μεθίσταται με θέσεις προτίμησης επιχώριους και απομακρυσμένους λεμφαδένες, πνεύμονες, οστά και δέρμα.

Το BK σε περιοχές με χαμηλό βαθμό ηλιογήρανσης απαντάται κυρίως σε άτομα στην 6η και 7η δεκαετία. Σε περιοχές υψηλής ηλιοέκθεσης προσβάλλονται όλο και μικρότερες ηλικίες, ενώ έχουν περιγραφεί μονήρη περιστατικά εκτός συνδρόμων ακόμη και σε παιδιά. Στις μεγαλύτερες ηλικίες τα BK είναι συχνότερα στους άνδρες, ενώ στις μικρότερες ηλικίες στις γυναίκες, πιθανόν λόγω της μακρόχρονης ηλιοθεραπείας και της χρήσης solarium. Εκτός της ηλιακής ακτινοβολίας στην παθογένεση φαίνεται να εμπλέκονται η ιονίζουσα ακτινοβολία, η έκθεση σε αρσενικό και το κάπνισμα. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις που αναφέρονται τόσο στα μονήρη/σποραδικά, όσο και στα πολυεστιακά BK είναι στα γονίδια *PTCH-1* και *p53*. Συνολικά τα BK εντοπίζονται κυρίως στις ηλιοεκτιθέμενες περιοχές με προτίμηση την κεφαλή, αν και μπορεί να εμφανισθούν σχεδόν σε όλο το δέρμα. Παραδόξως δεν φαίνεται να προτιμούν την ραχιαία επιφάνεια της άκρας χειρός, ενώ περιγράφονται περιστατικά και στο δαρτό, τα οποία συνήθως έχουν και χειρότερη πρόγνωση.

## Ιστολογική εικόνα και υπότυποι

Τα BK είναι νεοπλάσματα αποτελούμενα από ποικίλου μεγέθους αθροίσεις κερατινοκυττάρων του τύπου της βασικής στιβάδας με ελαχιστότατο κυτταρόπλασμα και μικρό, στρογγύλο, βαθυχρωματικό

πυρήνα (αιματοξυλίνη-εοσίνη). Αυτά δημιουργούν μια πληθώρα σχηματισμών, όπως όζους, λόβια, κορδόνια, ταινίες, στίλες με περιφερική πασσαλοειδή διάταξη (Εικόνα 1). Το περιβάλλον αυτά στρώμα εμφανίζει μυξοειδή εκφύλιση και ίνωση και συχνά μεταξύ στρώματος και νεοπλασματικών αθροίσεων δημιουργούνται τεχνητοί σχισμοειδείς χώροι, λόγω χαλαρής σύνδεσης. Οι μιτώσεις είναι συχνές, καθώς και η απόπτωση των κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει σε εναποθέσεις αμυλοειδούς. Μπορεί να παρατηρηθούν κυστική εκφύλιση, σωληνώδης ή σμηγματογόνος ή τριχική διαφοροποίηση. Επίσης, μπορεί να υπάρχουν αρκετά μελανοκύτταρα μεταξύ των βασικών κυττάρων, καθώς και ποικίλα ποσά μελανίνης, είτε στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων ή σε μελανοφάγα του στρώματος.

Η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Skin Tumours, 3η Έκδοση, 2006), περιλαμβάνει στα BK τους ακόλουθους **ιστολογικούς υπότυπους** με βάση τον τρόπο ανάπτυξης τους:

### **Επιφανειακό BK (Superficial BCC)**

Κλινικά εμφανίζεται ως μονήρης ή πολλαπλές ερυθηματώδεις κηλίδες συνήθως στον κορμό και αφορά στο 10%-30% των περιπτώσεων.

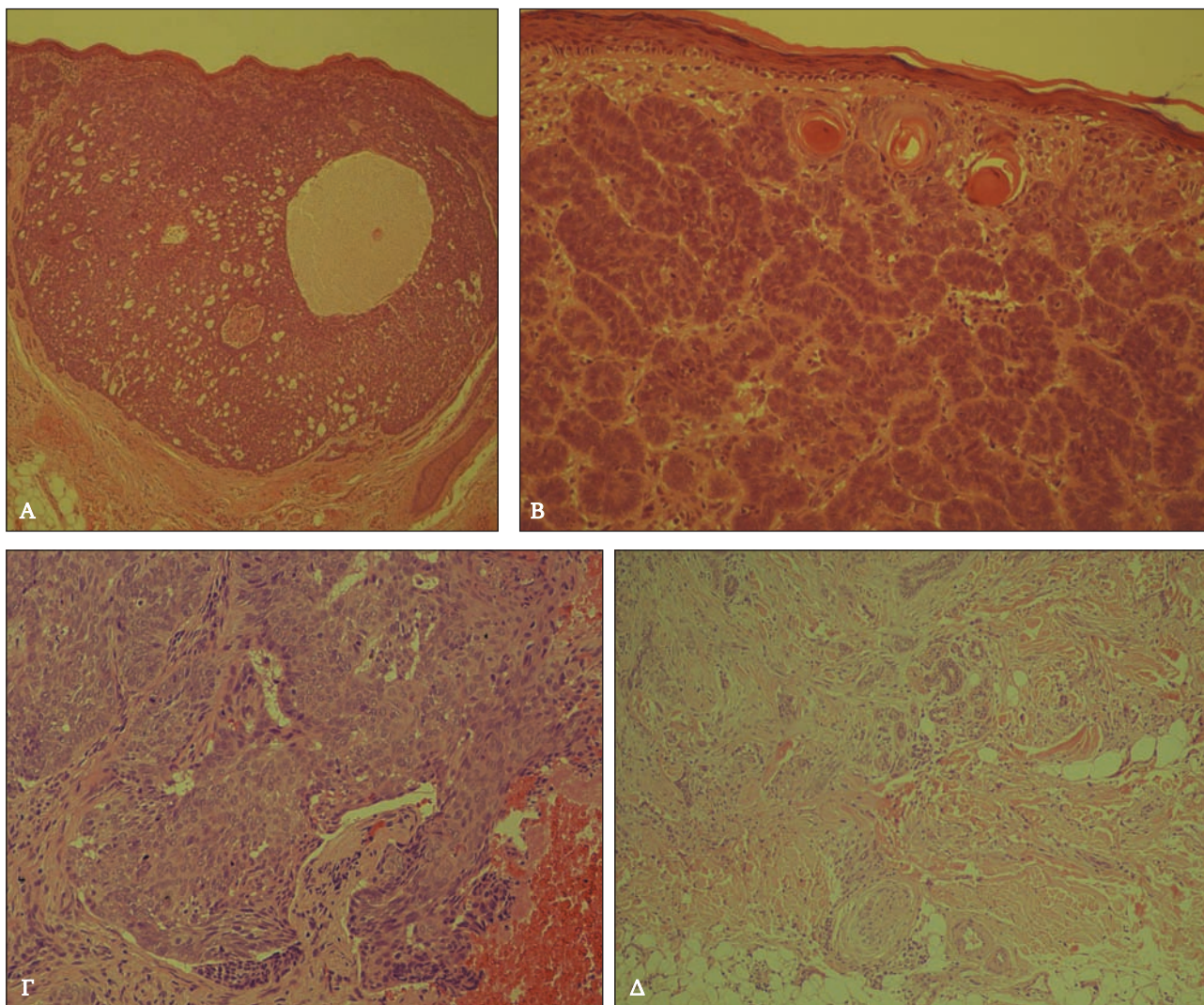
Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από επιφανειακά λόβια κυττάρων του τύπου της βασικής στιβάδας που συνεχονται με την επιδερμίδα ή το επιθήλιο των εξαρτημάτων του δέρματος κρεμάμενα στο θηλώδες χόριο. Μπορεί να είναι πολυεστιακά με μεγάλη απόσταση μεταξύ των εστιών.

### **Οζώδες BK (Nodular BCC)**

Η κλινική εμφάνιση ποικίλει και μπορεί να είναι ένας προβάλλων μαργαριταροειδής όζος ενίοτε εξελκούμενος ή μια επίπεδη συνήθως αιμορραγική αλλοίωση. Παρουσιάζεται συχνότερα στην κεφαλή και στον τράχηλο και αποτελεί τον συχνότερο τύπο (60%-80%). Ιστολογικά εμφανίζει μεγάλο μέγεθος λόβια κυττάρων του τύπου της βασικής στιβάδας με περιφερική πασσαλοειδή διάταξη και τεχνητούς σχισμοειδείς χώρους. Τα λόβια προβάλλουν στο δικτυωτό χόριο ή και βαθύτερα. Μπορεί να παρατηρηθεί κυστική εκφύλιση ή αδενική διαφοροποίηση (νημοειδείς σχηματισμοί).

### **Ινοεπιθηλιακό BK (Fibroepithelial BCC or Fibroepithelial of Pinkus)**

Κλινικά αυτό το νεόπλασμα έχει την εικόνα όγκου



**Εικόνα 1** – **Α.** Οζώδες εν μέρει κυστικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X100). **Β.** Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα: περιφερική πασσαλοειδής διάταξη των νεοπλασματικών κυττάρων (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X100). **Γ.** Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα: σχισμοειδείς χώροι μεταξύ νεοπλάσματος και χορίου (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X250). **Δ.** Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα: περινευρική διήθηση (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X100).

που μπορεί να ομοιάζει με σμηγματορροϊκή κεράτωση ή ακροχορδόνια. Συχνότερη θέση εμφάνισης η ράχη, καθώς και περιοχές στις οποίες έχει προηγηθεί ακτινοθεραπεία.

Η ιστολογική εικόνα είναι χαρακτηριστική, αποτελούμενη από μάλλον λεπτά κορδόνια κυττάρων του τύπου της βασικής στιβάδας που σχηματίζουν ένα δίκτυο και περιβάλλουν ένα ινοαγγειακό στρώμα. Μπορεί να υπάρχουν και σχηματισμοί ομοιάζοντες με βολβούς τριχοθυλάκων. Εκτιμάται από πολλούς ερευνητές πως αυτό το νεόπλασμα θα πρέπει να ταξινομείται στα εξαρτηματικά νεοπλάσματα του δέρματος.

#### **Μικροοζώδες BK (Micronodular BCC)**

Παρατηρείται συχνότερα στην πλάτη ως οζώδης υπέγερση ή επίπεδη αλλοίωση. Ιστολογικά αποτελείται από μικρά λόβια εντός του χορίου με λεπτές προεκτάσεις προς το βάθος του χορίου και ίσως περινευρικά. Το μέγεθος των λοβίων προσεγγίζει αυτό του βολβού της τρίχας και αυτά μπορεί να διαχωρίζονται μεταξύ των από κολλαγόνο. Τα όρια του νεοπλάσματος μπορεί να καθορίζονται με δυσκολία.

#### **Διηθητικό - σκληρυντικό BK (Infiltrating-sclerosing/morphoeic BCC)**

Κλινικά παρουσιάζεται ως υπόχρωμη σκληρή

πλάκα ασαφών ορίων, συνήθως στο πρόσωπο και το άνω τμήμα του κορμού. Η ιστολογική εικόνα αυτού του τύπου χαρακτηρίζεται από ταινίες, κορδόνια και στίλβες κυττάρων του τύπου της βασικής στιβάδας που βρίσκονται μεταξύ των κολλαγόνων ινών του χορίου. Δεν παρατηρούνται ίνωση στο στρώμα και συνήθως ούτε περιφερική πασσαλοειδής διάταξη, ούτε τεχνητοί σχισμοειδείς χώροι στην περιφέρεια των αθροίσεων νεοπλασματικών κυττάρων. Το διηθητικό ΒΚ συνδέεται ιδιαίτερα με περινευρική διήθηση. Λόγω της ιδιαίτερης ιστολογικής εικόνας του, τα χειρουργικά όρια εκτομής μπορεί να είναι δύσκολο να εκτιμηθούν, εγείρονται δε και προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με άλλα δερματικά νεοπλάσματα.

### **Βασικοπλακώδες ή Μετατυπικό καρκίνωμα (Basosquamous Ca)**

Κλινικά δεν έχει ιδιαίτερη εμφάνιση. Ιστολογικά τα κύτταρα του είναι μεγαλύτερου μεγέθους με ποιο ανοιχτόχρωμο πυρήνα και περισσότερο κυτταρόπλασμα. Η πασσαλοειδής διάταξη μπορεί να μην είναι εμφανής και από την περιφέρεια του ομάδες νεοπλασματικών κυττάρων με τη μορφή διηθητικών προεκβολών μπορεί να φθάνουν ως το βαθύτερο χόριο και προσεκβολών το υποδόριο λίπος.

Τα ΒΚ ιστολογικά μπορεί να εμφανίσουν μία ποικιλία **διαφοροποίησης**, η οποία αφορά σε τμήμα ή ολόκληρο το νεόπλασμα, όπως κερατωσική, σμηγματογόνο, εξαρτηματική, κυστική/αδενοειδή, διαυγοκυτταρική, καθώς και άλλες πολύ σπανιότερες. Οι περιπτώσεις αυτές δεν έχουν ιδιαίτερη κλινική εμφάνιση, πλην εκείνων με κερατωσική διαφοροποίηση (ή κερατωσικού τύπου ΒΚ). Κλινικά, τα τελευταία έχουν μια χαρακτηριστική μαργαριταροειδή εμφάνιση, ενίοτε διάσπαρτη με μικρές κεράτινες κύστες (milia).

### **Προγνωστικοί παράγοντες**

Η πλειονότητα των ΒΚ έχουν καλή πρόγνωση και αποτελούν τοπικά διηθητικά νεοπλάσματα. Εν τούτοις, αναφέρεται πως περίπου 1 στα 10000 περιστατικά δίνει μεταστάσεις.

Αναφέρονται κλινικοί και ιστολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά των ΒΚ και την δυνατότητα μετάστασής τους. Στους **κλινικούς παράγοντες** περιλαμβάνονται η μικρή ηλικία των ασθενών, το άρρεν φύλο και η εντόπιση σε κεφαλή και τράχηλο.

Στους **ιστολογικούς παράγοντες** που σχετίζονται με την διηθητική ανάπτυξη, τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και την μεταστατική ικανότητα του ΒΚ

(“παράγοντες υψηλού κινδύνου”) περιλαμβάνονται ορισμένοι ιστολογικοί υπότυποι, το μεγάλο μέγεθος του όγκου, το μεγάλο βάθος διήθησης του δέρματος, καθώς και η παρουσία νεοπλασματικής διήθησης νεύρων και αγγείων.

1) Οι **ιστολογικοί υπότυποι** που σχετίζονται με υποτροπή και αυξημένο κίνδυνο μετάστασης είναι κυρίως τα ΒΚ διηθητικού/σκληρυντικού και μικροζώδους τύπου, καθώς και τα βασικοπλακώδη ή μετατυπικά καρκινώματα, τα οποία κατά κύριο λόγο ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μετάστασης.

2) Η κλινικά/μακροσκοπικά **μεγαλύτερη διάμετρος** του νεοπλάσματος αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, καθώς λαμβάνεται υπόψη στην σταδιοποίηση των ΒΚ. Σύμφωνα με την TNM ταξινόμηση της WHO ΒΚ με μέγιστη διάμετρο μέχρι 20mm ταξινομούνται ως ιστολογικού σταδίου T1. Τα νεοπλάσματα διαμέτρου 20-50mm ταξινομούνται ως T2 και εκείνα με διάμετρο >50mm ως T3 και θεωρούνται ως νεοπλάσματα “υψηλότερου κινδύνου” σε σχέση με τα νεοπλάσματα σταδίου T1. Τέλος στο στάδιο T4 ταξινομούνται τα νεοπλάσματα που διηθούν εξωδερματικά όργανα και ιστούς (πέραν του υποδορίου λίπους), όπως χόνδρο, μυς, οστά.

3) **το βάθος της διήθησης** όταν φθάνει ή ξεπερνά το υποδόριο λίπος.

4) Η παρουσία **περινευρικής διήθησης** που συνήθως σχετίζεται με βασικοπλακώδη καρκινώματα, αλλά και διηθητικά/σκληρυντικά ΒΚ.

5) Η παρουσία **αγγειακής διήθησης** που αφορά στα βασικοπλακώδη καρκινώματα.

Τα όρια εκτομής θα πρέπει να ελέγχονται και να καθορίζονται ευκρινώς, ιδιαίτερα για νεοπλάσματα υψηλού κινδύνου. Γενικά ασφαλές θεωρείται ένα όριο εκτομής >5mm, ενώ κατά κανόνα κάθε μικροσκοπικό-ιστοπαθολογικό όριο ≤1 mm εκτιμάται ως διηθημένο.

## **ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

Το πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος είναι το δεύτερο πιο συχνό κακόηθες νεόπλασμα στο δέρμα μετά το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (περίπου 20% όλων των δερματικών καρκίνων) και η επίπτωσή του αυξάνει συνεχώς τα τελευταία χρόνια. Ευθύνεται δε για τους πιο πολλούς θανάτους από δερματικό καρκίνο με εξαίρεση το μελάνωμα. Χαρακτηριστικά πρόκειται για νεόπλασμα που προσβάλλει άτομα προχωρημένης ηλικίας. Προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση σε νεαρή ηλικία είναι κάποια σύνδρομα

και γενετικές νόσοι, όπως η μελαγχρωματική ξηροδερμία, η φυσαλιδώδης επιδερμόλυση και η πανσκληρυντική μορφέα της παιδικής ηλικίας. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η ανοσοκαταστολή, είτε η φαρμακευτική λόγω μεταμόσχευσης, είτε σαν συνέπεια αιματολογικού νεοπλασματος (κυρίως ένα non-Hodgkin λέμφωμα). Προσβάλλει κυρίως ηλιοεκτεθειμένες περιοχές όπως το δέρμα της κεφαλής, ο τράχηλος και η ράχη των χειρών. Σε άλλες θέσεις, όπως η περιπρωκτική περιοχή, τα έξω γεννητικά όργανα και η περιονύχια περιοχή φαίνεται να σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (HPV). Το πλακώδες καρκίνωμα αναπτύσσεται επίσης σε περιοχές δέρματος με χρόνια φλεγμονή και σε ουλές από εγκαύματα, μετά από έκθεση σε αρσενικό και υδρογονάνθρακες, ενώ παραδόξως τελευταία παρατηρείται μετά από συγκεκριμένες στοχευόμενες θεραπείες. Οι πέντε βασικοί άξονες της παθολογίας του πλακώδους καρκινώματος είναι: ακτινοβολία (κυρίως υπεριώδης και σπανιότερα ιονίζουσα), χρόνια φλεγμονή, ανοσοκαταστολή, ιογενής λοίμωξη και χημικοί παράγοντες. Η πιο συχνή μορφή διαταραχή είναι οι μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.

### Ιστολογική εικόνα και υπότυποι

Το πλακώδες καρκίνωμα διακρίνεται σε υψηλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης, με βάση την ομοιότητα με τα μη νεοπλασματικά πλακώδη κύτταρα της επιδερμίδας και την παραγωγή κερατίνης (Εικόνα 2). Έχουν περιγραφεί ποικίλοι ιστολογικοί υπότυποι, που διαφέρουν ως προς την βιολογική συμπεριφορά (από βιολογικά εντελώς ήπια ως πολύ επιθετικά νεοπλασμάτα).

Με βάση την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin Tumours, 3η Έκδοση, 2006) οι υπότυποι των πλακωδών καρκινωμάτων διακρίνονται σε: ακανθολυτικό πλακώδες καρκίνωμα (acantholytic squamous cell carcinoma), μυρμηγκιώδες (verrucous squamous cell carcinoma), ψευδοαγγειακό πλακώδες καρκίνωμα (pseudovascular squamous cell carcinoma), και αδενοπλάκωδες καρκίνωμα (adenosquamous cell carcinoma). Έχει γίνει γνωστό ότι στην επόμενη Έκδοση της ταξινόμησης, που αναμένεται να κυκλοφορήσει το 2018 θα περιέχεται λεπτομερέστερη ιστοπαθολογική ταξινόμηση και κάποιες αλλαγές στη σταδιοποίηση.

Λεπτομερέστερα οι ιστολογικοί υπότυποι του πλακώδους καρκινώματος είναι οι ακόλουθοι:

#### **Κερατοακάνθωμα/κερατοακανθωματώδες πλακώδες καρκίνωμα (Keratoacanthoma/keratoacanthomatous SCC)**

Χαρακτηριστικά το κερατοακάνθωμα αναπτύσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα (1-2 μήνες) και υποστρέφει μέσα σε 3-6 μήνες. Για τη σωστή διάγνωση είναι απαραίτητες οι κλινικές πληροφορίες και η ιστολογική εκτίμηση όλης της αλλοίωσης. Υπάρχουν διαφωνίες για το αν συνιστά καλοήθη ή κακοήθη όγκο. Οι περισσότεροι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι πρόκειται για καλοήθεια και μερικοί ότι πρόκειται για πλακώδες καρκίνωμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού που μπορεί να είναι μόνο τοπικά επιθετικό.

#### **Μυρμηγκιώδες καρκίνωμα (Verrucous carcinoma)**

Πρόκειται για πολύ καλά διαφοροποιημένο πλακώδες καρκίνωμα με εξωφυτική, θηλώδη μορφολογία. Έχει αργή ανάπτυξη και εξαιρετική πρόγνωση.

#### **Καρκίνωμα “ομοιάζον με λαγούμι” (Carcinoma cuniculatum)**

Είναι εξαιρετικά σπάνιος υπότυπος, που ιστολογικά μοιάζει με το μυρμηγκιώδες καρκίνωμα, με την επιπλέον παρουσία διηθητικού λιγότερο διαφοροποιημένου στοιχείου. Έχει καλή πρόγνωση.

#### **Ακανθολυτικό (ψευδοαδενικό ή αδενοειδές) πλακώδες καρκίνωμα [Acantholytic (pseudoglandular or adenoid) cutaneous SCC]**

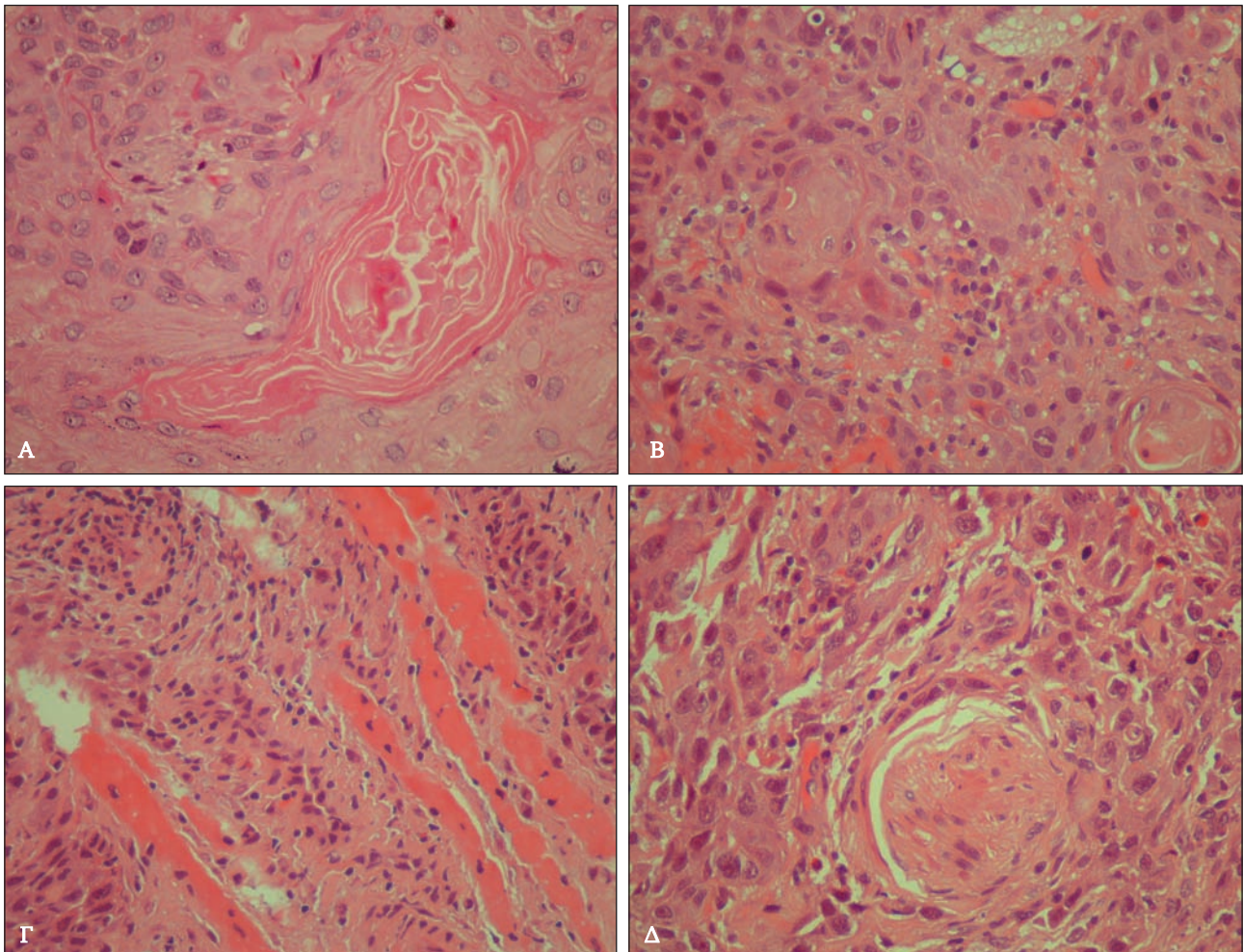
Είναι ασυνήθης υπότυπος που προσβάλλει συχνότερα την κεφαλή και τον τράχηλο. Παραδοσιακά θεωρείται ότι έχει επιθετική συμπεριφορά, με ταχεία ανάπτυξη και μεταστάσεις. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η πιο κακή πρόγνωση σχετίζεται κυρίως με την συχνότερη σύμπτωση περισσότερων αρνητικών προγνωστικών παραγόντων, κοινών για όλα τα πλακώδη καρκινώματα (πχ. μέγεθος, εντόπιση, διήθηση, διαφοροποίηση).

#### **Αδενοπλάκωδες/βλεννοεπιδερμοειδές πλακώδες καρκίνωμα (Adenosquamous/Mucoepidermoid carcinoma)**

Πρόκειται για καρκίνωμα με διπλό στοιχείο: φωλεές πλακωδών κυττάρων και αληθείς αδενικούς σχηματισμούς. Έχει επιθετική συμπεριφορά.

#### **Πλακώδες καρκίνωμα ομοιάζον προς λεμφοεπιθηλιώμα (Lymphoepithelioma-like cutaneous SCC)**

Είναι εξαιρετικά σπάνιο και εμφανίζεται συνήθως στην κεφαλή και στον τράχηλο ηλικιωμένων, κυρίως ανδρών. Μορφολογικά μοιάζει με το αντί-



**Εικόνα 2** – Α. Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα, καλά διαφοροποιημένο (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X400). Β. Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα, μέτριας διαφοροποίησης (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X400). Γ. Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα, χαμηλής διαφοροποίησης με διήθηση γραμμωτού μύος (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X400). Δ. Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα με περινευρική διήθηση (αιματοξυλίνη-πρωσίνη X400).

στοιχο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα. Θεωρείται ότι έχει καλή πρόγνωση με μικρό μεταστατικό δυναμικό.

**Διαυγοκυτταρικό (και με κύτταρα “δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου”) πλακώδες καρκίνωμα [Clear cell (and signet ring cell) cutaneous SCC]**

Είναι σπάνιο και αναπτύσσεται σε ηλιοεκτιθέμενο δέρμα κεφαλής/τραχήλου σε ηλικιωμένους άνδρες.

**Δεσμοπλαστικό (σκληρυντικό) και ομοιάζουν με ουλή πλακώδες καρκίνωμα [Desmoplastic (sclerosing) and scar-like cutaneous SCC]**

Είναι σπάνιο αλλά έχει κλινική σημασία, καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και λεμφαδενικών μεταστάσεων. Αναπτύσσεται σε

ηλιοεκτιθέμενο δέρμα κεφαλής/τραχήλου, κυρίως στα ώτα. Το πλακώδες καρκίνωμα που ομοιάζει με ουλή έχει περιγραφεί πρόσφατα και σχετίζεται με ανοσοκαταστολή (μεταμοσχευμένοι ασθενείς) και με προηγούμενη ακτινοβολία στην περιοχή.

**Ατρακτοκυτταρικό (σαρκωματώδες) πλακώδες καρκίνωμα [Spindle cell (sarcomatoid) cutaneous SCC]**

Αναπτύσσεται κυρίως σε κεφαλή και τράχηλο. Αν δεν υπάρχει διήθηση εν τω βάθει δομών, ή άλλοι παράγοντες κινδύνου (ανοσοκαταστολή, ακτινοβολία) η πρόγνωση είναι εξαιρετική. Το δερματικό καρκινώμα αποτελεί υπότυπο του ατρακτοκυτ-

ταρικού καρκινώματος, έχει διττή διαφοροποίηση (επιθηλιακή και μεσεγχυματική) και έχει αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και μεταστάσεων.

#### **Διηθητική νόσος Bowen [Invasive Bowen disease (cutaneous SCC with basaloid features)]**

Η νόσος Bowen είναι in situ πλακώδες καρκίνωμα. Επί εδάφους αυτής είναι δυνατόν να αναπτυχθεί διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα (σε περίπου 5% των περιπτώσεων)

#### **Βασικοκυτταροειδές πλακώδες καρκίνωμα (Basaloid SCC)**

Είναι ένας επιθετικός υπότυπος, που αναπτύσσεται κυρίως σε περιοχές βλεννογόνο-δερματικής μετάπτωσης (“ημιβλεννογόνοι”) και στην γεννητική περιοχή και σχετίζεται με λοίμωξη από HPV (HPV16). Έχει αυξημένη πιθανότητα λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων.

#### **Κονδυλωματώδες καρκίνωμα [Warty (condylomatous) carcinoma]**

Είναι ασύνθετος, χαμηλού-ενδιαμέσου βαθμού κακοηθές νεόπλασμα που σχετίζεται με λοίμωξη από HPV και συνήθως προσβάλλει την πρωκτογεννητική περιοχή.

#### **Προγνωστικοί παράγοντες**

Για τα πλακώδη καρκινώματα του δέρματος η χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής και οδηγεί σε εξαιρετική πρόγνωση. Ωστόσο, υπάρχουν πλακώδη καρκινώματα του δέρματος που έχουν αυξημένο κίνδυνο για τοπική υποτροπή, λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ο αυξημένος κίνδυνος σχετίζεται με κλινικούς και ιστολογικούς παράγοντες:

- 1) **Διάμετρος του όγκου:** Εκτιμάται η μέγιστη διάσταση (διάμετρος) της αλλοίωσης, κατά την φυσική εξέταση (πριν το χειρουργείο). Έχει αποδειχτεί σε μελέτες ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τοπική υποτροπή και μεταστάσεις σε νεοπλάσματα με διάμετρο >2cm.
- 2) **Βάθος διήθησης:** Μετράται σε mm. Καθώς πολλά από τα πλακώδη καρκινώματα που είναι χαμηλού κινδύνου είναι εξωφυτικά, προτείνεται η μέτρηση να γίνεται από την επιφάνεια της κοκκώδους στοιβάδας του παρακείμενου υγιούς δέρματος ως την βάση του νεοπλάσματος. Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις έχει αποδειχτεί ότι βάθος διήθησης >2mm, και ιδιαίτερα >6mm συνιστά παράγοντα κινδύνου για τοπική υποτροπή και μεταστάσεις.

- 3) **Βαθμός διαφοροποίησης (Grade):** Τα πλακώδη καρκινώματα διακρίνονται σε καλά, μέτρια και πτωχά διαφοροποιημένα με βάση την παρουσία και την έκταση της κερατινοποίησης. Στην ιστοπαθολογική έκθεση αναφέρεται ο χειρότερος βαθμός διαπιστούμενης διαφοροποίησης, ακόμα και αν η έκταση του αφορά σε μικρό μέρος του όλου νεοπλάσματος.
- 4) **Περινευρική διήθηση:** Ορίζεται ως η παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων εντός του ελύτρου νεύρου. Είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αν προσβάλλονται νεύρα διαμέτρου  $\geq 0,1\text{mm}$ .
- 5) **Πρότυπο ανάπτυξης:** Το δεσμοπλαστικό πρότυπο ανάπτυξης (σκληρυντικού τύπου), είναι δείκτης αυξημένου κινδύνου υποτροπής.
- 6) **Συσχέτιση με έγκαυμα, έλκη, ακτινοβολία:** Όταν το πλακώδες καρκίνωμα αναπτύσσεται επί εδάφους εγκαύματος, έλκους, ουλής ή ακτινοβολίας στην περιοχή τότε έχει αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων.
- 7) **Υποτροπή:** Η τοπική υποτροπή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων.
- 8) **Θέση ανάπτυξης:** Πλακώδη καρκινώματα που αναπτύσσονται σε συγκεκριμένες θέσεις, όπως το χείλος, το ους, το μέτωπο και τα μάγουλα έχουν αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και μεταστάσεων.
- 9) **Ανοσοκαταστολή:** Οι ανοσοκατασταλαμένοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πλακώδων καρκινωμάτων, που επιπλέον αναπτύσσονται σε νεαρότερες ηλικίες, είναι πολλαπλά και πιο επιθετικά.

Το 2017 η American Joint Committee on Cancer αναθεώρησε τις κατευθυντήριες οδηγίες σταδιοποίησης του πλακώδους καρκινώματος του δέρματος, ώστε να περιλαμβάνονται οι κλινικο-παθολογοανατομικοί παράγοντες κινδύνου. Σημειώνεται ότι η αναθεωρημένη 8η Έκδοση του AJCC Staging Manual αφορά στο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής-τραχήλου. Οι σχετικές βασικές αλλαγές, στην τελευταία έκδοση είναι οι ακόλουθες: Στο T2 περιλαμβάνονται τα νεοπλάσματα με μέγιστη διάσταση  $\geq 2\text{cm}$  και  $< 4\text{cm}$ . Στο T3 περιλαμβάνονται τα νεοπλάσματα με μέγιστη διάσταση  $\geq 4\text{cm}$  και/ή περινευρική διήθηση (νεύρο με διάμετρο  $\geq 0,1\text{mm}$ ) και/ή εν τω βάθει διήθηση (πέραν του υποδορίου λίπους ή  $> 6\text{mm}$ ) και/ή ελάχιστη διάβρωση οστού. Όλα τα νεοπλάσματα με διήθηση του οστού σταδιοποιούνται ως T4. Αλλαγές υπάρχουν και στη σταδιο-

ποίηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων, όπου λαμβάνεται υπόψη τόσο ο αριθμός, η εντόπιση και το μέγεθος των θετικών λεμφαδένων, όσο και η περιλεμφαδενική νεοπλασματική διήθηση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kossard S, Epstein E.H, Cerio R, et al Keratinocytic tumors (σελ. 9-25). LeBoit P. E, Burg G, Weedon D, et al. WHO Classification of tumours-Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon 2006.
2. Crowson A. N: Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* 2006; 19: S127-S147.
3. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variation of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002; 147: 41-7.
4. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 2003; 148: 195-202.
5. Slater D, Walsh M. The Royal college of Pathologists: Dataset for the histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma, May 2014.
6. Motaparathi K., Kapil JP., Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol* 2017; 24:171-94.
7. Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Cutaneous squamous cell carcinoma and related entities: Epidemiology, clinical and histological features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer* 2015; 39:206-15.
8. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer* 2015; 51:1989-2007.

---

### Αλληλογραφία: Α. Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Τηλ 26510-99415  
Email: abatista@cc.uoi.gr

## Ανασκόπηση του καρκινώματος των κυττάρων Merkel

Ζαγγανά Ε.  
Ξεκαρδάκης Δ.  
Κρασαγάκης Κ.

Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης

### Περίληψη

Το καρκίνωμα των κυττάρων Merkel είναι ένας σπάνιος, υψηλής κακοήθειας νευροενδοκρινικός όγκος του δέρματος, που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνησιμότητα. Η πρώτη περιγραφή έγινε το 1972 και αρχικά θεωρήθηκε ότι προέρχεται από τα κύτταρα Merkel της επιδερμίδας, νεότερες μελέτες, όμως υποστηρίζουν την προέλευσή του από αρχέγονα δερματικά κύτταρα. Παρότι είχε συσχετισθεί αιτιολογικά με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η αιτιοπαθογένειά του παρέμενε ουσιαστικά άγνωστη έως την ανακάλυψη του ιού πολυώματος των κυττάρων Merkel στα κύτταρα του όγκου, ο οποίος θεωρείται ότι προάγει την ογκογένεση στο 80% των καρκινωμάτων. Η κλινική του εικόνα είναι άτυπη, εμφανίζεται όμως συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, με συνηθέστερη εντόπιση τα ηλιοεκτεθειμένα μέρη του σώματος (κεφαλή και τράχηλος). Η ιστολογική του διάκριση από άλλους κακοήθεις όγκους απαιτεί τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας. Παρά την επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα παρουσιάσει υποτροπή πριν την πενταετία, ενώ η πρόγνωση στο μεταστατικό στάδιο είναι δυσμενής. Νεότερες μελέτες στρέφονται στη χρήση βιολογικών παραγόντων και στοχευμένων θεραπειών για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου.

### Review in Merkel Cell Carcinoma

Zagana E., Xekardakis D., Krasagakis K.

### Summary

Merkel cell carcinoma is a rare, highly malignant cutaneous neuroendocrine tumor, demonstrating high mortality rates. It was first described in 1972 and was originally thought to arise from Merkel's epidermis cells, but recent studies suggest that it originates from primitive skin cells. Although etiologically related to sun exposure, its aetiopathogenesis remained unknown until the discovery of the Merkel cell polyoma virus in the tumor cells, which is thought to promote carcinogenesis in up to 80% of the carcinomas. Its clinical presentation is atypical, but the tumor in the majority of cases, occurs in elderly and in immunocompromised patients, commonly localized in the sun-exposed parts of the body (head and neck). Its histological differentiation from other malignant tumors, requires almost invariably immunohistochemistry. Despite aggressive treatment of the primary tumor, a significant amount of patients will experience disease relapses during the first five years, and the prognosis of patients with metastases is unfavorable. Recently, the use of biological agents and targeted therapies for the treatment of metastatic disease is under investigation.

[ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ](#) • Καρκίνωμα των κυττάρων Merkel - ανασκόπηση

[KEY WORDS](#) • Merkel cell carcinoma - review

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα των κυττάρων Merkel (MCC), είναι ένας εξαιρετικά σπάνιος δερματικός όγκος, που αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο του 1% των δερματικών κακοήθων νεοπλασμάτων, παρουσιάζει όμως υψηλό βαθμό κακοήθειας, αποτελώντας την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο του δέρματος.<sup>1</sup> Στο συγκεκριμένο όγκο εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα τόσο απομακρυσμένες μεταστάσεις, όσο και περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης νόσου, οδηγώντας σε θνησιμότητα διπλάσια αυτής του μελανώματος.<sup>2,3,4,5,6</sup> Το καρκίνωμα των κυττάρων Merkel αναφέρεται και ως πρωτοπαθής μικροκυτταρικός όγκος ή δερματικός νευροενδοκρινικός όγκος.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη περιγραφή του MCC έγινε το 1972 από τον Cyril Toker, ο οποίος χρησιμοποίησε αρχικά τον όρο δοκιδώδες δερματικό καρκίνωμα<sup>7</sup> για να περιγράψει έναν σπάνιο δερματικό όγκο σε 5 ασθενείς. Το 1978, οι Tang και Toker πρότειναν τη νευροενδοκρινική προέλευση των κυττάρων του όγκου,<sup>8</sup> και ο όρος καρκίνωμα των κυττάρων Merkel - από τα αντίστοιχα κύτταρα της επιδερμίδας - εμφανίζεται συστηματικά στη βιβλιογραφία από το 1980.<sup>2</sup> Τα κύτταρα Merkel περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1875 από τον Γερμανό παθολογοανατόμο Friedrich Sigmund Merkel σε δέρμα χίνας και πάπιας.<sup>4,5,6</sup> Πρόκειται για μεγάλα ωοειδή κύτταρα με πολυάριθμα κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους, τα οποία βρίσκονται στη βασική στοιβάδα της επιδερμίδας και εφάπτονται με αισθητικούς νευρώνες στη δερμοεπιδερμική συμβολή, εκτελώντας λειτουργίες που σχετίζονται με την πίεση και την αφή,<sup>9</sup> ως μηχανοϋποδοχείς, ενώ έχουν και παρακρινή λειτουργία, εκκρίνοντας νευροπεπτίδια, με ένα μηχανισμό ο οποίος δεν έχει κατανοηθεί πλήρως.<sup>10</sup> Απαντώνται εκτός από την επιδερμίδα, στον ρινικό και στοματικό βλεννογόνο και στους τριχικούς θυλάκους,<sup>11</sup> και ο αριθμός τους είναι μεγαλύτερος σε περιοχές του σώματος που εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στα αισθητικά ερεθίσματα όπως η παλάμη, τα χείλη και η σκληρή υπερώα. Υπάρχουν δύο θεωρίες για την προέλευση των κυττάρων Merkel. Η μία θεωρία υποστηρίζει ότι προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία, ενώ η δεύτερη, που κερδίζει έδαφος βάσει νέων μελετών, υποστηρίζει την ενδοεπιδερμική τους προέλευση.<sup>10</sup> Ο

Rywlín το 1982 θεώρησε ότι τα κύτταρα προέλευσης του MCC είναι τα κύτταρα Merkel, βασισμένος στο γεγονός ότι αφενός έχουν όμοια ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά, κυρίως όμως στην παρατήρηση ότι τα καρκινικά κύτταρα παρουσίαζαν νευροεκκριτικά κοκκία,<sup>12</sup> τα οποία δεν σχηματίζονται σε άλλα κύτταρα του δέρματος, παρά μόνο στα κύτταρα Merkel, οπότε αυταπόδεικτα θεωρήθηκε ότι είναι τα κύτταρα προέλευσης του όγκου.<sup>11,13</sup> Νεότερες μελέτες θέτουν υπό αμφισβήτηση την προέλευση του MCC, δεδομένου ότι τα κύτταρα Merkel βρίσκονται κυρίως στην βασική μεμβράνη, ενώ τα καρκινικά στο χόριο και υποδόριο ιστό, και ότι όπως είχε παρατηρηθεί, τα δύο είδη κυττάρων εκτός από ομοιότητες, εμφανίζουν και διαφορετικά ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Παρότι δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί πειραματικά η προέλευση των κυττάρων του όγκου, θεωρείται πιθανή η προέλευσή τους από αρχέγονα δερματικά κύτταρα πιθανότατα επιδερμικής καταγωγής.<sup>10,14</sup>

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση του MCC σχετίζεται με παράγοντες όπως η ηλικία, η λοίμωξη από τον ιό πολυώματος των κυττάρων Merkel (MCPyV ή MCV), η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, η ανοσοκαταστολή, το φύλο, η φυλή και η γεωγραφική περιοχή. Συνηθέστερα εμφανίζεται σε ηλικιωμένους, με μέσο όρο τα 70-80 έτη,<sup>1,5,15</sup> μπορεί όμως σπανιότερα να εμφανιστεί και σε μικρότερες ηλικίες, όπου σχετίζεται συνήθως με ανοσοκαταστολή, με το νεότερο ασθενή που έχει καταγραφεί, να είναι μόλις 7 ετών,<sup>1</sup> ενώ στο 80% των MCC ανευρίσκεται ο ιός MCV. Το MCC εντοπίζεται κυρίως στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος (κεφαλή-τράχηλο).<sup>1,5</sup> Συχνότερα εμφανίζεται και σε ασθενείς που έχουν κάνει ακτινοθεραπεία, θεραπεία με PUVA, ή έχουν ιστορικό άλλων μορφών κακοήθειας του δέρματος.<sup>1</sup> Σε μία έρευνα, ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με PUVA παρουσίασαν 100 φορές μεγαλύτερη επίπτωση του MCC συγκρινόμενοι με το γενικό πληθυσμό.<sup>6</sup> Η UV ακτινοβολία δρα είτε προάγοντας απευθείας την ογκογένεση είτε διευκολύνοντάς την, με την πρόκληση τοπικής ανοσοκαταστολής σε MCV θετικούς όγκους.<sup>16,17</sup> Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του συγκεκριμένου όγκου παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή,<sup>1,11,18</sup> κυρίως σε μεταμοσχευμένους και ιδιαίτερα μετά από μεταμόσχευση καρδιάς ή νεφρού, με μέσο χρόνο εμφάνισης τα 7 έτη μετά από

τη μεταμόσχευση,<sup>5</sup> καθώς και σε ασθενείς με AIDS οι οποίοι έχουν αντιστοίχως 10<sup>19</sup> και 13<sup>1,19,20</sup> φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης MCC. Οι αιματολογικές κακοήθειες, και κυρίως η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, συσχετίζονται επίσης με συχνότερη εμφάνιση του συγκεκριμένου όγκου και αντίστροφα, ένας ασθενής με διάγνωση MCC έχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΧΛΛ (πρώτερα, ταυτόχρονα ή και μετά την εμφάνιση του MCC).<sup>21</sup> Στους ασθενείς αυτούς η μέση ηλικία εμφάνισης είναι μικρότερη των 50 ετών, η εντόπιση σε μη ηλιοεκτεθειμένες περιοχές συχνότερη και η πρόγνωση δυσμενέστερη.<sup>1</sup> Είναι επίσης γνωστό ότι χρόνιες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (π.χ. συστηματικά στεροειδή, χημειοθεραπείες) σχετίζονται με την εμφάνιση επιθετικών, μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος. Το MCC προσβάλλει συχνότερα το ανδρικό σε σχέση με το γυναικείο φύλο, πιθανόν λόγω της κατά κανόνα συγκριτικά μεγαλύτερης ηλιοέκθεσης των ανδρών από την εργασία.<sup>21,22</sup> Η εμφάνιση του όγκου αυτού είναι εξαιρετικά σπάνια σε άτομα της μαύρης φυλής σε σχέση με τη λευκή (με αναλογία 1:8).<sup>21,23</sup> Διακυμάνσεις της επίπτωσης παρατηρούνται σε σχέση με τη γεωγραφική περιοχή, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να αναφέρεται στην Αυστραλία (1.6 ανά 100.000),<sup>21</sup> και τη χαμηλότερη σε περιοχές της Ευρώπης και της Αμερικής (περίπου 0.3-0.6 ανά 100.000).<sup>10</sup> Το MCC παρουσιάζει ραγδαία αύξηση την τελευταία 20ετία, που μπορεί να οφείλεται τόσο στη γήρανση του ηλιοεκτεθειμένου πληθυσμού, όσο και στην εξέλιξη των ανοσοδιαγνωστικών τεχνικών, που οδήγησε στην ακριβέστερη διάγνωση του όγκου.<sup>1,24</sup>

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Μέχρι πρόσφατα η αιτιοπαθογένεια του MCC παρέμενε άγνωστη. Η χρόνια έκθεση στην υπερ-ακτινοβολία καθώς και η ανοσοκαταστολή είχαν συσχετισθεί αιτιολογικά με τον συγκεκριμένο καρκίνο, λόγω της αυξημένης εμφάνισης του σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος καθώς και σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής. Το 2008, οι Feng και συνεργάτες ανακάλυψαν την παρουσία ενός ιού σε 8 από τις 10 βιοψίες ασθενών με MCC, τον οποίο ονόμασαν ιό πολυώματος των κυττάρων Merkel (MCV ή MCPyV). Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή ο MCV ανευρέθηκε στο 80% των MCC αλλά μόλις στο 8% των δειγμάτων ιστών από άλλα μέρη του σώματος και στο 16% εκείνων υγιούς δέρματος.<sup>10</sup> Ο ιός αυτός σε ποίκιλες μελέτες ανευρίσκεται σε ποσοστό 60-80% στα κύττα-

ρα του MCC, ενώ ποσοστό των όγκων που είναι αρνητικό όσον αφορά την παρουσία του ιού είναι <30%.<sup>4</sup> Ο MCV ανήκει στην ομάδα των ιών πολυώματος, είναι όμως ο μόνος από αυτούς που έχει συσχετισθεί με καρκινογένεση. Άλλοι τέσσερις παθογόνοι ιοί πολυώματος που προσβάλλουν τον άνθρωπο είχαν ήδη ανακαλυφθεί. Οι WUV και KIV είχαν απομονωθεί από εκκρίσεις της αναπνευστικής οδού, χωρίς να έχουν συσχετισθεί αποδεδειγμένα με κάποια πάθηση, ενώ οι JCV και BKV εμπλέκονται σε παθήσεις του ουροποιητικού και σε εγκεφαλοπάθειες σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.<sup>23</sup> Πρόκειται για ιούς εικοσαεδρικούς, μεγέθους 40-50 nm, με DNA διπλής έλικας, που είναι στρογγυλοί και δεν περιβάλλονται από πυρηνικό φάκελο.<sup>6,23</sup>

Ο MCV φαίνεται πως προσβάλλει τον ανθρώπινο οργανισμό συνήθως κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, οδηγώντας σε ασυμπτωματική λοίμωξη και φορεία.<sup>17</sup> Ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή ανευρίσκεται σε ποσοστό μεταξύ 24-89% του γενικού πληθυσμού<sup>25</sup> και θεωρείται ότι αποτελεί μέρος της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας του οργανισμού.<sup>17</sup> Βάσει μελετών, το 50-80% των ενηλίκων είναι οροθετικοί για τον συγκεκριμένο ιό, ενώ στους ομοφυλόφιλους ασθενείς με AIDS το ποσοστό ανέρχεται στο 85%.<sup>26</sup> Εκτός από το δέρμα, ο ιός έχει ανιχνευθεί και σε διάφορους άλλους ιστούς όπως στη σίελο, στα ούρα, σε διάφορα μέρη της αναπνευστικής οδού και στο αίμα υγιών ατόμων. Η οδός της προσβολής και το κύτταρο ξενιστής του οργανισμού παραμένουν άγνωστα, όμως μια πρόσφατη έρευνα αναγνωρίζει τους ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες ως κύτταρα στα οποία ο ιός αναπαράγεται ενεργά.<sup>17</sup> Ο MCV εισάγεται κλωνικά στο γονιδίωμα των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων,<sup>17,19,27</sup> μέσω σύνδεσης της VP1 (viral protein 1), βασικού συστατικού του καψομεριδίου του ιού, αρχικά με τις γλυκοζαμινογλυκάνες θειική χονδροϊτίνη και θειική ηπαράνη του κυττάρου και κατόπιν με κατάλοιπα σιαλικού οξέος για να ακολουθήσει ενδοκύτωση.<sup>26,28</sup> Μέσα στο κύτταρο ο ιός εκφράζει διαφορετικές T- αντιγονικές πρωτεΐνες οι οποίες παράγονται με εναλλακτικό μάϊσμα και χωρίζονται στις LT (large T), ST (small T) και 57kT. Οι δυο πρώτες συμπεριφέρονται ως ογκοπρωτεΐνες. Το LT αντιγόνο είναι μια πρωτεΐνη πολύ σημαντική για την ιική ογκογένεση, και η μετάλλαξη της επιτρέπει την επιβίωση των κυττάρων από την απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο.<sup>19,26,29</sup> Συγκεκριμένα, κύτταρα του MCC φέρουν μια μετάλλαξη της LT, που οδηγεί σε απώλεια της ελικάσης του καρβοξυτελικού άκρου της, η οποία είναι απα-

ραίτη για την ιική αντιγραφή ενώ παράλληλα δεσμεύει την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος, με αποτέλεσμα την προστασία του καρκινικού κυττάρου από την απόπτωση μέσω του λυτικού κύκλου. Σχεδόν όλοι οι MCV ιοί που προέρχονται από βιοψίες MCC καρκινωμάτων εκφράζουν LT αντιγόνα.<sup>30</sup> Το ST αντιγόνο είναι το κύριο ογκογονίδιο του ιού ενεργοποιώντας διάφορα μονοπάτια που περιλαμβάνουν τη φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη 4EBP1, την λιγάση της ουβικιτίνης SCF [SCF multisubunit complex (Skp1, Cullins, F-box proteins) E3 ubiquitin ligase] και άλλες πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, συμβάλλοντας στον πολλαπλασιασμό του ιού και την εξαλλαγή του κυττάρου. Σε αντίθεση με την LT πρωτεΐνη, τα ST αντιγόνα που ανιχνεύονται στα κύτταρα του MCC δεν φέρουν σχεδόν καθόλου μεταλλάξεις.<sup>17</sup> Στα καρκινικά κύτταρα του MCC το ιικό φορτίο του MCV είναι 60 φορές μεγαλύτερο από ότι στο γενικό πληθυσμό.<sup>23,26</sup> Η παρουσία του ιού πιθανόν εξηγεί την μεγαλύτερη επίπτωση του MCC σε ανοσοκατεσταλμένους, ενώ μπορεί και η ηλιακή ακτινοβολία να προάγει την ογκογένεση μέσω της επαγωγής μεταλλάξεων στην LT πρωτεΐνη και της αύξησης της μεταγραφής της ST πρωτεΐνης του ιού. Παρόλα αυτά, η ύπαρξη MCC τα οποία είναι αρνητικά για την παρουσία του ιού καταδεικνύει την ύπαρξη και άλλων μηχανισμών επαγωγής της ογκογένεσης. Η παρουσία ή όχι του MCV προσδίδει στα κύτταρα του όγκου διαφορετικά μορφολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά. Επί παρουσίας του ιού, τα καρκινικά κύτταρα είναι μικρότερα, με στρογγυλούς πυρήνες, και δεν εκφράζουν το αντιγόνο p53, σε αντίθεση με τα MCV αρνητικά MCC, τα οποία εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, έχουν μεγαλύτερο κυτταρόπλασμα με ακανόνιστους πυρήνες και εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά διάφορα γονίδια, με σημαντικότερα τον KIT υποδοχέα και το γονίδιο p53.<sup>9,10,26</sup> Τα τελευταία είναι πιθανότατα οι παράγοντες που συμβάλλουν στη ογκογένεση επί απουσίας του ιού. Σε κάποιες έρευνες δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά όσον αφορά την κλινική εικόνα, την ύπαρξη μετάστασης και την πρόγνωση της νόσου επί παρουσίας ή απουσίας του ιού, όμως άλλες δείχνουν καλύτερη πρόγνωση για τους MCV θετικούς όγκους.<sup>31,32,33</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η συχνότερη θέση εντόπισης του καρκινώματος

των κυττάρων Merkel είναι τα ηλιοεκτεθειμένα μέρη του σώματος. Περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις εντοπίζονται στην κεφαλή και τον τράχηλο, με συχνές την περιστοματική και περιοφθαλμική προσβολή,<sup>5</sup> ακολουθούμενες από αυτές στα άκρα (35%) και λιγότερες από 10% στον κορμό και τους βλεννογόνους<sup>15,22</sup> (συγκεκριμένα στους βλεννογόνους περίπου 4,5%).<sup>5</sup> Η εντόπιση σε μη ηλιοεκτεθειμένες περιοχές απαντάται συχνότερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.<sup>1</sup> Το MCC έχει άτυπη κλινική εικόνα, με αποτέλεσμα τη δυσκολία της κλινικής υποψίας από το γιατρό κατά την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς, γεγονός το οποίο αποκτά ιδιαίτερη σημασία, δεδομένης της επιθετικότητας του όγκου<sup>11</sup> και του γεγονότος ότι, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι ήδη παρούσες στο 20-50% των περιπτώσεων.<sup>34</sup> Αν και η μορφολογία του πρωτοπαθούς όγκου ποικίλλει, συννηθέστερα έχει διάμετρο μικρότερη των 2 εκατοστών. Μπορεί να εμφανιστεί ως μια κυστική, οζώδης ή βλατιδώδης βλάβη, ή σπανιότερα να έχει τη μορφή πλάκας με θέση εντόπισης στον κορμό. Το χρώμα της βλάβης μπορεί να είναι κυανό, ερυθρό, ρόδινο ή όμοιο με το χρώμα του δέρματος, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν δορυφόρες βλάβες ή ευρυαγγείες, σπάνια όμως και κυρίως σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται εξέλιξη.<sup>13</sup> Χαρακτηριστική είναι η εξαιρετικά ταχεία ανάπτυξη της βλάβης εντός εβδομάδων έως λίγων μηνών. Γενικά η κλινική υποψία του MCC τίθεται επί παρουσίας μίας δερματικής σκληρής βλάβης, ανώδυνης, σε σχήμα θόλου, χρώματος ερυθροϊώδους, με ταχεία εξέλιξη. Το ακρωνύμιο AEIOU προτάθηκε για να περιγράψει τα κλινικά χαρακτηριστικά που κατευθύνουν προς την υποψία του MCC: ασυμπτωματική βλάβη (Asymptomatic), γρήγορα εξελισσόμενη (Expanding rapidly), σε ανοσοκατεσταλμένους (Immune suppression), σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών (Older than age 50), που εμφανίζεται σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές (UV exposed), χαρακτηριστικά τα οποία πληρούσε το 89% των ατόμων σε μία έρευνα με 195 ασθενείς.<sup>21</sup> Επίσης σε τρεις έρευνες βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του όγκου στο ανώτερο ημιμόριο του σώματος, εύρημα το οποίο πιθανόν σχετίζεται με μεγαλύτερη έκθεση του συγκεκριμένου ημιμορίου στην ηλιακή ακτινοβολία.<sup>16</sup> Συχνότερες θέσεις μετάστασης του MCC αποτελούν κατά σειρά ο επιχώριος λεμφαδενικός σταθμός, στη συνέχεια οι απομακρυσμένες δερματικές μεταστάσεις, και οι μεταστάσεις στους πνεύμονες, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα οστά και στο ήπαρ.

Σε κάθε ασθενή που τίθεται η υποψία του συγκεκριμένου όγκου θα πρέπει να γίνεται πέραν της συνήθους κλινικής εξέτασης ενδελεχής εξέταση του δέρματος και ψηλάφηση των λεμφαδένων.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Επί κλινικής υποψίας MCC γίνεται βιοψία της βλάβης. Λόγω της άτυπης κλινικής εικόνας, κατά τη διενέργεια της βιοψίας η διαφορική διάγνωση που τίθεται είναι συχνά αυτή μεταξύ μιας επιδερμοειδούς κύστης, ενός βασικοκυτταρικού καρκινώματος και ενός αμελανωτικού μελανώματος.<sup>11</sup> Η διάγνωση του MCC τίθεται με ιστολογική εξέταση, ενώ τις περισσότερες φορές για την τεκμηρίωση της διάγνωσης απαιτείται επιπλέον η χρήση ανοσοϊστοχημικών τεχνικών. Ιστολογικά, το MCC έχει τα χαρακτηριστικά ενός δερματικού όγκου ασύμμετρου, με διάταξη κυττάρων κατά φωλεές ή δοκιδωτά και με σαφή, ανομοιογενή όρια.<sup>2</sup> Με χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης τα κύτταρα εμφανίζονται ως μικρά, στρογγυλά, μονόμορφα, με μεγάλο ωχρό πυρήνα, σχήματος ωοειδούς ή κυκλικού και με περιορισμένο κυτταρόπλασμα που με ειδική χρώση περιέχει αργυρόφιλα κοκκία. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτεται χρωματίνη διασπειρόμενη με τη μορφή σκόνης καθώς και παραπυρρικές πλάκες αποτελούμενες από σπειρές διάμεσων νηματίων.<sup>2,6</sup> Συνήθως η επέκταση του όγκου περιορίζεται στο δικτυωτό χόριο και τον υποδόριο ιστό, χωρίς προσβολή του θηλώδους χορίου, της επιδερμίδας και των εξαρτημάτων, όμως σε ποσοστό 5-30% παρατηρείται επιδερμοτροπισμός.<sup>6</sup> Στο 20% των περιπτώσεων παρατηρείται εξέλιξη της επιδερμίδας και αγγειογένεση.<sup>10</sup> Ο όγκος παρουσιάζει μονίμως πολλές άτυπες μιτώσεις με υψηλό μιτωτικό δείκτη,<sup>2,6</sup> με αποτέλεσμα να είναι αδύνατη η εύρεση μιας τιμής μιτωτικού δείκτη ως cut off που ενδεχομένως να λειτουργούσε ως ανεξάρτητη προγνωστική πληροφορία.<sup>35</sup> Διακρίνονται 3 ιστολογικοί υπότυποι του MCC, ο δοκιδωτός, ο μικροκυτταρικός και ο διάμεσος τύπος,<sup>21</sup> η διάκριση των οποίων στερείται τεκμηριωμένης προγνωστικής αξίας, αν και σε κάποιες έρευνες ο διάμεσος τύπος θεωρείται καλύτερης πρόγνωσης ενώ ο μικροκυτταρικός πιο επιθετικός, με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής.<sup>21</sup> Ο διάμεσος τύπος, ο οποίος χαρακτηρίζεται από κύτταρα μετρίου μεγέθους με μεγάλο λοβωτό πυρήνα, είναι ο συχνότερος, ενώ πολλές φορές παρατηρούνται μικτοί τύποι ή μετάπτωση από τον ένα τύπο στον άλλο<sup>6</sup> και στην πλειονότητα αυτών

των περιπτώσεων ο δοκιδωτός τύπος ανευρίσκεται στην περιφέρεια του όγκου. Στο 15% των περιπτώσεων το MCC συνυπάρχει με άλλες κακοήθειες, συνήθως με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, αλλά και με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, και νόσο του Bowen.<sup>10,36</sup> Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλους κακοήθεις όγκους, (κυρίως το μελάνωμα, τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τα λεμφώματα και άλλες κακοήθειες του αιμοποιητικού συστήματος), τους όγκους των μικρών κυκλοτερών κυανών κυττάρων με κυριότερο το σάρκωμα Ewing,<sup>6,37</sup> το ραβδομυοσάρκωμα, το νευροβλάστωμα, καθώς και καλοήθεις βλάβες με παρόμοια εικόνα όπως λιπώματα, απλές κύστεις, το πυογόνο κοκκίωμα κ.α.<sup>15</sup> Λόγω των μη ειδικών ιστομορφολογικών χαρακτηριστικών του όγκου, με τη χρήση μόνο του οπτικού μικροσκοπίου ως μέσου διάγνωσης του MCC, έχει παρατηρηθεί πιθανότητα λάθους μεγαλύτερη του 60%,<sup>1</sup> ενώ δεν διαγιγνώσκονται λεμφαδενικές μεταστάσεις σε ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 40%.<sup>38</sup> Ως εκ τούτου κρίνεται απαραίτητη η χρήση ανοσοϊστοχημικών τεχνικών για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη διαφορική διάγνωση από άλλα μικροκυτταρικά νεοπλασμάτα που μεθίστανται στην επιδερμίδα π.χ. το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το λέμφωμα κ.α. Ανοσοϊστοχημικά, τα κύτταρα του MCC εκφράζουν ποικίλους νευροενδοκρινικούς και επιθηλιακούς δείκτες.<sup>10</sup> Οι συχνότερα εκφραζόμενοι νευροενδοκρινικοί δείκτες είναι η ειδική νευρονική ενολάση (NSE) που αποτελεί έναν ευαίσθητο, αλλά όχι ειδικό δείκτη,<sup>1</sup> η χρωμογρανίνη Α και η συναπτοφυσίνη.<sup>4</sup> Οι επιθηλιακοί δείκτες που εκφράζονται στο μεγαλύτερο ποσοστό των όγκων είναι οι κυτοκερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους (CK8, CK18, CK19, CK20), η CAM 5.2 και AE1/AE3. Η έκφραση της CK20, που άρχισε να χρησιμοποιείται στα μέσα του 1990,<sup>24</sup> αποτελεί διαγνωστικό δείκτη με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για να τεθεί η διάγνωση του MCC<sup>1,23,27,38,39,40</sup> και ανευρίσκεται σε >80% των βιοψιών,<sup>1,10</sup> αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με CK20(-) MCC στην ανοσοϊστοχημεία.<sup>1,23,38,39,40</sup> Χαρακτηριστική επίσης είναι η απουσία έκφρασης άλλων ανοσοϊστοχημικών δεικτών, η οποία βοηθά στη διαφορική διάγνωση από άλλους όγκους. Ο θυρεοειδικός μεταγραφικός παράγοντας 1 (Thyroid transcription factor 1, TTF1) είναι ένας νευροενδοκρινικός δείκτης που εκφράζεται στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όχι όμως και στο MCC, έτσι ο συνδυασμός CK20 (+) και TTF1 (-) κατά την ανοσοϊστοχημεία θέτει τη διάγνωση του MCC, ενώ ο αντίθετος συνδυασμός, του μικροκυττα-

ρικού καρκίνου του πνεύμονα.<sup>1,10</sup> Ομοίως, σπάνια είναι η έκφραση της κυτοκερατίνης υψηλού μοριακού βάρους CK7, που ανευρίσκεται επίσης στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Συγκεκριμένα, η έκφραση της CK20 με ταυτόχρονη απουσία έκφρασης CK7 θέτει τη διάγνωση σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων.<sup>1</sup> Η απουσία της πρωτεΐνης S100 θα βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση από το κακόηθες μελάνωμα, όπως και του LCA που εκφράζεται στο λέμφωμα, αλλά όχι στο MCC. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες όπως ο CM2B4 και πιο πρόσφατα ο Ab3, που αναγνωρίζουν με ευαισθησία 80% και 97% αντίστοιχα, το LT αντιγόνο του MCV στους MCV θετικούς όγκους.<sup>38,41,42</sup> Διάφοροι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικοί δείκτες για την έκβαση της νόσου. Η έκφραση της K167 σε ποσοστό >50% είναι δυσμενής προγνωστικός δείκτης,<sup>10</sup> ενώ η έκφραση της BCL-2 αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης σχετίζεται με καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης και μείωση της πιθανότητας υποτροπής, ανεξάρτητα με την παρουσία ή απουσία του MCV.<sup>43</sup> Σε MCV θετικούς όγκους η απουσία έκφρασης της P53 πρωτεΐνης στην ανοσοϊστοχημεία σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, ενώ αντίθετα η έκφραση υψηλών ποσοστών του P53 σε ασθενείς με MCV αρνητικούς όγκους σχετίζεται με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.<sup>44</sup>

## ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη όσον αφορά την επιβίωση του ασθενούς. Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης του MCC είναι η κατά TNM ταξινόμηση της AJCC που λαμβάνει υπόψη το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T), την ύπαρξη μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες (N) και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (M). Η TNM σταδιοποίηση παρατίθεται στον Πίνακα 1. Επιπλέον, λόγω της προγνωστικής σημασίας που έχει στο συγκεκριμένο όγκο, λαμβάνεται υπόψη εάν η λεμφαδενική διήθηση διαγνώστηκε κλινικά, οπότε συνοδεύεται από πτωχότερη πρόγνωση, ή με τη διενέργεια ιστολογικής εξέτασης.<sup>34</sup> Για την ανίχνευση μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες επί απουσίας κλινικής λεμφαδενοπάθειας γίνεται βιοψία του λεμφαδένα φρουρού, ενώ επί κλινικής λεμφαδενοπάθειας, είτε παρακέντηση δια λεπτής βελόνης (FNA) είτε αφαίρεση του λεμφαδένα και ακόλουθα ιστολογική εξέταση. Επιπλέον, η ανο-

σοϊστοχημική ανίχνευση του CK20,<sup>45</sup> πρωτίστως, αλλά και άλλων ανοσοϊστοχημικών δεικτών<sup>46</sup> στον λεμφαδενικό ιστό αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα για την επιβεβαίωση τυχόν μετάστασης. Η βιοψία των λεμφαδένων, για τον αποκλεισμό μετάστασης, πρέπει πάντα να προηγείται της οριστικής χειρουργικής εκτομής της πρωτοπαθούς εστίας. Για τον έλεγχο μεταστατικής νόσου, επί θετικής βιοψίας λεμφαδένων, διενεργείται αναλόγως α/α θώρακος, υπέρηχος κοιλιάς (US), υπολογιστική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT)<sup>45,46</sup> και τέλος, το σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης (Octreotide scan), το οποίο είναι ειδικό για τους ενδοκρινικούς όγκους. Ειδικότερα η PET-CT φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα της σταδιοποίησης, αφού σε μελέτες αναφέρεται ότι οδηγεί σε διαφορετική σταδιοποίηση στο 33% των περιπτώσεων, καθώς και σε αλλαγή της θεραπευτικής αντιμετώπισης.<sup>45</sup> Προς το παρόν δεν έχουν διεξαχθεί μεγάλες προοπτικές μελέτες, λόγω κυρίως της σπανιότητας της νόσου, αλλά και της μεγάλης ηλικίας της πλειονότητας των ασθενών που εμποδίζει τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε προοπτικές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών τόσο για την διαγνωστική προσπέλαση όσο και την θεραπευτική αντιμετώπιση, αφού τα δεδομένα αφορούν ως επί το πλείστον μεμονωμένες μελέτες με μικρό αριθμό περιστατικών. Γενικά αποδεκτές θεωρούνται οι οδηγίες του δικτύου NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ενώ οι θεραπευτικές αποφάσεις σε προχωρημένα στάδια συστήνεται να λαμβάνονται ως επί το πλείστον εξατομικευμένα, σε ειδικό ογκολογικό συμβούλιο.<sup>46</sup> Η ευρεία χειρουργική εκτομή με υγιή όρια 1-2 εκ. θεωρείται η θεραπεία εκλογής στα στάδια χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (I-III).<sup>34,46</sup> Στις περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η ευρεία εκτομή, όπως π.χ. σε εντόπιση στο πρόσωπο, προτείνεται η τεχνική Mohs ή η τροποποιημένη Mohs και η CCPDMA (Complete circumferential peripheral and deep margin assessment).<sup>46</sup> Στην περίπτωση θετικού λεμφαδένα φρουρού μπορεί να γίνει λεμφαδενικός καθαρισμός, και/ή ακτινοθεραπεία της περιοχής. Το MCC είναι ένας όγκος που ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην ακτινοθεραπεία σε χαμηλές σχετικά δόσεις ακτινοβολίας (56-66 Gy αναλόγως του σταδίου της νόσου).<sup>46</sup> Μετά τη χειρουργική εκτομή του όγκου μπορεί να ακολουθήσει συμπληρωματική ακτινοθεραπεία στη θέση του πρωτοπαθούς όγκου. Επί απουσίας λεμφαδενικής μετάστασης προτείνεται η στενή

Σταδιοποίηση: MCC staging 8th edition, American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 2017			
Στάδιο	Πρωτοπαθής όγκος	Λεμφαδένες	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
0	In situ όγκος	Απουσία περιοχικών λεμφαδένων	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
I (CLINICAL)	Πρωτοπαθής όγκος < 2 cm	Κλινικά μη ανιχνεύσιμοι λεμφαδένες	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
I (PATHOLOGICAL)	Πρωτοπαθής όγκος < 2 cm	Ιστολογική επιβεβαίωση απουσίας λεμφαδένων	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IIA (CLINICAL)	Πρωτοπαθής όγκος > 2 cm	Κλινικά μη ανιχνεύσιμοι λεμφαδένες	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IIA (PATHOLOGICAL)	Πρωτοπαθής όγκος > 2 cm	Ιστολογική επιβεβαίωση απουσίας λεμφαδένων	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IIIB (CLINICAL)	Ο πρωτοπαθής όγκος διπλεί οστά, μύες, περιτονίες ή χόνδρο	Κλινικά μη ανιχνεύσιμοι λεμφαδένες	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IIIB (PATHOLOGICAL)	Ο πρωτοπαθής όγκος διπλεί οστά, μύες, περιτονίες ή χόνδρο	Ιστολογική επιβεβαίωση απουσίας λεμφαδένων	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
III (CLINICAL)	Οποιοδήποτε μέγεθος και βάθος πρωτοπαθούς όγκου	Κλινικά ανιχνεύσιμοι λεμφαδένες	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IIIA (PATHOLOGICAL)	Οποιοδήποτε μέγεθος και βάθος πρωτοπαθούς όγκου ή	Ιστολογική επιβεβαίωση μετάστασης σε λεμφαδένες χωρίς κλινικά ανιχνεύσιμους λεμφαδένες ή	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IIIB (PATHOLOGICAL)	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί	Κλινικά ανιχνεύσιμοι λεμφαδένες και ιστολογική επιβεβαίωση μετάστασης σε αυτούς	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IV (CLINICAL)	Οποιοδήποτε μέγεθος και βάθος πρωτοπαθούς όγκου	Κλινικά ανιχνεύσιμοι λεμφαδένες και ιστολογική επιβεβαίωση μετάστασης σε αυτούς in transit μεταστάσεις	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
IV (PATHOLOGICAL)	Οποιοδήποτε μέγεθος και βάθος πρωτοπαθούς όγκου	Παρουσία ή απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	Κλινικά ανιχνεύσιμη απομακρυσμένη μετάσταση
IV (PATHOLOGICAL)	Οποιοδήποτε μέγεθος και βάθος πρωτοπαθούς όγκου	Παρουσία ή απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη απομακρυσμένη μετάσταση

παρακολούθηση του ασθενούς ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου η προληπτική ακτινοβολία και των επιχώριων λεμφαδένων.<sup>1,46</sup> Σε περιπτώσεις ιστολογικά επιβεβαιωμένων λεμφαδενικών μεταστάσεων μπορεί να γίνει επικουρική ακτινοθεραπεία της περιοχής των λεμφαδένων μετά από την εκτομή τους, είτε να επιλεγεί μόνο η ακτινοθεραπεία εναλλακτικά του λεμφαδενικού καθαρισμού.<sup>34,46</sup> Η ακτινοθεραπεία ως μόνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς που δεν δύναται να γίνει χειρουργική εκτομή του όγκου (π.χ. άρνηση του ασθενούς, συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τη θνησιμότητα στο χειρουργείο).<sup>1</sup> Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία φαίνεται, γενικά, να αυξάνει το διάστημα ελεύθερο νόσου, χωρίς όμως να επηρεάζει τη συνολική επιβίωση.<sup>18</sup> Σε μεταστατική νόσο (στάδιο IV) θεραπεία εκλογής αποτελεί η χημειοθεραπεία με ή χωρίς χειρουργική εκτομή και η παρηγορητική ακτινοθεραπεία.<sup>46</sup> Τα συνηθέστερα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι Cisplatin ή Carboplatin ± Etoposide, Topotecan ως μονοθεραπεία, ή Cyclophosphamide + Doxorubicin (ή Epirubicin) + Vincristine,<sup>45</sup> χωρίς όμως μελέτες που να αποδεικνύουν σαφή αύξηση της επιβίωσης,<sup>45</sup> ενώ τα σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι ιδιαιτέρως τοξικά. Για τους παραπάνω λόγους η συμπληρωματική χημειοθεραπεία δεν συστήνεται για σταδίου III MCC.<sup>34</sup> Πρόσφατες έρευνες επικεντρώνονται στη χρήση ανοσοθεραπευτικών παραγόντων όπως το Avelumab,<sup>32,47</sup> και το Pembrolizumab καθώς και στοχευμένων θεραπειών όπως αναστολέων της πρωτεϊνικής κινάσης και αναλόγων σωματοστατίνης,<sup>21</sup> προς το παρόν όμως, πλην του Avelumab που έλαβε πρόσφατα έγκριση από το FDA, οι υπόλοιπες δεν αποτελούν εγκεκριμένες θεραπείες για το MCC. Η παρακολούθηση (follow up) του ασθενούς πρέπει να είναι στενή και περιλαμβάνει εκτός από την κλινική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο και τη διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου για μεταστατική νόσο, επί ενδείξεων ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα με τις οδηγίες του NCCN η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται κάθε 3-6 μήνες τα πρώτα τρία χρόνια και στη συνέχεια κάθε 6-12 μήνες,<sup>46</sup> ενώ οι ευρωπαϊκές οδηγίες προτείνουν ακόμη συχνότερο έλεγχο, ανά 6 εβδομάδες το πρώτο έτος και ανά 3 μήνες το επόμενο έτος.

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η υποτροπή του MCC στο 90% των περιπτώσεων

συμβαίνει εντός των 3 πρώτων χρόνων μετά τη διάγνωση.<sup>45</sup> Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από το στάδιο κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με την πενταετή επιβίωση να κυμαίνεται από 50% για τα στάδια I και II έως 20% για μεταστατική νόσο.<sup>1</sup> Το μέγεθος<sup>34,45</sup> και το πάχος<sup>45</sup> του πρωτοπαθούς όγκου αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την τοπικά περιορισμένη νόσο, με χειρότερη πρόγνωση για βλάβες >2 εκατοστών<sup>1</sup> και μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής ανάλογα με το πάχος της βλάβης, αν και θεωρείται δύσκολος ο ακριβής υπολογισμός του βάθους, λόγω του ότι σπάνια η αφαίρεση περιλαμβάνει ολόκληρο τον όγκο.<sup>48</sup> Η διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων επηρεάζει την πρόγνωση, αυξάνοντας την πιθανότητα της τοπικής υποτροπής καθώς και της ταυτόχρονης ύπαρξης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ωστόσο, ο λεμφαδένας φρουρός αποτελεί κυρίως διαγνωστικό και όχι προγνωστικό δείκτη, καθώς αρνητικός λεμφαδένας δεν προδιαγράφει απαραίτητα καλύτερη πρόγνωση, παράλα αυτά ένας θετικός λεμφαδένας φρουρός είναι ισχυρός δείκτης σύντομης τοπικής υποτροπής.<sup>38</sup> Η πρόγνωση είναι χειρότερη σε περιπτώσεις κλινικής λεμφαδενοπάθειας, όμως και σε περιπτώσεις μη ψηλαφητών λεμφαδένων το 1/3 των ασθενών παρουσιάζει μικρομεταστάσεις, οι οποίες θα οδηγήσουν σε κλινική εκδήλωση της νόσου κατά μέσο όρο 8 μήνες μετά την διάγνωση.<sup>38</sup> Η ακτινοθεραπεία των επιχώριων λεμφαδένων φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Σε μικρό ποσοστό το MCC εμφανίζεται με λεμφαδενική μετάσταση επί απουσίας πρωτοπαθούς όγκου και σε αυτή τη περίπτωση συνοδεύεται από καλύτερη πρόγνωση. Κλινικά χαρακτηριστικά όπως το ανδρικό φύλο, η προχωρημένη ηλικία και ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση, ενώ η εντόπιση στο πρόσωπο και τον τράχηλο σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής.<sup>5</sup>

Η ανοσοκαταστολή κατά τη διάγνωση αποτελεί ισχυρό δυσμενή προγνωστικό δείκτη<sup>18</sup> και οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου πριν την πενταετία σε σχέση με τους μη ανοσοκατεσταλμένους,<sup>24</sup> ενώ η επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση δεν βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης σε αυτές τις περιπτώσεις.<sup>49</sup> Επιπλέον οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με MCC είναι πιθανότερο να αναπτύξουν και άλλες μορφές καρκίνου του δέρματος, όπως μελάνωμα ή βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αλλά και αιματολογικών κακοθηγιών, κυρίως χρόνια λεμφογενή λευχαιμία. Για το λόγο αυτό στους συγκεκριμένους ασθενείς απαιτείται μεγάλη προσοχή και

βιοψία κάθε ύποπτης βλάβης.<sup>40</sup> Η σημασία της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού επιβεβαιώνεται από μελέτη που ανέδειξε ότι η παρουσία CD8(+) Τ λεμφοκυττάρων ανάμεσα στα νεοπλασματικά κύτταρα του όγκου στα πλαίσια μιας κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, σχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση και μικρότερη πιθανότητα μετάστασης.<sup>17,21,29</sup> Αντιστοίχως, η ανίχνευση ειδικών για τον MCV ανιγόνων στους MCV θετικούς όγκους συνοδεύεται από καλύτερη πρόγνωση.<sup>21,45</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Llombart B, Requena C, Cruz J. Update on Merkel cell carcinoma: Epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, and staging. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108:108-19.
- Nicolaidou E, Mikrova A, Antoniou C et al. Advances in Merkel cell carcinoma pathogenesis and management: A recently discovered virus, a new international consensus staging system and new diagnostic codes. *Br J Dermatol* 2012; 166:16-21.
- Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010; Suppl 7: 81-5.
- Krasagakis K, Tosca A. Overview of Merkel cell carcinoma and recent advances in research. *Int J Dermatol*. 2003; 42:669-76.
- Pellitteri P, Takes R, Lewis J. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2012; 34:1346-54.
- Wong H, Wang J. Merkel cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:1711-6.
- Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer*. 1978; 42:2311-21.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972; 105:107-10.
- Wang T, Byrne P, Jacobs L, et al. Merkel cell carcinoma: Update and review. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30: 48-56.
- Cook DL, Frieling GW. Merkel cell carcinoma: a review and update on current concepts. *Diagn Histopathol*. 2016; 22:127-32.
- Schrama D, Becker JC. Merkel cell carcinoma – pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol*. 2011; 25:1121-9.
- Guastafierro A, Feng H, Thant M, et al. Characterization of an early passage Merkel cell polyomavirus-positive Merkel cell carcinoma cell line, MS-1, and its growth in NOD scid gamma mice. *J Virol Methods*. 2013; 187:6-14.
- Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *Eur J Cancer*. 2011; 47:579-85.
- Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in Merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer*. 2012; doi:10.1155/2012/680410.
- Mupo IP, Masferrer JP, Vegas JO, et al. Merkel cell carcinoma from 2008 to 2012: Reaching a new level of understanding. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39:421-29.
- Gamblicher T, Silling U, Dreissigacker M, Schaller J et al. Left-sided laterality of Merkel cell carcinoma in a German population: more than just sun exposure. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143:347-50.
- Wei Liu, Margo MacDonald and Jiaxin You, Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Virol*. 2016; 20:20-7.
- Kang SH, Haydu LE, Goh RY et al. Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2012; 7:171. doi: 10.1186/1748-717X-7-171.
- Arora R, Chang Y, Moore PS. MCV and Merkel cell carcinoma: a molecular success story. *Curr Opin Virol* 2012; 2:489-98.
- Kukko H, Bohling T, Koljonen V, et al. Merkel cell carcinoma – A population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer*. 2012; 48:737-42.
- Schadendorf D, Lebbe C, zur Hausen A et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017; 71:53-69.
- Howle JR, Hughes TM, GebSKI V et al. Merkel cell carcinoma: An Australian perspective and the importance of addressing the regional lymph nodes in clinically node-negative patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67:33-40.
- Kuwamoto S. Recent advances in the biology of Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2011; 42:1063-77.
- Girschik J, Thorn K, Beer TW et al. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival. *Br J Dermatol*. 2011; 165:1051-7.
- Kumar A, Chen T, Pakkanen S et al. T-helper cell-mediated proliferation and cytokine responses against recombinant Merkel cell polyomavirus-like particles. *PLoS One*. 2011; 6: e25751. doi: 10.1371/journal.pone.0025751.
- Amber K, Mcleod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2013; 39:232-8.
- Ota S, Ishikawa S, Takazawa Y et al. Quantitative analysis of viral load per haploid genome revealed the different biological features of Merkel cell polyomavirus infection in skin tumor. *PLoS One*. 2012; 7: e39954. doi: 10.1371/journal.pone.0039954.
- Neu U, Hengel H, Blaum BS, et al. Structures of Merkel cell polyomavirus VP1 complexes define a sialic acid binding site required for infection. *PLoS Pathog*. 2012; 8: e1002738. doi: 10.1371/journal.ppat.1002738.
- Gomez BP, Wang C, Viscidi RP et al. Strategy for eliciting antigen-specific CD8+ T cell-mediated immune response against a cryptic CTL epitope of merkel cell polyomavirus large T antigen. *Cell Biosci*. 2012; 2: 36. doi: 10.1186/2045-3701-2-36.
- Houben R, Schrama D, Alb M et al. Comparable expression and phosphorylation of the retinoblastoma protein in Merkel cell polyoma virus positive and

- negative Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2010; 126: 796-8.
31. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer*. 2017; 123:1464-74.
  32. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L et al. Polyoma-virus-negative Merkel cell carcinoma: A more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. *J Invest Dermatol*. 2017; 137:819-27.
  33. Iwasaki T, Matsushita M, Nonaka D et al. Phospho-histone-H3 (PHH3) is prognostic relevant in Merkel cell carcinomas but Merkel cell polyomavirus is a more powerful prognostic factor than AJCC clinical stage, PHH3, Ki-67 or mitotic indices. *Pathol Int*. 2015; 65: 404-9.
  34. Porceddu SV, Veness MJ, Guminski A. Nonmelanoma cutaneous head and neck cancer and Merkel cell carcinoma: Current concepts, advances, and controversies. *J Clin Oncol*. 2015; 33:3338-45.
  35. Sondak VK, Zager J, Messina JL. Primary tumor thickness as a prognostic factor in Merkel cell carcinoma: The next big thing? *Ann Surg Oncol*. 2012; 19:3307-9.
  36. Miraflor AP, LeBoit PE, Hirschman SA. Intraepidermal Merkel cell carcinoma with pagetoid Bowen's disease. *J Cutan Pathol*. 2016; 43:921-6.
  37. Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Krasagakis K et al. Differentiation between Merkel cell carcinoma and malignant melanoma: An immunohistochemical study. *Dermatology*. 2000; 201:123-6.
  38. Arruda EP, Higgins K. Role of sentinel lymph node biopsy in the management of Merkel cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2012; 2012: 176173. doi: 10.1155/2012/176173.
  39. Bhatia K, Goedert J, Modali R, et al. Merkel cell carcinoma subgroups by Merkel cell polyomavirus-DNA relative abundance and oncogene expression. *Int J Cancer*. 2010; 126:2240-6.
  40. Paulson K G, Iyer J G, Blom A et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol*. 2013; 133:642-6.
  41. Kuwamoto S, Higaki H, Kanai K et al. Association of Merkel cell polyomavirus infection with morphologic differences in Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2011; 42: 632-40.
  42. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest*. 2012; 122:4645-53.
  43. Sahi H, Koljonen V, Kavola H et al. Bcl-2 expression indicates better prognosis of Merkel cell carcinoma regardless of the presence of Merkel cell polyomavirus. *Virch Arch*. 2012; 461:553-9.
  44. Waltari M, Sihto H, Kukko H et al. Association of Merkel cell polyomavirus infection with tumor p53, KIT, stem cell factor, PDGFR-alpha and survival in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2011; 129:619-28.
  45. Llombart B, Kindem S, Chust M. Merkel Cell Carcinoma: An Update of key imaging techniques, prognostic factors, treatment, and follow-up. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108: 98-107.
  46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel cell carcinoma. Version 1.2017. 2016; pp 1-23.
  47. Hauschild A, Schadendorf D. Checkpoint inhibitors: a new standard of care for advanced Merkel cell carcinoma? *Lancet*. 2016; 17:1337-9.
  48. Izikson L, Helm T, Sroa N et al. Clinical stage of Merkel cell carcinoma and survival are not associated with Breslow thickness of biopsied tumor. *Dermatol Surg*. 2012; 38:1351-6.
  49. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:425-32.

---

#### Αλληλογραφία: Κ. Κρασαγάκης

Δ/ντής Δερματολογικής Κλινικής,  
Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας,  
Παν/κό Νοσοκομείου Ηρακλείου, 71305 Ηράκλειο  
Τηλ 2810392356, Fax 2810542085  
Email: krasagak@med.uoc.gr

# Χαμιολ®

calcipotriol / betamethasone dipropionate



Κλινική ανταπόκριση  
από την **1<sup>η</sup> εβδομάδα** θεραπείας



ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ



024328-00



024328-00

024328-00

## LEO®

ΛΕΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Λεωφόρος Κώμης και Ξενόκα 10, 14564 Κηφισιά, Τηλ: 212.222.5000, Fax: 2106834342 <http://leo-pharma.gr>

Daudén E. et al., Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 May;28 Suppl 2:22-32.  
Jemec G. B. E. et al., A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomized, doubleblind, controlled trial, J Am Acad Dermatol. 2008 Sep;59(3):455-63.

Για πλήρες συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΞΕΤΕ | © ΛΕΟ copyright CHAMIOΛ AMG2017 MAT-11366 ALL TRADEMARKS MENTIONED ARE REGISTERED TRADEMARKS OWNED BY LEO GROUP





# Η ανοσοκρυοχειρουργική στη θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος

Γαϊτάνης Γ.  
Γκaniάτσα Α.  
Τσιρώνη Θ.  
Τσίντζου Π.  
Μπασούκας Ι.Δ.

Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,  
Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

## Περίληψη

Ανοσοκρυοχειρουργική είναι η συνδυαστική θεραπευτική μέθοδος καθημερινής εφαρμογής κρέμας ιμικουϊμόδης στην περιοχή του όγκου για συνολικά πέντε εβδομάδες και μίας συνεδρίας κρυοχειρουργικής την ημέρα 15 του κύκλου θεραπείας. Ένας κύκλος του συγκεκριμένου συνδυασμού εξασφαλίζει ίαση στο 95% των πρωτοπαθών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων με μέγιστη διάμετρο  $\leq 2$ cm. Όγκοι που δεν ανταποκρίθηκαν σε έναν κύκλο ανοσοκρυοχειρουργικής ή μεγαλύτεροι όγκοι είναι δυνατόν να αντιμετωπισθούν με επανάληψη του θεραπευτικού κύκλου ή με παρατεταμένη εφαρμογή ιμικουϊμόδης και επαναλαμβανόμενες συνεδρίες κρυοχειρουργικής κάθε 2 εβδομάδες. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου αποδίδεται στην επαγωγή αντινεοπλασματικής ανοσοαπάντησης σαν συνέπεια συνέργειας τοπικής ανοσοτροποποίησης (ιμικουϊμόδη) και μαζικής απελευθέρωσης αντιγόνων του όγκου (κρυοχειρουργική). Επιπλέον συνεργική αντινεοπλασματική δράση έχουν οι δύο θεραπείες τόσο στην πρόκληση απόπτωσης στο καρκίνωμα όσο και στην αναστολή νέο-αγγειογένεσης.

Η ανατομική περιοχή που εντοπίζεται το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (περιοφθαλμικά, πτερύγιο του ωτός, ρίνα, χείλος) δεν αποτελεί αντένδειξη για την εφαρμογή της ανοσοκρυοχειρουργικής, ωστόσο μπορεί να επιβαρύνει τον ασθενή με την προκαλούμενη φλεγμονή και για αυτό προτείνονται τεχνικές πρόκλησης της κατάλληλης έκτασης φλεγμονής.

Συμπερασματικά, η ανοσοκρυοχειρουργική είναι μια ευέλικτη, αποτελεσματική και οικονομική, ελάχιστα επεμβατική θεραπευτική μέθοδος αντιμετώπισης του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Η ενημέρωση του ασθενούς και η σχέση εμπιστοσύνης με το Δερματολόγο εξασφαλίζουν την εφαρμογή της θεραπείας και το βέλτιστο αποτέλεσμα.

## *Immunocryosurgery in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*

*Gaitanis G., Ganiatsa A., Tsironi Th., Tsintzou P., Basoukas I.D.*

## Summary

Basal cell carcinoma (BCC), the most common malignant neoplasm of Caucasians, if not efficiently treated can cause extensive tissue destruction. Immunocryosurgery comprises the combination of once daily topical imiquimod for 35 days (5 weeks) and a cryosurgery session at day 15th of treatment. This combination clears 95% of primary BCC with a maximal diameter  $\leq 2$  cm. Tumors that do not respond to a single immunocryosurgery cycle or tumors  $> 2$  cm can be treated with longer application of imiquimod and/or repeated cryosurgery sessions (every 2 weeks). The efficacy of this approach is attributed to the enhancement of antitumor immune response through immunomodulation (imiquimod) and liberation of tumor antigens (cryosurgery). Furthermore, both modalities have synergistic action in the induction of tumor apoptosis and the destruction of the vascular bed.

Δήλωση συμφερόντων: Καμία δήλωση συμφερόντων από τους συγγραφείς.

The anatomic localization of the BCC (periocular, ear, nose, lip) does not constitute a contra-indication for the application of cryosurgery, yet it might increase the burden of treatment. For this reason techniques of optimizing the "degree of inflammation" are suggested.

In conclusion, immunocryosurgery is a versatile, efficient, cost-effective, minimally invasive treatment approach for BCC. Patient compliance and treatment response are achieved by giving the patient detailed instructions and establishing a constructive patient-doctor relationship.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Ανοσοκρυοχειρουργική, ιμικουϊμόδη, κρυοχειρουργική, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

**KEY WORDS** • Immunocryosurgery, imiquimod, cryosurgery, basal cell carcinoma

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), είναι το πιο συχνό κακόηθες νεόπλασμα του ανθρώπου της λευκής φυλής με αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως και εμφανίζει σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές, όπως η Αυστραλία, επίπτωση μέχρι 2%.<sup>1</sup> Το BCC σπάνια μεθίσταται, όμως εάν δεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά, μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη τοπική καταστροφή του δέρματος και των υποκειμένων ιστών. Σε όλες τις διαγνωσμένες περιπτώσεις είναι επιβεβλημένη η ενδεδειγμένη θεραπεία για την αποφυγή ανάπτυξης παραμελημένων όγκων με γενικά πτωχότερη πρόγνωση σε ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη γενική κατάσταση λόγω συνοδών παθήσεων. Η αποτυχία να επιτευχθεί μια ριζική θεραπεία καθώς και η δυσκολία αντιμετώπισης πολλαπλών και μερικές φορές συρρεόντων νεοπλασματικών εστιών συνιστούν τις κύριες θεραπευτικές προκλήσεις στην περίπτωση ασθενών με BCC.

«Χρυσός κανόνας» για την θεραπεία των «δύσκολα αντιμετωπίσιμων» πρωτοπαθών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων όσο και των υποτροπών τους είναι η μικρογραφική χειρουργική κατά Mohs, με κίνδυνο υποτροπής στην πενταετία 0,8-1,7% σύμφωνα με αναδρομικές σειρές ασθενών από εξειδικευμένα κέντρα.<sup>2,3</sup>

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι όπως (α) η συμβατική χειρουργική αφαίρεση με προκαθορισμένα όρια εκτομής και παθολογο-ανατομική αξιολόγηση επιλεγμένων ιστολογικών τομών του παρασκευάσματος και (β) η κρυοχειρουργική, αναφέρονται στη βιβλιογραφία με γενικά υψηλότερα ποσοστά υποτροπών (2-19%).<sup>2,3</sup>

Η προοπτική της αυξανόμενης επίπτωσης του βασικοκυτταρικού καρκινώματος ανέδειξε την εφαρμο-

γή ελάχιστα επεμβατικών και λιγότερο καταστρεπτικών τεχνικών, όπως η τοπική ανοσοθεραπεία με ιντερφερόνη-α2β ή ιμικουϊμόδη, σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η θεραπεία με ιμικουϊμόδη έχει εκτιμηθεί κυρίως στην περίπτωση επιφανειακών BCC. Για τα οζώδη βασικοκυτταρικά καρκινώματα η υψηλότερη αναφερόμενη στη βιβλιογραφία αποτελεσματικότητα της ιμικουϊμόδης είναι 76% (πλήρης ανταπόκριση) και αφορά στο εντατικό σχήμα ημερήσιας εφαρμογής για 12 εβδομάδες.<sup>4</sup> Συστηματικές θεραπείες που στοχεύουν το μονοπάτι του hedgehog βρίσκονται υπό κλινική εκτίμηση.<sup>5</sup>

Η ανοσοκρυοχειρουργική είναι η συνδυαστική εφαρμογή κρυοχειρουργικής κατά την διάρκεια τοπικής εφαρμογής ιμικουϊμόδης και αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης των επιφανειακών και οζωδών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων. Σχεδιάστηκε στη Δερματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων όπου μετά από αρχική αξιολόγηση εφαρμόζεται συστηματικά από το 2006.<sup>6</sup> Σήμερα διαθέτουμε ήδη επαρκή κλινικά δεδομένα που καθιερώνουν την ανοσοκρυοχειρουργική σαν μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή με αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με αυτή της συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης και της ακτινοθεραπείας (>90% πλήρης ανταπόκριση χωρίς υποτροπή μετά 5ετή παρακολούθηση με έναν κύκλο θεραπείας).<sup>7</sup>

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Ο συνδυασμός της ιμικουϊμόδης με την κρυοχειρουργική έχει συνεργική δράση αυξάνοντας το θεραπευτικό αποτέλεσμα και των δύο μεθόδων.<sup>8</sup> Ο

μηχανισμός της συνέργειας φαίνεται να είναι πολυδιάστατος και συνοψίζεται ως εξής:

- Η προθεραπεία με ιμικουϊμόδη δημιουργεί ένα προαποπτωτικό περιβάλλον τόσο εντός του όγκου όσο και γύρω από αυτόν που εντείνει την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά την κρυοχειρουργική, ιδίως στην περιφέρεια της βλάβης (επίταση της φυσικής φάσης της κρυοχειρουργικής).<sup>9</sup>
- Επιπλέον στα πλαίσια της ανοσοκρυοχειρουργικής φαίνεται ότι επιτείνεται η καταστροφή του αγγειακού υποστρώματος του όγκου που προκαλεί η κρυοχειρουργική καθώς και περιορίζεται η νεοαγγείωση του (επίταση της αγγειακής φάσης της κρυοχειρουργικής).<sup>10</sup>
- Τέλος η ανοσοκρυοχειρουργική φαίνεται ότι τροποποιεί τον καταρράκτη των ιστικών συμβάντων που οδηγούν σε αποτελεσματική αντινεοπλασματική ανοσολογική απάντηση. Είναι γνωστό ότι τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα αναπτύσσονται σε ένα μικροπεριβάλλον όπου κυριαρχεί μία Th-2 ανοσολογική απάντηση, η οποία και καταστέλλει την αντινεοπλασματική απάντηση.<sup>11</sup> Η μονοθεραπεία με ιμικουϊμόδη μπορεί να αποκαταστήσει την αντινεοπλασματική απάντηση μόνο εν μέρει.<sup>9</sup> Προς αυτή την κατεύθυνση σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει η ενεργοποίηση των πλασμακυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (pDCs) που βρίσκονται στην περιοχή του όγκου, τα οποία αν και παρόντα στο νεόπλασμα παραμένουν λειτουργικά αδρανή.<sup>12</sup> Για την κινητοποίηση της ανοσολογικής απάντησης είναι ουσιώδης η προσέλκυση νέων pDCs.<sup>13</sup> Στην κλινική πράξη παρόλο που η ιμικουϊμόδη μπορεί να προσελκύσει άωρα πλασμακυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα εντός του όγκου,<sup>14,15</sup> συχνά οδηγεί σε μόνο μερική καταστροφή του όγκου. Σε αυτό το σημείο είναι κρίσιμος ο ρόλος της κρυοχειρουργικής, η οποία παρόλο που δεν είναι επαρκής από μόνη της στο να προάγει αποτελεσματική αντινεοπλασματική ανοσολογική απάντηση, εν τούτοις δρα αποτελεσματικότερα σε συνέργεια με τα άωρα δενδριτικά κύτταρα.<sup>16,17</sup> Ειδικότερα, η καταστροφή του όγκου από την κρυοχειρουργική απελευθερώνει μεγάλο αριθμό καρκινικών αντιγόνων μέσα στο προφλεγμονώδες περιβάλλον που δημιούργησε η προηγούμενη εφαρμογή της ιμικουϊμόδης, «εφοδιάζοντας» τα νεοστρατολογημένα δενδριτικά κύτταρα με ειδικά αντιγόνα του όγκου. Στη συνέχεια η καθημερινή εφαρμογή της ιμικουϊμόδης επιτείνει την φλεγμονή και ωρίμανση αντιγονοπαρουσιαστικών

κυττάρων στην περιοχή του νεοπλάσματος. Σαν συνολικό αποτέλεσμα η ανοσοκρυοχειρουργική φαίνεται να πυροδοτεί μια μορφή επιλεκτικής ανοσοαπάντησης στο νεόπλασμα, που συμβάλει στην εκρίζωση του όγκου (επίταση της ανοσολογικής-φλεγμονώδους φάσης της κρυοχειρουργικής). Συνολικά, πρόκειται για μια διαδικασία που μηχανιστικά προσομοιάζει σε εκείνη του μηχανισμού δράσης αντινεοπλασματικού εμβολίου με εφαρμογή δενδριτικών κυττάρων. Πρέπει να τονίσουμε τη σημασία που έχει ο χρόνος (timing) του συνδυασμού, δηλαδή η εφαρμογή της κρυοχειρουργικής κατά τη διάρκεια συνεχιζόμενης θεραπείας με ιμικουϊμόδη, καθώς σχήματα με εφαρμογή ιμικουϊμόδης μετά από την κρυοχειρουργική δεν έχουν αξιόλογη αντινεοπλασματική δραστηριότητα, ένα εύρημα, που έμμεσα συνηγορεί υπέρ του παραπάνω μηχανισμού.<sup>18</sup>

## ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Η ανοσοκρυοχειρουργική εφαρμόζεται σε κύκλους θεραπείας διάρκειας 5 εβδομάδων («τυπικός κύκλος ανοσοκρυοχειρουργικής»). Εάν χρειαστεί οι κύκλοι θεραπείας επαναλαμβάνονται χωρίς περιορισμό. Στο τυποποιημένο πρωτόκολλο των 5 εβδομάδων ο ασθενής εφαρμόζει καθημερινά ένα λεπτό στρώμα κρέμας ιμικουϊμόδης 5% στη βλάβη και σε μια ζώνη πλάτους περίπου 0,5 cm υγιούς δέρματος εκτός των μακροσκοπικών ορίων του νεοπλάσματος. Μετά από 2 εβδομάδες (14 ημέρες) εφαρμογής ιμικουϊμόδης (συνίσταται επάλειψη το βράδυ πριν την κατάκλιση) ακολουθεί η συνεδρία κρυοχειρουργικής στο νεόπλασμα και ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του και σε μια ζώνη 0,5-1 cm περιφερικά των ορατών ορίων του (Εικόνα 1). Η συνεδρία κρυοχειρουργικής συνίσταται σε 2 κύκλους ψύξης - απόψυξης. Η ψύξη γίνεται με ανοικτό ψεκασμό υγρού αζώτου (N<sub>2</sub>) για 10-20 sec («αποτελεσματικός χρόνος ψύξης») σε κάθε κύκλο ανάλογα με το μέγεθος του όγκου. Ο «αποτελεσματικός χρόνος ψύξης» μετράται από τη στιγμή που παρατηρείται πλήρης παγοποίηση της βλάβης. Υπενθυμίζεται, όπως αναλύθηκε και παραπάνω, ότι στόχος της συνεδρίας σχετικά ήπιας κρυοχειρουργικής δεν είναι η πλήρης κρυοχειρουργική καταστροφή του όγκου αλλά η δημιουργία των κατάλληλων κυτταρικών και ανοσολογικών συνθηκών για την συνδυαστική κάθαρσή του. Η καθημερινή εφαρμογή ιμικουϊμόδης συνεχίζεται χωρίς διακοπή συμπερι-

λαμβανομένης και της ημέρας της κρυοχειρουργικής. Στην πορεία της θεραπείας εκδηλώνεται τοπική φλεγμονώδης αντίδραση, η οποία στο τυπικό περιστατικό κορυφώνεται την πρώτη εβδομάδα μετά τη συνεδρία κρυοχειρουργικής και διαρκεί για μερικές ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς ενθαρρύνονται να καθαρίζουν την περιοχή καθημερινά με νερό βρύσης και σαπούνι το πρωί και να αφαιρούν με απαλούς χειρισμούς τυχόν εφελκίδες που σχηματίζονται. Συχνά προς το τέλος της θεραπείας, η περιοχή της βλάβης καλύπτεται από μια παχιά, ανελαστική και στέρεα προσκολλημένη εφελκίδα (εύστοχα χαρακτηρίσθαι ως «arbor cutis»), η οποία μπορεί να απομακρυνθεί μηχανικά μετά από κλειστή περίδεση για 30-60min με κρέμα φουσιδικού οξέος ή βαζελίνη (Εικόνα 2). Όπως προαναφέρθηκε σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. αιελής ανταπόκριση, μεγάλοι όγκοι) ο «τυπικός» κύκλος θεραπείας μπορεί να επαναληφθεί ή να επεκταθεί χρονικά συμπεριλαμβανοντας επιπλέον συνεδρίες κρυοχειρουργικής.<sup>19</sup>

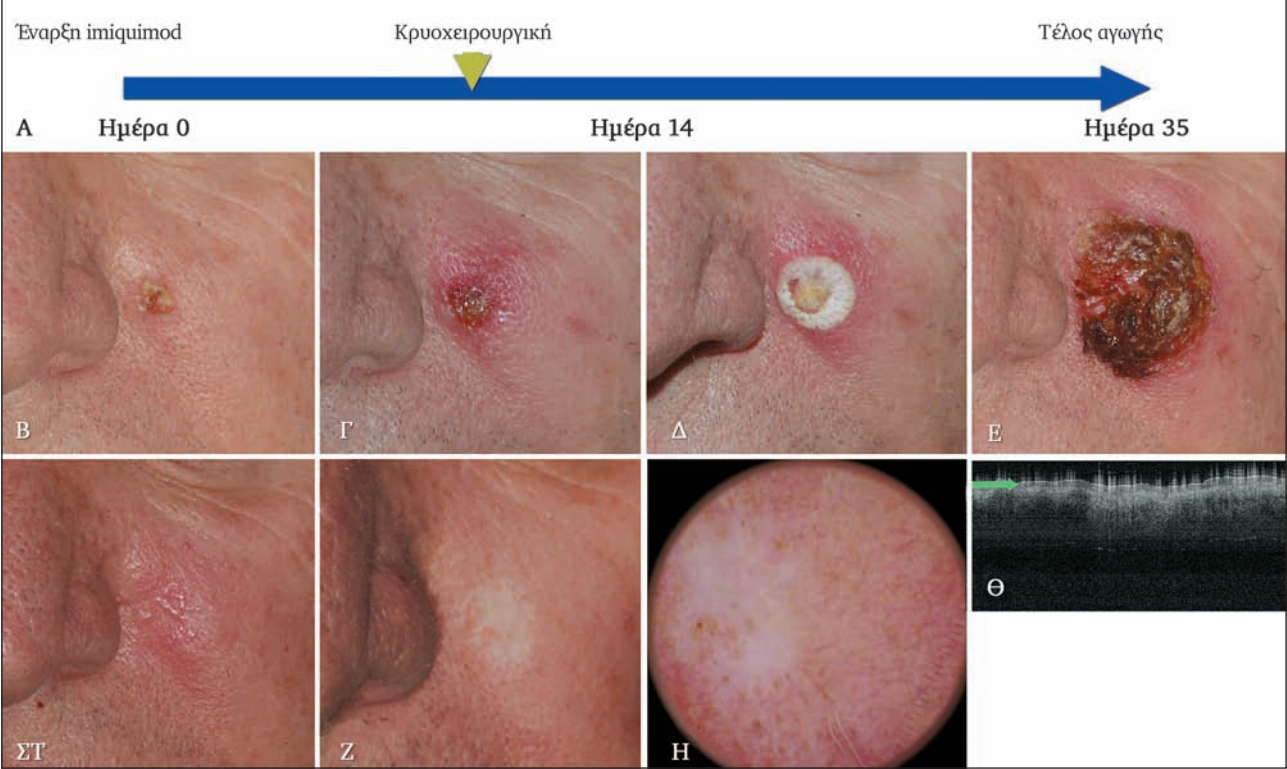
Οι παρενέργειες της ανοσοκρυοχειρουργικής εμφανίζονται ως επίταση των παρενεργειών των θεραπειών που συνδυάζονται (ιμικουϊμόδης και κρυοχειρουργικής) και μπορούν να διακριθούν σε οξείες, κατά τη διάρκεια της αγωγής, και χρόνιες, αψώτερες. Η κυριότερη οξεία παρενέργεια είναι η περιστασιακά έντονη τοπική φλεγμονή, η ένταση της οποίας κορυφώνεται την εβδομάδα μετά την κρυοχειρουργική. Είναι αξιοσημείωτο, ότι σε μερικές περιπτώσεις ιδιαίτερα έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης μπορεί να παρατηρηθεί και επιλεκτικός ερεθισμός δερματικών βλαβών σε σχετικά απομακρυσμένες ανατομικές περιοχές εκτός του πεδίου της θεραπείας, π.χ. ακτινικών υπερκερατώσεων. Επιπλέον, σε περιπτώσεις που ο όγκος εντοπίζεται στο μέτωπο, τα αυτιά ή περιοφθαλμικά,<sup>20,21</sup> η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία και σημαντικό επώδυνο οίδημα του δέρματος και των μαλακών ιστών. Η παρενέργεια αυτή εμφανίζεται συνήθως στο μέσο του κύκλου θεραπείας και υποχωρεί προς το τέλος της αγωγής. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς αναφέρουν κάποιο βαθμό κόπωσης και ανορεξίας, που βαθμιαία παύεται μέχρι το πέρας της θεραπείας.

Όσον αφορά στις αψώτερες παρενέργειες, στις θεραπευθείσες περιοχές μπορεί να αναπτυχθεί υπερή υπομελάγχρωση, η οποία βελιώνεται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου. Σε αρκετές περιπτώσεις, μετά από επιτυχή θεραπεία παραμένει στην περιοχή που υπήρχε ο όγκος μια αβαθής ουλή («φάντασμα του όγκου»). Το αισθητικό αποτέλεσμα αξιολογείται

από «καλό» μέχρι «εξαιρετικό» τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους ιατρούς, ιδιαίτερα όταν συγκρίνεται με εκείνο πριν την θεραπεία ή και με το αναμενόμενο μετά χειρουργική αφαίρεση. Σε μερικούς ασθενείς ένα ελαφρύ αίσθημα νυγμών μπορεί να επιμένει στην περιοχή του νεοπλάσματος για διάστημα αρκετών μηνών μετά τη θεραπεία, μερικές φορές με χαρακτήρα νευροπαθητικού άλγους, με μια ένταση που ωστόσο δεν επηρεάζει την καθημερινότητα. Η παρακολούθηση μετά το πέρας της αγωγής προσαρμόζεται στην αρχική διάγνωση.

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες αντενδείξεις της ανοσοκρυοχειρουργικής πέραν εκείνων της κρυοχειρουργικής και της ιμικουϊμόδης. Έχουμε εφαρμόσει την ανοσοκρυοχειρουργική επιτυχώς σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία για νοσήματα κολλαγόνου ή αυτοάνοσα νοσήματα, εσωτερική κακοήθεια καθώς και σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου. Σε ασθενείς με ιστορικό νόσου εκ ψύχους η εφαρμογή της ανοσοκρυοχειρουργικής πρέπει να αντισταθμίζει το όφελος της θεραπείας σε σχέση με τον κίνδυνο παρενεργειών από την μάλλον ήπια συνεδρία κρυοχειρουργικής.

Για την εφαρμογή της ανοσοκρυοχειρουργικής δεν απαιτείται ιδιαίτερος εξοπλισμός, πέραν του στοιχειώδους για την κρυοχειρουργική. Τα πλεονεκτήματα της ανοσοκρυοχειρουργικής περιλαμβάνουν το χαμηλό κόστος, την δυνατότητα εφαρμογή σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, νοσοκομειακού αλλά εξίσου και ιδιωτικού<sup>22</sup>, την υψηλή αποτελεσματικότητα και το εξαιρετικό αισθητικό αποτέλεσμα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων όπου αποφεύγεται και το φορτίο του χειρουργείου. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί σε ηλικιωμένα άτομα και ασθενείς με συνοδή πολυνοσηρότητα και πολυφαρμακία. Επιπλέον η ανοσοκρυοχειρουργική δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων στις υπό θεραπεία περιοχές, γεγονός που συνιστά ένα σημαντικό πλεονέκτημα σε σύγκριση με τις δερματοχειρουργικές επεμβάσεις, που συχνά σχετίζονται με κατάχρηση προφυλακτικής αντιβίωσης.<sup>23</sup> Επίσης, σε αντίθεση με ότι είναι αναμενόμενο μετά από επεμβατικές μεθόδους στην περιοχή του προσώπου (π.χ. χημική απολέπιση ή laser)<sup>24,25</sup> δεν παρατηρείται ενεργοποίηση ερπητικών λοιμώξεων. Τέλος, σημαντικό πλεονέκτημα της ανοσοκρυοχειρουργικής σε σχέση με άλλες μη χειρουργικές μεθόδους θεραπείας νεοπλασμάτων του δέρματος, όπως η ακινοθεραπεία ή οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, είναι ότι οι επιμέρους συνιστώσες του συνδυασμού (κρυο-



**Εικόνα 1** – Ασθενής (άρρεν) με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα διαμέτρου 10mm στην αριστερή παρειά. **Α.** Χρονοδιάγραμμα τυπικού κύκλου ανοσοκρυοχειρουργικής. **Β.** Ο όγκος πριν την θεραπεία. **Γ.** 14 ημέρες μετά την καθημερινή εφαρμογή 1/3 του εμπορικά διαθέσιμου φακελίσκου ιμικουϊμόδης. **Δ.** Αμέσως μετά το τέλος του δεύτερου κύκλου ψύξης-απόψυξης κατά την μοναδική συνεδρία κρυοχειρουργικής (ψεκασμός με υγρό άζωτο, 15 sec τελικής ψύξης/κύκλο). Παγοποίηση του όγκου και μιας ζώνης πλάτους 5mm γύρω από αυτόν. **Ε.** Ημέρα 36, επομένη της τελευταίας ημέρας του κύκλου θεραπείας. **ΣΤ.** Ένας μήνας μετά το τέλος της θεραπείας. **Ζ.** Ουλή στην θέση του όγκου 28 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Σημαντική επαναφορά της υψής με μερικό επαναχρωματισμό του δέρματος. **Η.** Δερματοσκοπική εικόνα της θεραπευθείσας περιοχής. **Θ.** Τομογραφία οπτικής συνοχής της περιοχής της ουλής (NITID, DermaLumics, Μαδρίτη, Ισπανία): Κάτω από ομοιογενή επιδερμίδα (πράσινο τόξο) σμηγματογόνοι αδένες σε φυσιολογική κατανομή.

χειρουργική και τοπική ιμικουϊμόδη) δεν έχουν συσχετιστεί με καρκινογένεση στον άνθρωπο.

Το κύριο μειονέκτημα της ανοσοκρυοχειρουργικής είναι η τοπική δυσφορία και ο προσωρινός φλεγμονώδης ερεθισμός της περιοχής γύρω από το νεόπλασμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς ενθαρρύνονται να συνεχίσουν τη θεραπεία. Στα πλαίσια υποστηρικτικής προς τον ασθενή συζήτησης του τονίζεται ιδιαίτερα το εξαιρετικό αισθητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα, που αναμένεται με τη συγκεκριμένη μέθοδο, καθώς η αφαίρεση του νεοπλασματος γίνεται επλεκτικά και μεγιστοποιείται η διατήρηση των γύρω υγείων ιστών.

Στη συνέχεια θα συζητηθούν δύο ειδικά θέματα που σχετίζονται με την αντιμετώπιση βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων με ανοσοκρυοχειρουργική καθώς και ο τρόπος αντιμετώπισής τους ώστε να βε-

λτιστοποιηθεί η συμμόρφωση των ασθενών στην θεραπεία.

Ο «σωστός» βαθμός φλεγμονής. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς θα εμφανίσουν στην περιοχή της θεραπείας σημαντική τοπική φλεγμονή, ιδιαίτερα μετά τη συνεδρία κρυοχειρουργικής, ακόμη και εκείνοι που δεν εμφάνισαν ιδιαίτερο τοπικό ερεθισμό κατά τις πρώτες 14 ημέρες της εφαρμογής ιμικουϊμόδης. Η εμφάνιση ικανής φλεγμονώδους αντίδρασης στην υπό αγωγή περιοχή ποικίλει σημαντικά από θεραπεία σε θεραπεία και αν και γενικά είναι προγνωστικό σημείο αποτελεσματικής θεραπείας, ο βαθμός φλεγμονής που θα αναπτυχθεί σε ένα συγκεκριμένο ασθενή, είναι δύσκολο να προβλεφθεί. Στην ασυνήθη περίπτωση που δεν εμφανίζεται φλεγμονή μετά την κρυοχειρουργική προσθέτουμε στη θεραπευτική αγωγή την πρωινή εφαρμογή ενός τοπικού

ρετινοειδούς (κατά προτίμηση ταζαροτένη, εάν διατίθεται, ή τρετινοΐνη). Από την άλλη πλευρά, η φλεγμονώδης απάντηση είναι για τον ασθενή η σημαντικότερη πηγή ανψυχίας κατά την διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα η έξαρση της φλεγμονής στο μέσον της θεραπείας, μετά την κρυοχειρουργική. Στόχος μας είναι επομένως μια ελεγχόμενη φλεγμονώδης απάντηση, κάτι που στην πράξη δεν είναι πάντα εφικτό, ώστε να μην αποθαρρυνθεί ο ασθενής και διακόψει τη θεραπεία. Πράγματι, καθώς η θεραπεία αφορά σε νεοπλάσματα, που εντοπίζονται σε ανατομικές περιοχές ηλικιωμένων ασθενών με σημαντικό βαθμό φωτογήρανσης, η ελεύθερη εφαρμογή ιμικουϊμόδης έχει συχνά ως αποτέλεσμα εκτεταμένες περιοχές φλεγμονής. Η ένταση της φλεγμονής χαρακτηρίζεται όχι μόνο από το βαθμό της αλλά και από την επιφάνεια της επέκτασης της πέρα από τα όρια του όγκου. Για την καλύτερη αξιολόγηση του βαθμού της ανεκτής φλεγμονής πρέπει να σημειωθεί, ότι μέγιστος βαθμός φλεγμονής και οξεία νεκρωτική καταστροφή του νεοπλάσματος είναι το επιδιωκόμενο της θεραπείας. Επομένως το βασικό κριτήριο της βαρύτητας της τοπικής αντίδρασης είναι πέρα από τον βαθμό της φλεγμονής κυρίως η έκτασή της σε σχέση με το μέγεθος του όγκου. Μια άλλη σημαντική τροποποιητική παράμετρος για την υποκειμενική αντίληψη της βαρύτητας της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι η γειτνίαση του νεοπλάσματος με ευαίσθητες περιοχές ή όργανα, όπως οι οφθαλμοί. Η τοπική αντίδραση στη θεραπεία είναι δοσο-εξαρτώμενη, και καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από την ποσότητα της εφαρμοζόμενης ιμικουϊμόδης. Για την αποφυγή ανεπιθύμητων έντονων εξάρσεων τοπικής φλεγμονής οι ασθενείς ενημερώνονται λεπτομερώς πριν την έναρξη της θεραπείας για την ποσότητα της ιμικουϊμόδης, που πρέπει να εφαρμόζουν, αλλά και για τυχόν προσαρμογή της δόσης κατά την διάρκεια της θεραπείας. Ενδεικτικά, σε ένα ασθενή με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα μέγιστης διαμέτρου 1cm προτείνουμε να εφαρμόζει το 1/3 από την ποσότητα μιας εμπορικά διαθέσιμης συσκευασίας ("φακελάκι") κρέμας ιμικουϊμόδης 5% (περίπου 4 mg ιμικουϊμόδης σε περίπου 80mg κρέμας από τα 12,5 mg δραστικής ουσίας σε περίπου 250 mg βάσης της συσκευασίας). Για νεοπλάσματα μέχρι 2cm η προτεινόμενη ημερήσια δόση είναι το 1/2 της εμπορικής μονάδας συσκευασίας και ένα ολόκληρο φακελάκι καθημερινά για νεοπλάσματα 2 - 3cm σε μέγιστη διάμετρο. Η θεραπεία μεγαλύτερων νεοπλασμάτων απαιτεί συνήθως ιδιαίτερους χειρισμούς με εξατομικευμένη προσέγγιση κάθε περίπτω-

σης. Επιπλέον, όταν ο ιατρός αποφασίσει να εισαγάγει την μέθοδο στο ιατρείο είναι σκόπιμο στους πρώτους ασθενείς να είναι διαθέσιμος, τουλάχιστον τηλεφωνικά, ενώ ιδιαίτερα κατά την περίοδο μετά την κρυοχειρουργική να επιδιώξει να βλέπει τους ασθενείς σε τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. εβδομαδιαία) ώστε να τους ενθαρρύνει στην συνέχιση της θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται η συμμόρφωση στη θεραπεία ενώ και ο Δερματολόγος αποκτά άμεση εικόνα των σταδίων της θεραπείας.

**Αντιμετώπιση των παρενεργειών.** Το επίπεδο συμμόρφωσης των ασθενών στις οδηγίες του θεράποντος ιατρού είναι σημαντική παράμετρος για την επιτυχία της θεραπείας, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος ατελούς ανταπόκρισης του νεοπλάσματος σε περίπτωση παράλειψης για διάφορους λόγους, της καθημερινής εφαρμογής ιμικουϊμόδης (π.χ. έλλειψη κατανόησης ή συμμόρφωσης στις οδηγίες), ιδίως τις τελευταίες 1-2 ημέρες πριν από την κρυοχειρουργική. Στην πράξη ένα σημαντικό «κλειδί» της επιτυχίας της ανοσοκρυοχειρουργικής είναι η δημιουργία σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ ασθενούς και ιατρού που βελτιστοποιεί τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Απαιτείται διεξοδική συζήτηση και περιγραφή της θεραπείας και των παρενεργειών της πριν την έναρξη της θεραπείας (με την αξιοποίηση κατάλληλου εποπτικού υλικού). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής θα πρέπει να διαβεβαιώνεται για την προσωρινή φύση τυχόν ενοχλήσεων και παρενεργειών και την προοπτική αισιού αποτελέσματος και ο ιατρός να είναι στη διάθεσή του για οποιαδήποτε πληροφορία.<sup>4</sup>

Παράλληλα με τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις στην περιοχή του όγκου μπορεί να παρατηρηθούν ήπια συστηματικά συμπτώματα, όπως χαμηλή πυρετική κίνηση, ανορεξία ή κόπωση κυρίως σε ασθενείς με μεγάλες βλάβες και ειδικότερα την εβδομάδα μετά την κρυοχειρουργική. Οι εκδηλώσεις αυτές υποχωρούν σταδιακά στην πορεία της θεραπείας. Γενικά δε χρειάζεται να χορηγηθεί αντιβιοτική ή αντιική θεραπεία.

## Η ΑΝΟΣΟΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Η ανοσοκρυοχειρουργική είναι μια σχετικά πρόσφατη προσθήκη στη θεραπευτική φαρέτρα του καρκίνου του δέρματος και το φάσμα των ενδείξεών της

βρίσκεται υπό εκτίμηση. Η μέθοδος έχει εφαρμοστεί κυρίως στη θεραπεία δερματικών νεοπλασμάτων προερχόμενων από κερατινοκύτταρα, με τη μεγαλύτερη εμπειρία μέχρι στιγμής στη θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος, όπου έχει εφαρμοστεί τόσο ως κύρια θεραπευτική όσο και ως παρηγορητική αγωγή. Στα κεφάλαια που ακολουθούν γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση των ενδείξεων της ανοσοκρυοχειρουργικής στην αντιμετώπιση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος, καθώς και οι ιδιαιτερότητες της θεραπείας σε συγκεκριμένες ανατομικές εντοπίσεις.

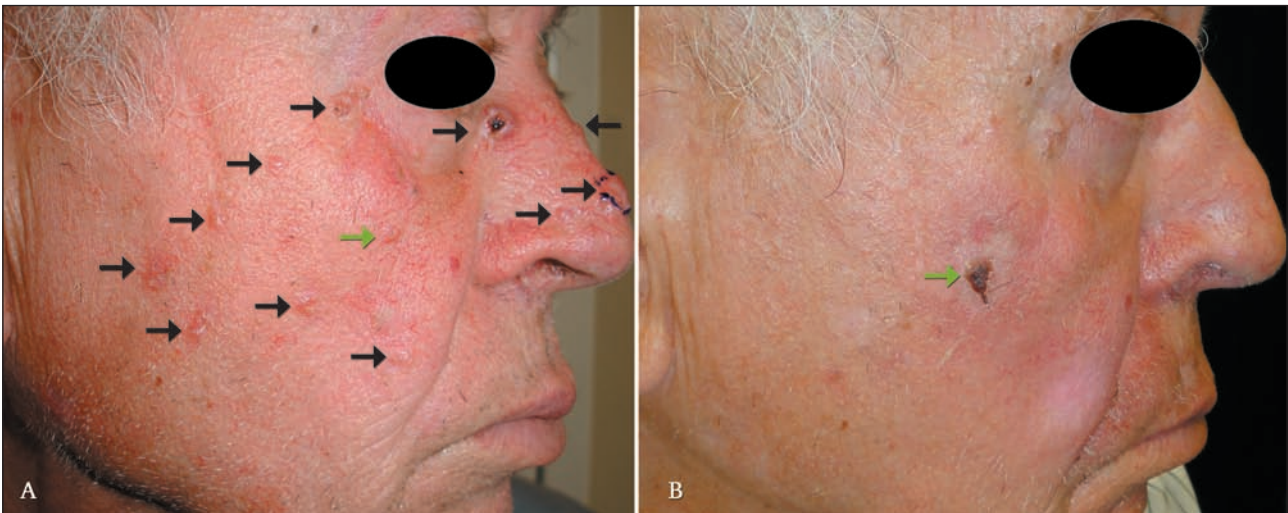
## Ενδείξεις της ανοσοκρυοχειρουργικής

**Τοπικά περιορισμένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.** Σήμερα η μεγαλύτερη εμπειρία στην χρήση της ανοσοκρυοχειρουργικής αφορά στη θεραπεία του τοπικά περιορισμένου βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC), δηλαδή νεοπλασμάτων που είναι προσβάσιμα στις συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η πλήρης ανταπόκριση του όγκου μετά από έναν κύκλο ανοσοκρυοχειρουργικής ανέρχεται στο 97,5% μη επιλεγμένων BCC (ανεξάρτητα εντόπισης και του εάν πρόκειται για πρωτοπαθή νεοπλάσματα ή υποτροπές) με μέγιστη μακροσκοπική διάμετρο  $\leq 2$ cm, τα οποία αποτελούν και τη συντριπτική πλειοψηφία (80-90%) όλων των BCC που προσέρχονται για θεραπεία (Εικόνα 1).<sup>7</sup> Η θεραπεία χορηγείται όπως περιγράφηκε λεπτομερώς σε προηγούμενη παράγραφο σε κύκλους 5 εβδομάδων ιμικουϊμόδης και με 'δραστικό' χρόνο ψύξης κατά την μοναδική συνεδρία κρυοχειρουργικής 15-20sec. Η παρακολούθηση του ασθενούς προγραμματίζεται σε 1, 3 και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (=τέλος της τοπικής εφαρμογής ιμικουϊμόδης), στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια και ακολούθως μία φορά τον χρόνο. Από πλευράς αποτελεσματικότητας (ποσοστά κλινικής ίασης του νεοπλάσματος), με βάση τα δεδομένα προοπτικής μελέτης ένας κύκλος ανοσοκρυοχειρουργικής είναι ισοδύναμος με συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Στις λίγες περιπτώσεις ατελούς (μερικής) ανταπόκρισης, η επανάληψη του κύκλου ανοσοκρυοχειρουργικής (που ισοδυναμεί με συμπληρωματική χειρουργική αφαίρεση μετά την ιστολογική πιστοποίηση μη-ελεύθερων ορίων εκτομής) οδηγεί σε κάθαρση του όγκου σε πρακτικά όλες σχεδόν τις περιπτώσεις (>99%) πρωτοπαθών και υποτροπιαζόντων βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων με διάμετρο  $\leq 2$ cm. Επιπλέον 97% των όγκων με αποτέλεσμα θεραπείας 'κλινική κάθαρση' δεν εμφανίζουν υποτροπή 5 χρόνια μετά τη θεραπεία, μια

αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με την αντίστοιχη μιας συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης (5-10% σύμφωνα με διάφορες σειρές στη βιβλιογραφία).<sup>2</sup> Η αποτελεσματικότητα της ανοσοκρυοχειρουργικής είναι και σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη της μονοθεραπείας με ιμικουϊμόδη (<65% ανταπόκριση) ή κρυοχειρουργική με "δραστικό" χρόνο ψύξης <20sec (<50% ανταπόκριση με βάση τη γενική εμπειρία). Αξίζει να σημειωθεί ότι βασικές ενδείξεις της χειρουργικής κατά Mohs, όπως υποτροπιάζοντες όγκοι με ασαφή κλινικά όρια ή όγκοι εντοπιζόμενοι σε περιοχές υψηλού κινδύνου για υποτροπή μετά από χειρουργείο, δεν αποτελούν περιορισμούς για την εφαρμογή της ανοσοκρυοχειρουργικής.

**Πολλαπλά τοπικά περιορισμένα βασικοκυτταρικά καρκινώματα.** Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή πολλαπλών τοπικά περιορισμένων όγκων σε ηλικιωμένους ασθενείς με ιστορικό εκτεταμένης έκθεσης σε καρκινογόνους και/ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (π.χ. UV ακτινοβολία, αρσενικό, ιονίζουσα ακτινοβολία, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, κ.α.). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς προσέρχονται με πολλαπλές, σχεδόν συρρέουσες βλάβες που καλύπτουν μεγάλες επιφάνειες του δέρματος στο πρόσωπο και απαρτίζουν χειρουργικά πεδία με διάμετρο αρκετών εκατοστών που συχνά γειτνιάζουν με ή συμπεριλαμβάνουν και σημαντικές λειτουργικές δομές (π.χ. βλέφαρα). Σε πολλές περιπτώσεις οι πολλαπλοί, υποτροπιάζοντες όγκοι αποτελούν πραγματική πρόκληση για την χειρουργική και την ακτινοθεραπεία. Η ανοσοκρυοχειρουργική, είναι μία μέθοδος που μεγιστοποιεί τη διατήρηση των φυσιολογικών ιστών χωρίς επιπλέον να τροποποιεί ή τραυματίζει ανατομικο-λειτουργικές συνάψεις, και για αυτό μία ιδανική επιλογή για ασθενείς με ταυτόχρονες πολλαπλές βλάβες (Εικόνα 2) αλλά και για εκείνους με πολλαπλούς μετάχρονους όγκους καθώς προφυλάσσει τους ασθενείς από πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις ή την ακτινοθεραπεία, που συχνά καταλήγουν σε σημαντικές λειτουργικές εκπτώσεις. Τέλος αξίζει να γίνει ειδική αναφορά στο σύνδρομο Gorlin-Golz. Παρ' ότι δεν είχαμε την ευκαιρία να αντιμετωπίσουμε ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο, έχουμε με βάση τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ιμικουϊμόδης<sup>26</sup> και της κρυοχειρουργικής<sup>27</sup> ξεχωριστά την πεποίθηση ότι η ανοσοκρυοχειρουργική πρέπει να είναι αποτελεσματική και στη θεραπεία των νεοπλασμάτων και στο εν λόγω σύνδρομο.

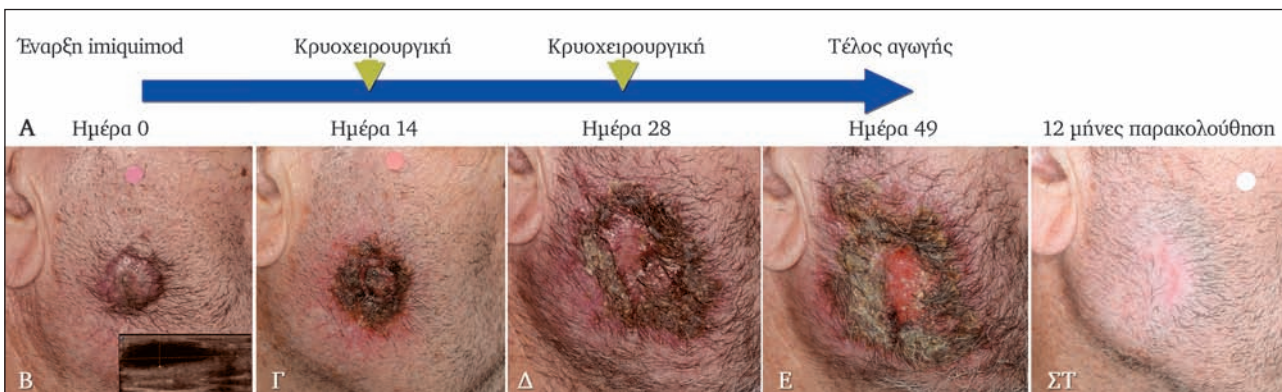
**Τοπικά εκτεταμένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.** Η αποτελεσματικότητα ενός τυπικού κύκλου ανοσο-



**Εικόνα 2** – Ασθενής (άρρεν) με πολλαπλά, μη-συνδρομικά, βασικοκυτταρικά καρκινώματα. **A.** Πριν την έναρξη της θεραπείας 12 κλινικά-μακρομορφολογικά αναγνωρίσιμοι όγκοι στην δεξιά πλευρά του προσώπου και τη μύτη (βέλη). Τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα αντιμετωπίστηκαν με συμβατικούς, χρονικά επικαλυπτόμενους κύκλους ανοσοκρυστοχειρουργικής 5 εβδομάδων σε ομάδες 2-3 όγκων την φορά. **B.** 42 μήνες μετά, μία υποτροπή (πράσινο βέλος) πριν την επανέναρξη θεραπείας με ένα κύκλο ανοσοκρυστοχειρουργικής.

κρυστοχειρουργικής διάρκειας 5 εβδομάδων σε τοπικά εκτεταμένο BCC, δηλαδή νεοπλασμάτων με σχετικά μεγάλες διαστάσεις (συνήθως με διάμετρο  $>2$  cm) σε εντοπίσεις γενικά προσβάσιμες σε συμβατική θεραπεία, αλλά με αυξημένο κίνδυνο κατάλοιπων, μειώνεται καθώς αυξάνεται το μέγεθος του όγκου. Το ποσοστό ίασης με ένα τυπικό κύκλο κατέρχεται στο 75% για όγκους μέγιστης διαμέτρου 3-5cm (μη δημοσιευμένα δεδομένα). Η αντιμετώπιση αυτών των νεοπλασμάτων βασίζεται στην επανάληψη του θεραπευτικού σχήματος με κρυστοχειρουργική στον μέγιστο δραστικό χρόνο ψύξης ( $2 \times 20$ sec) (Εικόνα 3). Επιπλέον στα μεγαλύτερα νεοπλάσματα η κρυστοχειρουργική εφαρμόζεται τμηματικά σε ελαφρά επικαλυπτόμενα πεδία θεραπείας 1-2 cm<sup>2</sup> έκαστο, που καλύπτουν την επιφάνεια θεραπείας στην ίδια συνεδρία. Το αποτέλεσμα της θεραπείας επαναξιολογείται 1 μήνα μετά το τέλος της ανοσοκρυστοχειρουργικής και σε περίπτωση υπολειμματικής νόσου διενεργούνται διαγνωστικές βιοψίες και εάν κριθεί απαραίτητο επαναλαμβάνεται η θεραπεία. Επί του παρόντος αξιολογούνται θεραπευτικά πρωτόκολλα για μεγαλύτερα, τοπικά εκτεταμένα BCC με την εφαρμογή θεραπευτικών στρατηγικών, όπως η παρατεταμένη εφαρμογή της ιμικουϊμόδης (πέραν των 5 εβδομάδων) με επαναλαμβανόμενες συνεδρίες κρυστοχειρουργικής καθώς και η διεύρυνση του σχήματος, με προσθήκη πχ. ενδοβλαβτικής έγχυσης του αντι-VEGF μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab.<sup>19,28</sup>

**Παρηγορητική θεραπεία σε τοπικά προχωρημένα νεοπλάσματα.** Υπάρχουν κάποιοι ασθενείς με BCC στους οποίους η παρηγορητική θεραπεία του όγκου είναι μια πιο ρεαλιστική προσέγγιση σε σχέση με την ίαση. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς εφόσον προσέλθουν εγκαίρως, ιδιαίτερα σε παραμελημένα περιστατικά αναπτύσσονται επιθετικά BCC στα οποία, για ένα συνδυασμό από αίτια, μία δραστική θεραπευτική προσέγγιση δεν είναι εφικτή. Επιπρόσθετα σε κάποιες άλλες περιπτώσεις η συμβατική θεραπεία αποδεικνύεται αναποτελεσματική παρά την εντατική εφαρμογή της. Επιπλέον στα περιστατικά αυτά οι συμβατικές μέθοδοι θεραπείας είναι λιγότερο αποτελεσματικές και για έναν επιπλέον λόγο, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ηλικιωμένα άτομα με σημαντικές συνοσηρότητες, που επιβάλλουν εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Όλοι οι παραπάνω ασθενείς με τοπικά επιθετικά BCC είναι υποψήφιοι για παρηγορητικές παρεμβάσεις, με στόχο κυρίως την προστασία σημαντικών δομών από την ανεξέλεγκτη επέκταση του όγκου (Εικόνα 4). Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις η ανοσοκρυστοχειρουργική προσφέρει μια αποτελεσματική εναλλακτική μέθοδο θεραπείας, η οποία, παρότι κατά κανόνα δεν οδηγεί σε ίαση, μπορεί να μειώσει το συνολικό φορτίο του όγκου, να περιορίσει την ιστική καταστροφή και να προ-



**Εικόνα 3** – Ασθενής (άρρεν) 85 ετών με ένα “τοπικά εκτεταμένο” εξωφυτικό, οζώδες βασικοκυτταρικό καρκίνωμα μέγιστης διαμέτρου 25mm και πάχους περίπου 6mm στη δεξιά παρειά. **Α.** Χρονοδιάγραμμα παρατεταμένου κύκλου ανοσοκρυοχειρουργικής: 7 εβδομάδες καθημερινής (κάθε βράδυ) εφαρμογής ιμικουϊμόδης και δύο συνεδρίες κρυοχειρουργικής. **Β.** Το νεόπλασμα πριν την έναρξη της καθημερινής εφαρμογής κρέμας ιμικουϊμόδης. Ένθετο: υπερηχογραφική εικόνα του νεοπλασματος (S2, Sonoscape, Shenzhen, China). **Γ.** Ημέρα 15 του κύκλου (ημέρα 1ης συνεδρίας κρυοχειρουργικής) μετά 14 ημέρες ημερήσιας εφαρμογής μισού φακελίσκου της εμπορικά διαθέσιμης ιμικουϊμόδης κάθε βράδυ και πριν την κρυοχειρουργική (μέθοδος ψεκασμού με υγρό άζωτο, 2 κύκλοι ψύξης-απόψυξης σε ένα πεδίο, χρόνος ψύξης 20 sec). Μετά την κρυοχειρουργική ο ασθενής συνεχίζει την καθημερινή εφαρμογή ιμικουϊμόδης. **Δ.** Ημέρα 29, μετά 28 καθημερινές εφαρμογές και μία συνεδρία κρυοχειρουργικής, την ημέρα της 2ης συνεδρίας κρυοχειρουργικής. Ο ασθενής συνεχίζει την καθημερινή εφαρμογή ιμικουϊμόδης για 3 ακόμη εβδομάδες. **Ε.** Ημέρα 50, επομένη της ολοκλήρωσης των 7 εβδομάδων κύκλου καθημερινής εφαρμογής ιμικουϊμόδης, με την χαρακτηριστική εφελκίδα (“arbor cutis”). **ΣΤ.** 12 μήνες μετά το τέλος της αγωγής, χωρίς κλινικο-απεικονιστικά ευρήματα υποτροπής και ουλή χαρακτηριστική για επούλωση κατά 2<sup>ο</sup> σκοπό.

στατεύσει σημαντικές ανατομικές δομές διατηρώντας τη λειτουργικότητά τους. Η επικουρική χρήση της ανοσοκρυοχειρουργικής σε φαρμακολογικές θεραπευτικές μεθόδους για προχωρημένα BCC, όπως οι αναστολείς του μονοπατιού του hedgehog (πχ. vismodegib) χρειάζεται περαιτέρω εκτίμηση.

**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ**

Όπως προαναφέρθηκε, η επιτυχία της ανοσοκρυοχειρουργικής εξαρτάται από την κατανόηση και απο-



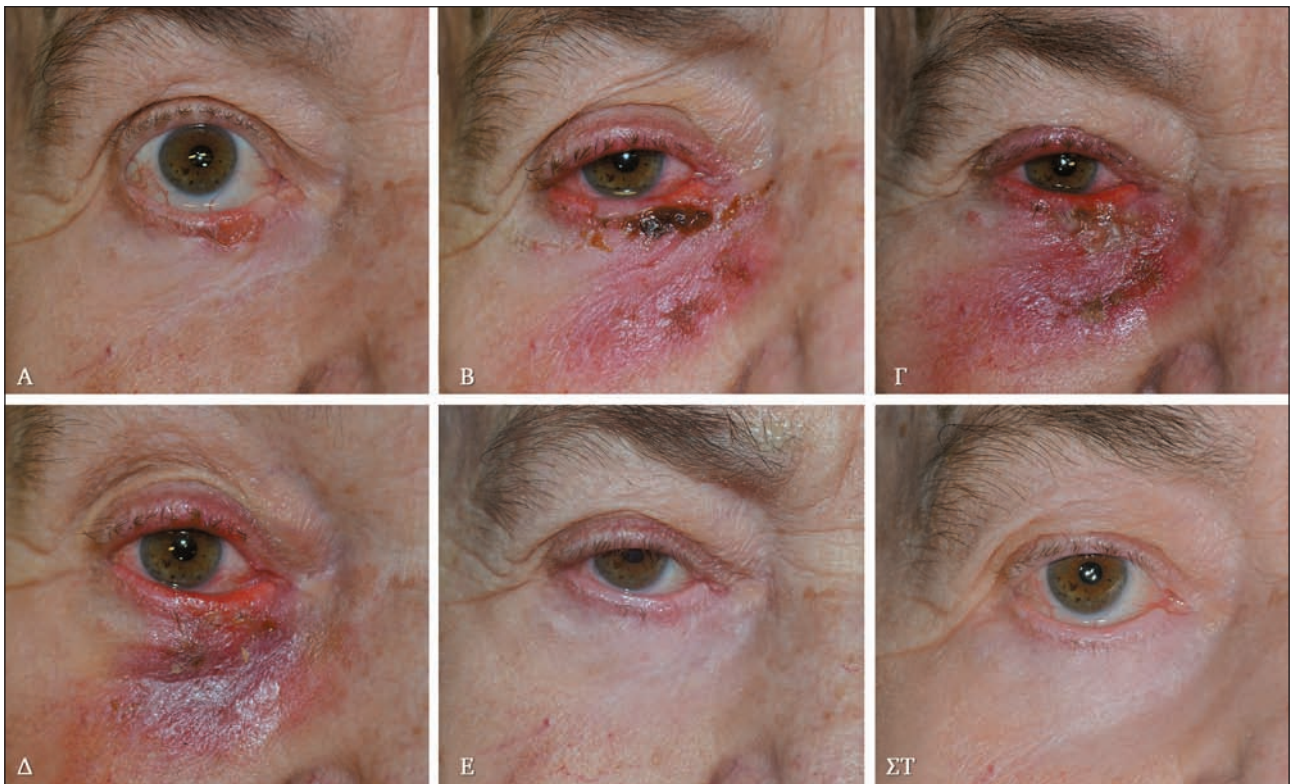
**Εικόνα 4** – Ασθενής (θήλυ) 80 ετών με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (άνοιξη 2007): πολυεστιακή υποτροπή στην περιοχή κρημνού μετά πολλαπλά, επιμέρους ακρωτηριαστικά χειρουργεία. **Α.** Πριν την έναρξη παρηγορητικής θεραπείας με κύκλους ανοσοκρυοχειρουργικής. **Β.** Άνοιξη 2010: 24 μήνες μετά από 4 ανατομικά στοχευμένους κύκλους ανοσοκρυοχειρουργικής με επικέντρωση στο μέτωπο επέκτασης του νεοπλασματος προς τον οφθαλμικό κόγχο: μερική ανταπόκριση με πλήρη μορφολογο-λειτουργική διατήρηση των περιοφθαλμικών δομών. Με περιστασιακή επανάληψη κύκλων ανοσοκρυοχειρουργικής το νεόπλασμα ελέγχθηκε τοπικά μέχρι το 2014, οπότε με προσθήκη vismodegib επιτεύχθη περαιτέρω έλεγχος του όγκου. **Γ.** 90 ετών σήμερα (2017) η ασθενής, 10 χρόνια μετά την έναρξη της παρηγορητικής θεραπείας με ανοσοκρυοχειρουργική ζεί με ένα τοπικά ελεγχόμενο νεόπλασμα.

δοχή εκ μέρους του ασθενούς των οδηγίων εφαρμογής της και από τη συμμόρφωσή του σε αυτές. Η χρήση της ιμικουϊμόδης, πόσο μάλλον της ανοσοκροοχειρουργικής, σε σχετικά «ευαίσθητες» περιοχές, όπως περιοφθαλμικά, το αυτί και η περιστοματική χώρα, αν και αναμένεται να συσχετίζεται με πιο έντονες παρενέργειες, εντούτοις δεν αποτελεί αντένδειξη για την εφαρμογή της. Στις επόμενες παραγράφους περιγράφονται οι δυσκολίες που συναντώνται στη θεραπεία όγκων στις συγκεκριμένες εντοπίσεις καθώς και κάποιοι πρακτικοί κανόνες που καθιστούν εφικτή την εφαρμογή της μεθόδου στις προαναφερθείσες περιοχές.

**Περιοφθαλμική περιοχή και βλέφαρα.** Ο έντονος ερεθισμός των επιπεφυκώτων που ακολουθεί την εφαρμογή ιμικουϊμόδης και κροοχειρουργικής, είναι παροδικός και υποχωρεί σύντομα μετά το τέλος της θεραπείας.<sup>20,21</sup> Η εφαρμογή κατάλληλων κολλυρίων για την προστασία των επιπεφυκώτων μειώνει τον ερεθισμό και βελτιώνει την ανοχή της θεραπείας. Η

κροοχειρουργική διενεργείται με προστασία της επιφάνειας του οφθαλμού κατά περίπτωση. Πριν τη συνεδρία της κροοχειρουργικής γίνεται αναισθησία του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα με τοπική εφαρμογή οφθαλμικών σταγόνων πριλοκαΐνης και στη συνέχεια εφαρμόζεται αντιβιοτική οφθαλμική αλοιφή κατά την επούλωση. Η επιλογή της ανοσοκροοχειρουργικής για την θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος με εντόπιση στα βλέφαρα και περιοφθαλμικά δικαιώνει τόσο τον ασθενή όσο και τον ιατρό λόγω του εξαιρετικού λειτουργικού και αισθητικού αποτελέσματος (Εικόνα 5).

**Αυτιά.** Η θεραπεία νεοπλασμάτων στα αυτιά είναι εξίσου ικανοποιητική με εκείνη στην περιοφθαλμική περιοχή. Η εφαρμογή ενός τυπικού κύκλου ανοσοκροοχειρουργικής διάρκειας 5 εβδομάδων σε βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είναι συνήθως αρκετή για να επιτευχθεί ίαση του όγκου. Σε πιο πολύπλοκες περιπτώσεις, όπως εκτεταμένες υποτροπές, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί εφόσον απαιτείται. Σε



**Εικόνα 5** – Ασθενής (θήλυ) 82 ετών με υποτροπή βασικοκυτταρικού καρκινώματος στο αριστερό κάτω βλέφαρο μετά από χειρουργείο. **Α.** Πριν την έναρξη της θεραπείας με ανοσοκροοχειρουργική. **Β.** Η ασθενής κατά την ημέρα της κροοχειρουργικής (ημέρα 15, 1<sup>ο</sup> κύκλου θεραπείας). **Γ.** Τέλος αγωγής (ημέρα 36 μετά την έναρξη της θεραπείας). **Δ.** Ένα μήνα μετά το τέλος της αγωγής: επιμένει ερυθρότητα στην περιοχή του νεοπλάσματος και ελαφρού βαθμού εκτρόπιο. **Ε.** Τρεις μήνες μετά το τέλος της αγωγής μερική ανταπόκριση με υπόλειμμα όγκου. **ΣΤ.** Πλήρης ανταπόκριση 12 μήνες μετά έναν 2<sup>ο</sup> κύκλο ανοσοκροοχειρουργικής 5 εβδομάδων.

όλες τις περιπτώσεις λαμβάνονται μέτρα για την προστασία του ακουστικού πόρου (π.χ. με βαμβακερό βύσμα), όπως και στην αντίστοιχη εφαρμογή συμβατικής κρυοχειρουργικής στην περιοχή.

**Μύτη.** Η μύτη είναι μια περιοχή όπου η ανοσοκρυοχειρουργική έχει εξαιρετικά αποτελέσματα τόσο θεραπευτικά όσο και αισθητικά<sup>7,29,30</sup> (Εικόνα 6). Συγκεκριμένα, ένα νεόπλασμα στη μύτη, που ανταποκρίθηκε στην ανοσοκρυοχειρουργική επουλώνεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να δικαιώνει τον όρο «Mohs χωρίς νυστέρι»: Εκείνο που τελικά απομένει μετά από έναν επιτυχή κύκλο θεραπείας είναι το «φάντασμα του όγκου», δηλαδή μια αβαθής ουλή με όρια που αντιστοιχούν αδρά στα όρια της περιοχής του χορίου που καταστράφηκε από την επέκταση του νεοπλάσματος. Η επούλωση είναι συνήθως άριστη, ακόμα και σε μεγάλους, πολλαπλούς-συρρέοντες ή υποτροπιάζοντες όγκους και με γενικά ελάχιστη ουλοποίηση. Μερικές φορές, και όταν η βλάβη επεκτείνεται στην είσοδο των ρωθώνων, μπορεί να παρατηρηθεί πιο έντονη ουλοποίηση, η οποία βελτιώνεται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου.

**Περιστοματική χώρα.** Όπως και στην περίπτωση της ακτινικής χειλίτιδας,<sup>31,32</sup> η δυσκολία στη θεραπεία βλαβών πέριξ της στοματικής κοιλότητας έγκειται στην αναπόφευκτη εμπλοκή των χειλέων κατά τη διάρκεια της έντονης φλεγμονώδους απάντησης των ημιβλεννογόνων στην ανοσοκρυοχειρουργική. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς έχουν ταυτόχρονη ακτινική βλάβη και/ή ακτινική χειλίτιδα, η οποία 'αποκαλύπτεται' κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οδηγώντας σε εκτεταμένες και επώδυνες φλεγμονώδεις περιοχές. Η εν λόγω αντίδραση είναι πιο έντονη σε βλάβες του άνω χείλους, πιθανώς λόγω διαφορών στην λεμφική παροχέτευση ή το πάχος του επιθηλίου. Εντούτοις το προσωρινό «φορτίο» της ανοσοκρυοχειρουργικής αντισταθμίζεται από το μό-

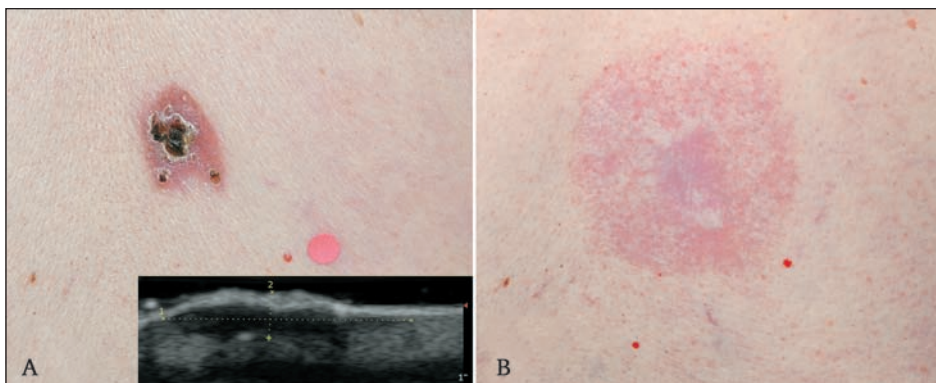


**Εικόνα 6** – Ασθενής (άρρεν) με εκτεταμένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα στη ράχη της ρίνας. **A.** Πριν την έναρξη θεραπείας με “παρατεταμένο” κύκλο ανοσοκρυοχειρουργικής (7 εβδομάδες καθημερινής εφαρμογής ιμικουϊμόδης και δύο συνεδρίες κρυοχειρουργικής, 15η και 29η ημέρα του κύκλου). **B.** Σταθερή, πλήρης ανταπόκριση 90 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας: λειτουργικά-αισθητικά εξαιρετικό αποτέλεσμα. Στο δεξιό πλάγιο της ρίνας (αστερίσκος) υπερπλασία σμηγματογόνου αδένα συμβατή με το συνυπάρχον ρινόφυμα.

νιμο λειτουργικό μειονέκτημα μιας εκτεταμένης χειρουργικής εξαίρεσης στην περιοχή.

**Κορμός και άκρα.** Βασικοκυτταρικά καρκινώματα με εντόπιση στα άκρα και τον κορμό, συμπεριλαμβανομένου του λαιμού-αυχένα, ανταποκρίνονται στην ανοσοκρυοχειρουργική παρόμοια με τα αντίστοιχα νεοπλάσματα του προσώπου. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για επιπολής εξαπλούμενα νεοπλάσματα με συγκριτικά μεγάλες διαστάσεις. Συχνά η αποθεραπεία τους συνοδεύεται, στα πλαίσια επούλωσης κατά δεύτερο σκοπό, από τον σχηματισμό μιας επιφανειακής, υπόχρωμης και μερικά υπερτροφικής ουλής, που σταδιακά βελτιώνεται σημαντικά με τον χρόνο παρακολούθησης (Εικόνα 7).

**Εικόνα 7** – Ασθενής (θήλυ) με οζώδες, σε υπέδαφος επιπολής επεκτεινόμενου, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος του κορμού (ράχη). **A.** Πριν την έναρξη της θεραπείας. Ένθετο: Ενδεικτική υπερηχογραφική εικόνα διηθητικής περιοχής του νεοπλάσματος (S2, Sonoscape, Shenzhen, China). **B.** 18 μήνες μετά από ένα κύκλο ανοσοκρυοχειρουργικής 5 εβδομάδων.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ανοσοκρυσχειρουργική είναι μια ευέλικτη, αποτελεσματική και οικονομική πρόταση για την ελάχιστη επεμβατική αντιμετώπιση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος. Η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται σημαντικά από το μέγεθος, όχι όμως και από την ανατομική εντόπιση του όγκου. Η τελευταία επηρεάζει σημαντικά τον βαθμό επιβάρυνσης των ασθενών κατά την θεραπεία. Ο εξοπλισμός που απαιτείται περιορίζεται στον στοιχειωδώς απαραίτητο για την εφαρμογή απλής κρυσχειρουργικής σε οποιοδήποτε εξωτερικό ιατρείο, είτε νοσοκομείου είτε ιδιωτικό.<sup>22</sup> Ο κυριότερος περιοριστικός παράγοντας για την επιτυχή εφαρμογή της ανοσοκρυσχειρουργικής είναι η συμμόρφωση του ασθενούς, που ωστόσο εξασφαλίζεται με την σωστή ενημέρωση και την οικοδόμηση σχέσης εμπιστοσύνης με το Δερματολόγο. Συμπερασματικά, και παρόλο που δεν έχει ενσωματωθεί στις διεθνείς οδηγίες για τη θεραπεία του BCC, η ανοσοκρυσχειρουργική μπορεί με ασφάλεια να προσφερθεί όχι μόνο στους περισσότερους ασθενείς με σχετική αντένδειξη στην χειρουργική αλλά κυρίως εναλλακτικά αντί της χειρουργικής ως πρώτη θεραπεία για την πλειονότητα των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων που έχουν ένδειξη θεραπείας την 'χειρουργική'. Σε πολλές περιπτώσεις είναι τελικά ο ενημερωμένος ασθενής, που ανάμεσα σε δύο το ίδιο αποτελεσματικές μεθόδους θεραπείας θα επιλέξει - για διάφορους λόγους και από τη δική του σκοπιά - την προτιμότερη για την περίπτωση του.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
- Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Basal cell skin cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):574-97.
- Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008; 159(1):35-48.
- Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):96-105.
- Griffin LL, Ali FR, Lear JT. Non-melanoma skin cancer. *Clin Med (Lond).* 2016; 16(1):62-5.
- Bassukas ID, Gamvroulia C, Zioga A, Nomikos K, Fotika C. Cryosurgery during topical imiquimod: A successful combination modality for lentigo maligna. *Int J Dermatol.* 2008; 47(5):519-21.
- Gaitanis G, Bassukas ID. Immunocryosurgery for non-superficial basal cell carcinoma: A prospective, open-label phase III study for tumours  $\leq 2$  cm in diameter. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(1):38-44.
- Bassukas ID, Gaitanis G. Combination of cryosurgery and topical imiquimod: Does timing matter for successful immunocryosurgery? *Cryobiology.* 2009;59(1).
- Schön MP, Schön M. TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy. *Oncogene.* 2008;27(2):190-99.
- Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E, et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1205-1209.
- Kaporis HG, Guttman-Yassky E, Lowes M, et al. Human basal cell carcinoma is associated with Foxp3+ T cells in a Th2 dominant microenvironment. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(10):2391-98.
- Saadeh D, Kurban M, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cell role in cutaneous malignancies. *J Dermatol Sci.* 2016; 83(1):3-9.
- Lee J, Shin J, Park J, Song S, Choi G. Combined treatment with intratumoral injection of dendritic cells and topical application of imiquimod for murine melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(5):541-9
- Urosevic M, Dummer R, Conrad C, et al. Disease-independent skin recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells following imiquimod treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1143-53.
- Wolf IH, Kodama K, Cerroni L, Kerl H. Nature of inflammatory infiltrate in superficial cutaneous malignancies during topical imiquimod treatment. *Am J Dermatopathol.* 2007 Jun;29(3):237-41.
- Udagawa M, Kudo-Saito C, Hasegawa G, et al. Enhancement of immunologic tumor regression by intratumoral administration of dendritic cells in combination with cryoablative tumor pretreatment and Bacillus Calmette-Guerin cell wall skeleton stimulation. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(24):7465-75.
- Machlenkin A, Goldberger O, Tirosh B et al. Combined dendritic cell cryotherapy of tumor induces systemic antimetastatic immunity. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(13): 4955-61.
- Gaitanis G, Alexopoulos EC, Bassukas ID. Cryosurgery is more effective in the treatment of primary, non-superficial basal cell carcinomas when applied during and not prior to a five week imiquimod course: A randomized, prospective, open-label study. *Eur J Dermatology.* 2011; 21(6): 952-58.
- Gaitanis G, Bassukas ID. Intralesional bevacizumab as in-add adjuvant to immunocryosurgery for locally advanced basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014; 28(8):1117-21
- Gaitanis G, Kalogeropoulos C, Bassukas ID. Imiquimod can be combined with cryosurgery (immunocryosurgery) for locally advanced periocular basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(6):890-2.
- Gaitanis G, Kalogeropoulos CD, Bassukas ID. Cryosurgery

- during Imiquimod (Immunocryosurgery) for Periocular Basal Cell Carcinomas: An efficacious minimally invasive treatment alternative. *Dermatology*. 232(1):17-21.
22. Nakuni M, Bassukas ID. Office-based treatment of basal cell carcinoma with immunocryosurgery: feasibility and efficacy. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2013; 22(2):35-38.
  23. Messingham MJ, Arpey CJ. Update on the use of antibiotics in cutaneous surgery. *Dermatol Surg*. 2005; 31:1068-78.
  24. Metelitsa AI, Alster TS. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: A review. *Dermatologic Surg*. 2010;36(3):299-306.
  25. Costa IMC, Damasceno PS, Costa MC, Gomes KGP. Review in peeling complications. *J Cosmet Dermatol*. 2017; 16(3):319-26.
  26. van der Geer S, Ostertag JU, Krekels GA. Treatment of basal cell carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(3):308-13.
  27. Mitropoulos P, Norman R. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome): updated review of minimally invasive treatments. *Cutis*. 2008;81(1):53-60.
  28. Gaitanis G, Tronnier M, Zioga A, Spyridonos P, Bassukas ID. A neglected basal cell carcinoma in a young patient : successful treatment with immunocryosurgery. *Int J Adv Med*. 2015;2(4):406-10.
  29. Gaitanis G, Nomikos K, Vlachos C, Bassukas ID. Immunocryosurgery for patients with therapeutically challenging basal cell carcinomas: Report of two representative cases. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(1):70-71.
  30. Gaitanis G, Nomikos K, Vava E, Alexopoulos EC, Bassukas ID. Immunocryosurgery for basal cell carcinoma: Results of a pilot, prospective, open-label study of cryosurgery during continued imiquimod application. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23(12):1427-31.
  31. Spyridonos P, Gaitanis G, Bassukas ID, Tzaphlidou M. Evaluation of vermilion border descriptors and relevance vector machines discrimination model for making probabilistic predictions of solar cheilosis on digital lip photographs. *Comput Biol Med*. 2015;63:11-18.
  32. Spyridonos P, Gaitanis G, Tzaphlidou M, Bassukas ID. Spatial fuzzy c-means algorithm with adaptive fuzzy exponent selection for robust vermilion border detection in healthy and diseased lower lips. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;114(3):291-301.

---

**Αλληλογραφία: Γ. Γαϊτάνης**

Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων  
Email: ggaitan@cc.uoi.gr

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Εμβρυολογία-Ανατομία του Δέρματος/Φυσιολογία του Δέρματος/Κλινική Εξέταση του Δέρματος

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ιογενείς Νόσοι/Βακτηριακές Νόσοι/Μυκητιασικές Λοιμώξεις/Νόσοι από Πρωτόζωα και Παράσιτα/Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Φωτοδερματοπάθειες/Μεταβολικές Νόσοι/Φαρμακευτικές Αντιδράσεις/Διαταραχές Μελάγχρωσης

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ - ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αλλεργικές Νόσοι/Δερματίτιδα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Βλατιδολεπιδώδεις Νόσοι/Οζώδες Ερύθημα/Κοκκιοματώδεις και Νεκροβιωτικές Δερματικές Νόσοι/Κνησμός και Κνήφη

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΝΟΣΟΙ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

Νόσοι Τριχών/Νόσοι Τριχικού Θυλάκου/Νόσοι Τριχοσημηματογόνων Αδένων/Νόσοι Εκκρινών Αδένων/Νόσοι Αποκρινών Αδένων/Νόσοι Ονύχων

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ-ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

Νόσοι Αγγείων - Κοηλαγόνου/Αυτοάνοσες Πομφολυγώδεις Νόσοι/Αγγειίτιδες/Ουδετεροφιλικές Δερματοπάθειες

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΩΝ

Φλεβικά Έληκ/Αγγειακοί Όγκοι

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ - ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ

Μελανοκυτταρικοί Όγκοι/Επιδερμικοί Όγκοι/Μαστοκυτταρώσεις/Διαταραχές Ιστιοκυττάρων και Μακροφάγων/Δερματικά Λεμφώματα και Λευχαιμία

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Νευροϊνωμάτωση/Οζώδης Σκλήρυνση/Ιχθυάσις/Μελαγχρωματική Ξηροδερμία/Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση/Ελαστικό Ψευδοξάνθωμα/Νόσος Darier/Πέμφιγα Hailey-Hailey

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Λευκοπλάκια/Νοσήματα Γλώσσας/Αφθώδης Στοματίτις/Κακοήθη Νεοπλασμάτα Στόματος/Εκδηλώσεις Συστηματικών Νόσων στο Στόμα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Δερματοπάθειες της Εγκυμοσύνης/Δερματικά Εξανθήματα Παιδικής Ηλικίας/Γηριατρική Δερματολογία

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13: ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Παρασιτικές Ψευδαισθήσεις/Προκλητές Δερματοπάθειες/Αφροδισιοφοβία

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δερματοσκόπηση/Βιοψία/Τοπική και Στελεχιαία Αναισθησία/Ηλεκτροχειρουργική/Κρυοχειρουργική/Φωτοθεραπεία/-Μικρογραφική Χειρουργική Mohs/Έκδοχα

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15: ΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Lasers/Δερματικά Εμφυτεύματα/Βοτουλινική Τοξίνη/Χημική Απολέπιση/Λιποαναρρόφηση/Μεσοθεραπεία

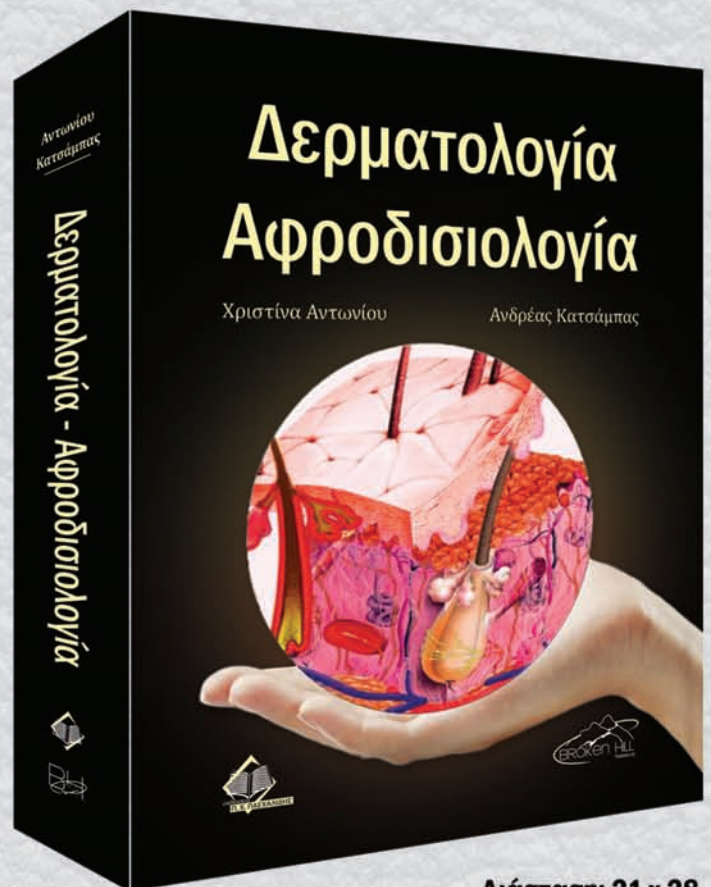
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16: ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τοπική Θεραπεία/Συστηματική Θεραπεία

# Δερματολογία Αφροδισιολογία

Χριστίνα Αντωνίου

Ανδρέας Κατσάμπας



Διάσταση: 21 x 28

Σελίδες: 1032

ISBN: 978-9963-716-48-7

Τιμή: €250

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες  
Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αμπελόκηποι, τ.κ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012

Fax.: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr, site: www.inbooks.gr



εκδόσεις

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

# Η δέση της ακτινοθεραπείας στο βασικοκυτταρικό και πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος

Τσέκερης Π.Γ. | Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

## Περίληψη

Η ακτινοθεραπεία κατέχει σημαντικό ρόλο στην θεραπεία ασθενών με βασικοκυτταρικό ή πλακώδες καρκίνωμα δέρματος. Είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί σαν ριζική ή συμπληρωματική (μετεχειρητική) ακτινοθεραπεία. Η επιλογή των ασθενών, στους οποίους πρόκειται να εφαρμοσθεί ακτινοθεραπεία, γίνεται κατόπιν εκτίμησης από ειδικούς διαφόρων ειδικοτήτων ενασχολούμενων με τον καρκίνο του δέρματος και βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων. Με την εφαρμογή ριζικής ακτινοθεραπείας, επιτυγχάνεται ένα αποδεκτό κοσμητικό αποτέλεσμα. Ο στόχος της εφαρμογής ακτινοθεραπείας μετεχειρητικά, είναι να μειώσει τον κίνδυνο τοπικοπεριοχικής υποτροπής σε ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου, όπως π.χ. επί διηθημένων χειρουργικών ορίων. Ένα ευρύ φάσμα συνολικών και ημερήσιων δόσεων ακτινοβόλησης, καθώς επίσης και διαφορετικών τεχνικών ακτινοβόλησης, έχουν εφαρμοσθεί σε ασθενείς με πλακώδες και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος, με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα, είτε εφαρμόστηκαν με σκοπό την ριζική θεραπεία ή μετεχειρητικά. Ακτινοβόληση με δέσμες ηλεκτρονίων και φωτονίων, αλλιά και υψηλού ρυθμού δόσης βραχυθεραπεία, έχουν εφαρμοσθεί. Η χορήγηση χημειοθεραπείας με ή χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας, σε αυτούς τους ασθενείς, αποτελεί πεδίο έρευνας.

## *Radiotherapy in Treatment of Cutaneous Basal and Squamous Cell Carcinomas*

*Tsekeris P.G.*

## Summary

Radiotherapy plays an integral role in the treatment of cutaneous basal and squamous cell carcinomas and can be used in the definitive or adjuvant setting. Patient selection for radiation therapy is important and best done in the setting of multidisciplinary care. Definitive radiation therapy provides an optimal cosmetic result. The goal of adjuvant radiotherapy is to minimize the risk of locoregional recurrence, postoperatively, for patients with high risk factors (e.g. positive surgical margins). A wide range of radiation doses, daily fraction schedules, and radiation techniques have been shown to be effective for basal and squamous skin cancers for both definitive and adjuvant treatment. Superficial x-rays and electrons, or photons and HDR brachytherapy have been used. The use of chemotherapy with or without concurrent radiotherapy is under investigation.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Καρκίνος δέρματος, ριζική ακτινοθεραπεία, μετεχειρητική ακτινοθεραπεία

**KEY WORDS** • Cutaneous carcinomas, definitive radiotherapy, adjuvant radiotherapy

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος είτε πρόκειται για βασικοκυτταρικό είτε εκ πλακωδών κυττάρων. Η ακτινοθεραπεία είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί σαν ριζική θεραπεία ή σαν συμπληρωματική, μετά από χειρουργική επέμβαση. Η απόφαση για τον σκοπό εφαρμογής της λαμβάνεται κατόπιν συνεκτίμησης πολλών παραγόντων και από ομάδα ειδικών ενασχολούμενων με τον καρκίνο του δέρματος.

## ΡΙΖΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το κύριο πλεονέκτημα από την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας, σαν ριζικής θεραπείας, σχετίζεται με το γεγονός ότι συγκριτικά με την χειρουργική επέμβαση είναι δυνατόν να επιφέρει καλύτερο κοσμικό αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου, βλάβες σε ευαίσθητες κοσμικά περιοχές (βλέφαρα, δέρμα ρινός, περιοχές του προσώπου, περύγιο του ωτός), συχνά αντιμετωπίζονται καλύτερα με ακτινοθεραπεία. Παράλληλα, με την ακτινοθεραπεία είναι εφικτή η διατήρηση της λειτουργίας του οργάνου π.χ. βλεφάρου, ρινός, ωτός, ανατομικές δηλαδή περιοχές, στις οποίες η εφαρμογή της χειρουργικής θα μπορούσε να προκαλέσει δυσλειτουργία.

Μεγάλος είναι ο αριθμός των αναδρομικών μελετών, στις οποίες εκτιμάται ο ρόλος της εφαρμογής ριζικής ακτινοθεραπείας σε επιθηλιακά καρκινώματα του δέρματος και έχουν δημοσιευθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Τα αποτελέσματα, σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο της νόσου, είναι γενικά εξαιρετικά.<sup>1-3</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, η σωστή απόφαση, όσο αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του δέρματος, απαιτεί την στενή συνεργασία του δερματολόγου και του ακτινοθεραπευτή ογκολόγου.

Δεδομένου ότι ο απαιτούμενος χρόνος για την ολοκλήρωση της εφαρμογής εξωτερικής κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας είναι μακρύς, η καθημερινή προσέλευση των ασθενών για θεραπεία και για χρονικό διάστημα κάποιων εβδομάδων, σε συνδυασμό και με την προχωρημένη κατά τεκμήριο ηλικία τους, αποτελούν παράγοντες προς εκτίμηση. Ως εκ τούτου, για την απόφαση εφαρμογής της βέλτιστης θεραπείας, συνυπολογίζονται ο χρόνος, το κοσμικό και λειτουργικό αποτέλεσμα, αλλά και το κόστος εφαρμογής τους.

Σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, η ακτινοθεραπεία αποτελεί την ασφαλέστερη θεραπευτική προσέγγιση, συγκριτικά με την χειρουργική, κατά την οποία απαιτείται η διακοπή της λήψης αντιπηκτικών.

Άλλοι παράγοντες με βαρύνοντα ρόλο, όσον αφορά την θεραπευτική επιλογή, αποτελούν η ηλικία του ασθενούς, η προτίμησή του, αλλά και η διαθεσιμότητα ή όχι της θεραπείας.<sup>4</sup> Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες, στην Ογκολογική Κλινική Πρακτική (NCCN Guidelines), προτείνεται η εφαρμογή ριζικής ακτινοθεραπείας σε μη χειρουργήσιμους ασθενείς. Επίσης, σημειώνεται ότι η ακτινοθεραπεία προτιμάται σε ασθενείς άνω των 60 ετών, με δεδομένη την πιθανότητα εμφάνισης απώτερων παρενεργειών, οφειλόμενων στην ακτινοθεραπεία. Οι λαμβανόμενες αποφάσεις, ως εκ τούτου, για την βέλτιστη θεραπεία των ασθενών, πρέπει να εξατομικεύονται.

## ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εφαρμογή συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας, μετά από την χειρουργική εξαίρεση του όγκου, έχει στόχο τον περαιτέρω περιορισμό του κινδύνου εμφάνισης τοπικοπεριοχικής υποτροπής της νόσου. Γενικά, μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται είτε όταν η πιθανότητα υποτροπής της νόσου, μετεγχειρητικά, είναι υψηλή ή όταν η πιθανότητα επιτυχούς εφαρμογής χειρουργικής επέμβασης σωτηρίας, επί εμφανίσεως υποτροπής, είναι σχετικά μικρή.<sup>4</sup> Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία συνήθως προτείνεται μετά από ευρεία εκτομή του όγκου με εγγύς ή θετικά χειρουργικά όρια εκτομής. Επίσης, όταν υφίστανται παράγοντες σχετιζόμενοι με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υποτροπής της νόσου, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται, η περινευρική διήθηση, διήθηση οστού ή νεύρων και η τοπική υποτροπή της νόσου.<sup>4</sup>

Η αντιμετώπιση των περιοχικών λεμφαδένων, όταν αυτοί χαρακτηρίζονται διηθημένοι, είτε κλινικά ή ακτινογραφικά, τυπικά περιλαμβάνει τον χειρουργικό λεμφαδενικό καθαρισμό και εν συνεχεία την εφαρμογή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, δημοσιευμένες προοπτικές μελέτες εκτίμησης της συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας στους περιοχικούς λεμφαδένες, σε ασθενείς με βασικοκυτταρικό ή πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος. Αντίθετα, έχουν δημοσιευθεί πολλές αναδρομικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες, η εφαρμογή συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας, βελτιώνει τον τοπικοπεριοχικό έλεγχο της νόσου.<sup>5,6</sup>

Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες, η εφαρμογή χημειοακτινοθεραπείας, σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου, βελτιώνει την συνολική τους επιβίωση, συγκριτικά με ασθενείς, στους οποίους εφαρμόστηκε ακτινοθεραπεία, σαν μόνη θεραπεία, όταν τα χειρουργικά όρια ήταν διπθημένα ή υπήρχε επέκταση της νόσου πέραν της κάψας του λεμφαδένα.<sup>7</sup> Παρά το γεγονός ότι αντίστοιχες μελέτες, όσον αφορά ασθενείς με βασικοκυτταρικό ή πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος, δεν υπάρχουν, συχνά χορηγείται χημειοακτινοθεραπεία σε τέτοιους ασθενείς.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής μελέτης, η οποία αφορούσε 61 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος σταδίων III και IV και τουλάχιστον έναν παράγοντα υψηλού κινδύνου εμφάνισης υποτροπής (>2 λεμφαδένες, εγγύς (<1 mm) ή διπθημένα χειρουργικά όρια εκτομής ή επέκταση της νόσου πέραν της κάψας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της διάμεσης ελεύθερης υποτροπών επιβίωσης, από την εφαρμογή συμπληρωματικής χημειοακτινοθεραπείας, συγκριτικά με την εφαρμογή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, σαν μόνης θεραπείας (40,3 μήνες Vs 15,4 μήνες, αντίστοιχα).

## ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Διάφορα ακτινοθεραπευτικά σχήματα έχουν εφαρμοσθεί στην θεραπεία ασθενών με βασικοκυτταρικό ή πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος, είτε πρόκειται για ριζική ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Από δημοσιευμένες αναδρομικές μελέτες, φαίνεται ότι βελτιώνεται ο τοπικός έλεγχος της νόσου, με την αύξηση της ημερήσιας και/ή την αύξηση της συνολικής δόσης ακτινοβολήσης.<sup>8</sup>

Η εφαρμογή ριζικής ακτινοθεραπείας, με την χορήγηση ημερήσιας δόσης ακτινοβολήσης >5 Gy φαίνεται ότι επιφέρει παρόμοια αποτελέσματα, όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο της νόσου, με αυτά από την χορήγηση μικρότερης ημερήσιας δόσης. Βέβαια, με κόστος την αυξημένη νοσηρότητα και ένα χειρότερο κοσμητικό αποτέλεσμα (8). Ως εκ τούτου, λόγω της αυξημένης τοξικότητας, η χορήγηση ημερήσιας δόσης >5 Gy, εφαρμόζεται σε ασθενείς, οι οποίοι δυσκολεύονται στην μετακίνηση, αλλά και λόγω άλλων προβλημάτων, κυρίως υγείας. Αντίθετα, ακτινοθεραπευτικά σχήματα, τα οποία εφαρμόζουν μικρότερες ημερήσιες δόσεις ακτινοβολήσης, οι οποίες κυμαίνονται από 2 έως 5 Gy (π.χ. ημερήσια δόση 3

Gy και συνολική δόση 51-54 Gy ή ημερήσια δόση 2,5 Gy και συνολική δόση 50-60 Gy), συχνά εφαρμόζονται, δεδομένης της μικρής τοξικότητας, την οποία προκαλούν, καθώς επίσης και το αποδεκτό κοσμητικό αποτέλεσμα.<sup>8,9</sup>

Όταν υπάρχει διήθηση οστού ή χόνδρου ή όταν το μέγεθος του όγκου είναι πολύ μεγάλο, συχνά χορηγούνται συμβατικές ημερήσιες δόσεις ακτινοβολήσης της τάξης των 2 Gy, με την συνολικά χορηγούμενη δόση ακτινοβολήσης να κυμαίνεται μεταξύ 65 και 75 Gy.<sup>10</sup> Γενικά, ημερήσιες δόσεις μικρότερες των 4 Gy, προσφέρουν ένα αποδεκτό κοσμητικό αποτέλεσμα, ενώ ημερήσιες δόσεις ακτινοβολήσης μικρότερες των 3 Gy προτιμώνται σε εκείνες τις περιπτώσεις, κατά τις οποίες στα πεδία ακτινοβολήσης πρέπει να περιληφθούν οστά και χόνδροι. Ακτινοθεραπευτικά σχήματα, κατά τα οποία χορηγείται συνολική δόση ακτινοβολήσης 60 Gy σε 30 συνεδρίες (6 εβδομάδες), με ημερήσια δόση 2 Gy, θεωρούνται αποδεκτά, όσον αφορά το κοσμητικό αποτέλεσμα.

Βέβαια, εφαρμόζονται και σχήματα μικρότερης χρονικής διάρκειας κατά τα οποία χορηγείται μεγαλύτερη ημερήσια δόση (3 Gy σε 17 συνεδρίες με συνολικά χορηγούμενη δόση 51 Gy), σύμφωνα πάντα και με την εμπειρία του Τμήματος, με πολύ καλά αποτελέσματα.

## ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Διάφορες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές έχουν εφαρμοσθεί στην θεραπεία ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα δέρματος. Η εφαρμογή της κατάλληλης ακτινοθεραπευτικής τεχνικής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται, η θέση του όγκου, το μέγεθός του, το μήκος της χειρουργικής τομής (στην περίπτωση εφαρμογής μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας), η ανατομία των γειτνιαζόντων οργάνων και η παρουσία νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες. Η χρήση δέσμης ηλεκτρονίων ενδείκνυται για την θεραπεία πρωτοπαθών βλαβών ή της κοίτης του όγκου (μετεγχειρητικά), βάθους >5 mm. Τα ηλεκτρόνια παράγονται από σύγχρονους γραμμικούς επιταχυντές και η κατανομή της δόσης είναι τέτοια ώστε το μέγιστο της δόσης να χορηγείται κοντά στην επιφάνεια του δέρματος, με ταχεία μείωσή της πέραν του στόχου. Δέσμες επιφανειακών ακτίνων-X και φωτόνια έχουν χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία βασικοκυτταρικών και εκ πλακωδών κυττάρων καρκινωμάτων του δέρματος, εξασφαλίζοντας την παρουσία μικρότερης παρασκιάς

(η απόσταση από την περιοχή που λαμβάνει το 20% της δόσης, από αυτήν που λαμβάνει το 90% της δόσης), περίξ της ακτινοβολούμενης περιοχής – στόχου, συγκριτικά με τα ηλεκτρόνια.

Αναδρομικές μελέτες σύγκρισης των αποτελεσμάτων από την εφαρμογή ηλεκτρονίων και επιφανειακών φωτονίων, δεν έδειξαν διαφορές, ως προς την αποτελεσματικότητά τους. Ο Locke και οι συν.,<sup>8</sup> συνέκριναν τα αποτελέσματα από την εφαρμογή δέσμης ηλεκτρονίων (19%), επιφανειακών φωτονίων (60%) ή συνδυασμό των δύο (20%), σε 531 ασθενείς πάσχοντες από επιθηλιακό καρκίνωμα δέρματος και δεν παρατήρησαν διαφορές από την εφαρμογή των διαφορετικών ειδών ακτινοβολίας, όσον αφορούσε τις τοπικές υποτροπές. Παρομοίως, ο Griep και οι συν.,<sup>10</sup> σε 389 ασθενείς με παρόμοια καρκινώματα του δέρματος, δεν παρατήρησαν διαφορές από την εφαρμογή διαφορετικών τεχνικών, όσον αφορούσε τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Ωστόσο, παρατήρησαν καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα, από την εφαρμογή μικρότερων ημερήσιων δόσεων ακτινοβολίας (κλάσματα των 3 Gy), συγκριτικά με μεγαλύτερες ημερήσιες δόσεις (6-10 Gy). Δεδομένων, ως εκ τούτου, των παρόμοιων αποτελεσμάτων, ανεξάρτητα της εφαρμοσθείσας τεχνικής, η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής πρέπει να βασίζεται σε παράγοντες, οι οποίοι έχουν ήδη αναφερθεί, όπως το μέγεθος του όγκου, το βάθος διήθησης, η θέση του, αλλά και το μέγεθος πεδίου ακτινοβολίας.

## ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Οι Νεώτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις αποσκοπούν αφενός στην ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργειών, σχετιζόμενων με την ακτινοθεραπεία και αφετέρου στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Ένας τρόπος για να μειωθεί η τοξικότητα, η οφειλόμενη στην ακτινοβολία, είναι να περιορισθεί η δόση ακτινοβολίας των περίξ της βλάβης φυσιολογικών ιστών. Για τον σκοπό αυτό, εφαρμόζεται βραχυθεραπεία Υψηλού Ρυθμού Δόσης (HDR), με επιφανειακούς εφαρμογείς ή με εκμαγεία, τα οποία προσαρμόζονται στο περίγραμμα του δέρματος. Χρησιμοποιούνται διάφοροι τύποι επιφανειακών εφαρμογέων.<sup>11</sup> Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, σε 102 ασθενείς με βασικοκυτταρικό και 34 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος, εφαρμόστηκε ριζική HDR βραχυθεραπεία με Ιρίδιο-192 και με την χρήση επιφανειακών εκμαγείων. Ο μακροσκοπικός όγκος έλαβε δόση κυμαινό-

μενη μεταξύ 60 και 65 Gy. Η ημερήσια δόση ήταν 1,80 Gy. Η δόση ακτινοβολίας υπολογίσθηκε σε βάθος 5 mm. Τα αποτελέσματα, όσον αφορούσε τον 5-ετή τοπικό έλεγχο της νόσου, ήταν εξαιρετικά (98%). Δεν αναφέρθηκαν οξείες ή απώτερες παρενέργειες, οφειλόμενες στην ακτινοθεραπεία.<sup>12</sup>

Σε μία προσπάθεια να βελτιωθούν τα αποτελέσματα, όσον αφορά τον τοπικοπεριοχικό έλεγχο της νόσου, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η εφαρμογή χημειοθεραπείας, με ή χωρίς την ταυτόχρονη εφαρμογή ακτινοθεραπείας, έχει ερευνηθεί. Ωστόσο, η βιβλιογραφία, όσον αφορά το βασικοκυτταρικό και το πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος, περιορίζεται κυρίως σε μικρές αναδρομικές μελέτες.<sup>13-15</sup>

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στην κατανόηση των μοριακών αλλαγών, οι οποίες είναι παρούσες στο βασικοκυτταρικό και το πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος. Η χορήγηση του Cetuximab, το οποίο αποτελεί έναν αναστολέα του EGFR (Endothelial Growth Factor Receptor), σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, αποτελεί πεδίο έρευνας, στην θεραπεία ασθενών με επιθηλιακά καρκινώματα του δέρματος. Ο EGFR, συχνά υπερεκφράζεται, σε ασθενείς με πλακώδη καρκινώματα του δέρματος, όπως συμβαίνει και με τα πλακώδη καρκινώματα του βλεννογόνου, σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, όπου η χορήγηση του Cetuximab ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία φαίνεται ότι βελτιώνει την επιβίωσή των ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο, συγκριτικά με την εφαρμογή ακτινοθεραπείας, σαν μόνης θεραπείας. Τα αποτελέσματα από μία πρόσφατη πιλοτική μελέτη σε 20 ασθενείς με ανεγχείρητο πλακώδες καρκίνωμα δέρματος, σύμφωνα με τους συγγραφείς της, χαρακτηρίζονται ως ικανοποιητικά.<sup>16</sup> Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται, για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας ή μη της εφαρμογής ταυτόχρονης χορήγησης Cetuximab και ακτινοθεραπείας, σε ασθενείς με πλακώδη καρκινώματα του δέρματος.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην θεραπεία ασθενών με καρκίνωμα του δέρματος, είτε αυτή εφαρμόζεται σαν ριζική ή σαν μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η ριζική ακτινοθεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε αναισθησία, συχνά δε και σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτικά, καθώς επίσης, σε όγκους, οι οποίοι εντοπίζονται σε

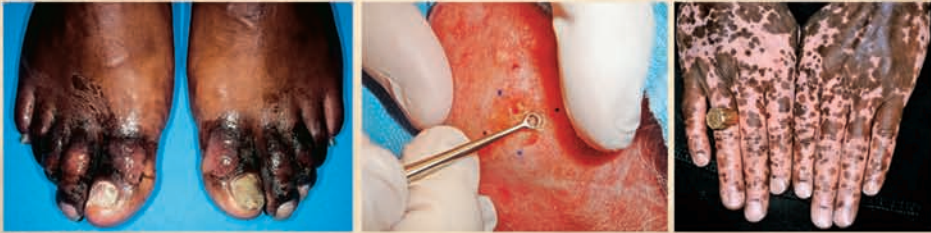
ευαίσθητες, κοσμητικά και λειτουργικά, ανατομικές περιοχές του προσώπου. Επίσης, σε ασθενείς, οι οποίοι προτιμούν την ακτινοθεραπεία, σαν θεραπεία εκλογής. Ένα ευρύ φάσμα δόσεων ακτινοβολίας, όσον αφορά την ημερήσια και την συνολική δόση, αλλά και όσον αφορά τις εφαρμοζόμενες τεχνικές ακτινοθεραπείας, έχει εφαρμοσθεί με καλά αποτελέσματα. Παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας, αποτελούν, το μέγεθος του όγκου, η θέση, το πεδίο ακτινοβολίας, αλλά και οι περίξ φυσιολογικοί ιστοί. Γενικά, η συμπληρωματική μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, έχει ένδειξη σε ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου, στους οποίους περιλαμβάνονται, τα εγγύς ή θετικά χειρουργικά όρια, η περινευρική διήθηση, η τοπική επέκταση της νόσου σε οστά ή νεύρα, καθώς επίσης και επί υποτροπής της νόσου. Η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας μετεγχειρητικά, έχει ένδειξη σε ασθενείς με παράγοντες πολύ υψηλού κινδύνου, στους οποίους περιλαμβάνονται τα θετικά χειρουργικά όρια, η παρουσία νόσου σε πολλαπλούς επιχώριους λεμφαδένες, καθώς επίσης όταν υπάρχει επέκταση της νόσου πέραν της κάψας του λεμφαδένα. Ωστόσο και παρά το γεγονός ότι η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας φαίνεται ότι αποτελεί μία υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτούς τους ασθενείς, απαιτούνται περισσότερες, καλά σχεδιασμένες μελέτες, με περισσότερους ασθενείς, για την εφαρμογή της, στην καθημερινή κλινική πρακτική.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cognetta A, Howard B, Heaton H et al. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 67:1235-41.
- rema H, Herrmann E, Albert-Green A et al. Orthovoltage radiotherapy in the management of medial canthal basal cell carcinoma. *The British journal of Ophthalmology* 2013; 97:730-4.
- Van Hezewijk M, Creutzberg C, Putter H et al. Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: Analysis of 434 cases. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2010; 95:245-9.
- Mendenhall W, Amdur R, Hinerman R et al. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *The Laryngoscope* 2009; 119:1994-9.
- Veness M, Morgan G, Palme C et al. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes; combined treatment should be considered best practice. *The Laryngoscope* 2005; 115:870-5.
- Wang J, Palme C, Morgan G et al. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head & neck* 2012; 34:1524-8.
- Bernier J, Cooper J, Pajak T et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head & Neck* 2005; 27:843-50.
- Locke J, Karimpour S, Young G et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001; 51:748-55.
- Tsao M, Tsang R, Liu F et al. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: The Princess Margaret Hospital experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002; 52:973-9.
- Griep C, Davelaar J, Scholten A et al. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1995; 32:1347-50.
- Kowalik L, Lyczek J, Sawicki M et al. Individual applicator for brachytherapy for various sites of superficial malignant lesions. *Journal of contemporary brachytherapy* 2013; 5:45-9.
- Guix B, Finestres F, Tello J et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 47:95-102.
- Ganti A, Kessinger A. Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: an uncommon manifestation of a common cancer. *Cancer treatment reviews* 2011; 37:440-3.
- Carneiro B, Watkin W, Mehta U et al. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer investigation* 2006; 24:396-400.
- Jefford M, Kiffer J, Somers G et al. Metastatic basal cell carcinoma: rapid symptomatic response to cisplatin and paclitaxel. *ANZ journal of surgery* 2004; 74:704-5.
- Preneau S, Rio E, Brocard A et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *The journal of dermatological treatment* 2014; 25:424-7.

### Αλληλογραφία: Π.Γ. Τσέκερης

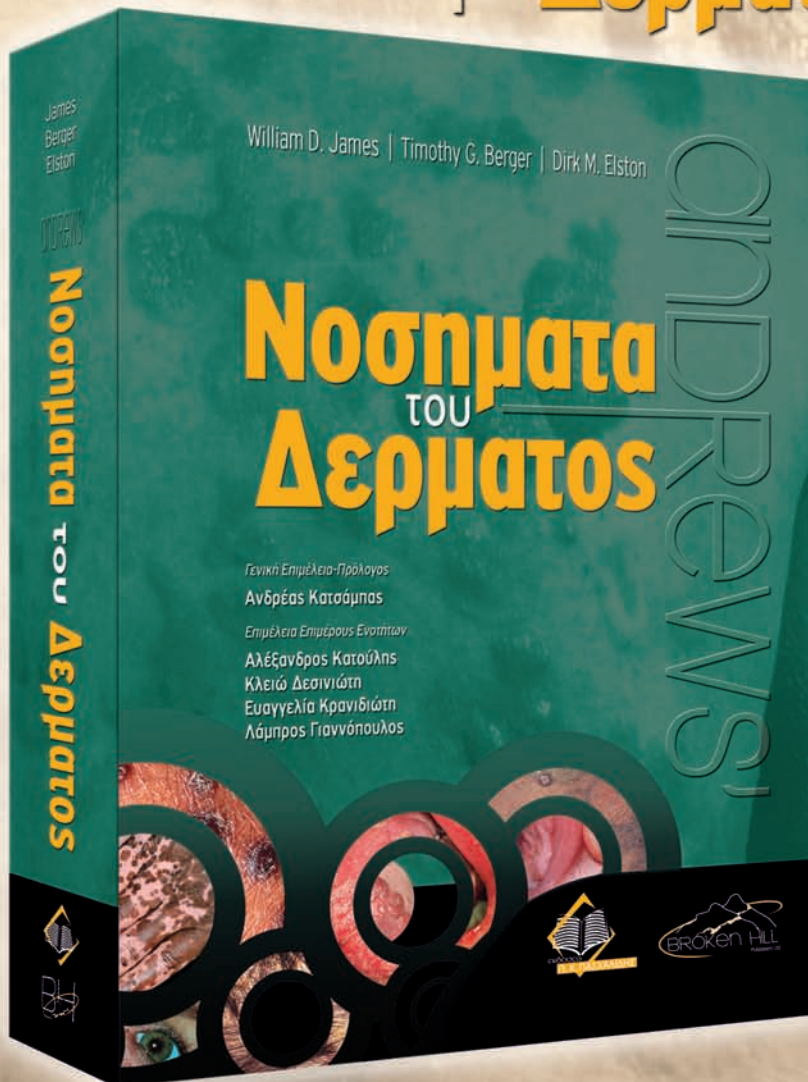
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας  
Λεωφόρος Σταύρου Νιάρχου, 45500, Ιωάννινα  
Τηλ.: +302651099472  
Email: pthekeeri@cc.uoi.gr ptsekeri@cc.uoi.gr



William D. James | Timothy G. Berger | Dirk M. Elston

# ANDREWS'

## Νοσηματα ΤΟΥ Δερματος



Διάσταση: 21x28

Σελίδες: 1121

Isbn: 978-960-489-158-0

Τιμή: 300 €

### ΠΕΡΙΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Δέρμα Βασική Δομή και Λειτουργία
- κεφ. 2 Δερματικά Σημεία και Διάγνωση
- κεφ. 3 Δερματοπάθειες που Προκαλούνται από Φυσικούς Παράγοντες
- κεφ. 4 Κνησμός και Νευροδερματικές Δερματοπάθειες
- κεφ. 5 Ατοπική Δερματίτιδα, Έκζεμα και Μη Λοιμώδεις, Διαταραχές Ανοσοανепάρκειας
- κεφ. 6 Δερματίτιδα Εξ Επαφής και Φαρμακευτικά Εξανθήματα
- κεφ. 7 Ερύθημα και Κνίδωση
- κεφ. 8 Νοσήματα του Συνδετικού Ιστού
- κεφ. 9 Βλεννιτώσεις
- κεφ. 10 Σηληγοτρορρική Δερματίτιδα, Ψωρίαση, Επίμονα Παλαμοπελμάτια Εξανθήματα, Φλυκταινώδης Δερματίτιδα και Ερυθροδερμία
- κεφ. 11 Ροδόχρους Πιτυρίαση, Ερυθρά Ιόνθιος Πιτυρίαση και Άλλες Βλατιδολεπιδώδεις και Υπερκερατωσικές Νόσοι
- κεφ. 12 Ομαλός Λειχήνας και Σχετικές Καταστάσεις
- κεφ. 13 Ακμή
- κεφ. 14 Βακτηριακές Λοιμώξεις
- κεφ. 15 Παθήσεις που Οφείλονται σε Μύκητες και Ζυμομύκητες
- κεφ. 16 Μυκοβακτηριδιακές Ασθένειες
- κεφ. 17 Νόσος του Hansen
- κεφ. 18 Σύφιλη
- κεφ. 19 Ιογενείς Λοιμώξεις
- κεφ. 20 Παρασιτισμός, Τσιμπήματα και Δαγκώματα
- κεφ. 21 Χρόνια Φλυκταινώδης Δερματοπάθεια
- κεφ. 22 Διατροφικές Συνθήξεις
- κεφ. 23 Παθήσεις του Υποδόριου Λίπους
- κεφ. 24 Ασθένειες Ενδοκρινικού Συστήματος
- κεφ. 25 Δερματικές Ανωμαλίες του Συνδετικού και Ελαστικού Ιστού
- κεφ. 26 Διαταραχές του Μεταβολισμού
- κεφ. 27 Γενοδερματοπάθειες και Συγγενείς Ανωμαλίες
- κεφ. 28 Όγκοι του Χορίου και του Υποδερμίου Ιστού
- κεφ. 29 Επιδερμικοί Σπίλοι, Νεοπλάσματα και Κύστεις
- κεφ. 30 Μελανοκυτταρικοί Σπίλοι και Νεοπλάσματα
- κεφ. 31 Νοσήματα Μονοκύτταρω/Μακροφάγων
- κεφ. 32 Δερματική Λεμφοειδής Υπερπλασία, Δερματικό Λέμφωμα από Τ Κύτταρα, Άλλα Κακοήθη Λεμφώματα και Σχετικά Νοσήματα
- κεφ. 33 Παθήσεις των Εξαρτημάτων του Δέρματος
- κεφ. 34 Παθήσεις των Βλεννογόνων
- κεφ. 35 Αγγειακά Νοσήματα του Δέρματος
- κεφ. 36 Διαταραχές της Μελάγχρωσης
- κεφ. 37 Δερματολογική Χειρουργική
- κεφ. 38 Δερματική Εγχείρηση με Λείζερ

Για Πληροφορίες-Παραγγελίες  
Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αθήνα 115 27  
Τηλ.: 210 7789125, 210 7793012, Fax: 210 7759141  
email: [info@inbooks.gr](mailto:info@inbooks.gr)  
site: [www.inbooks.gr](http://www.inbooks.gr)

ΕΚΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



# Θεραπεία μεταστατικού κακοήθους μελανώματος δέρματος: Σήμερα - Αύριο

*Ζερδές Ι.  
Μπούσιος Σ.  
Πολίτη Α.  
Ζαρχαβέλης Γ.  
Κέφας Α.  
Παπαδάκη Α.  
Πενθερουδάκης Γ.*

*Ογκολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων*

## Περίληψη

Η επίπτωση του μελανώματος σε άνδρες και γυναίκες παρουσιάζει αύξηση τα τελευταία 40 χρόνια. Η διαπίστωση αυτή, διαφοροποιεί το μελάνωμα από άλλους τύπους νεοπλασματικών νόσων που χαρακτηρίζονται από τάση μείωσης της συχνότητάς τους παγκοσμίως. Οι εντυπωσιακές εξελίξεις στους τομείς της ανοσοβιολογίας και της μοριακής βιολογίας, οδήγησαν στην ανάπτυξη καινοτόμων ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων καθώς και μοριακών στοχευουσών θεραπειών, που μεταξύ άλλων, επέφεραν επανάσταση και στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Το 2011, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration (FDA)) ενέκρινε το ipilimumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου-4 (CTLA-4) για τη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος. Έκτοτε, καινοτόμα φάρμακα διέυρναν σημαντικά το θεραπευτικό φάσμα στην αντιμετώπιση των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, επιδεικνύοντας σημαντική αύξηση στην συνολική επιβίωση σε ποληλαπλές μελέτες. Σε αυτούς τους θεραπευτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβάνονται τα μονοκλωνικά αντισώματα pembrolizumab και nivolumab που στοχεύουν στην ανασταλτική οδό του PD-1 (programmed cell death protein 1, πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1), οι εκλεκτικοί BRAF αναστολείς vemurafenib και dabrafenib καθώς και ο αναστολέας του MEK trametinib. Νεότεροι παράγοντες και καινοτόμες θεραπείες βρίσκονται στο στάδιο κλινικών δοκιμών φάσης III με άμεση προοπτική έγκρισής τους, γεγονός που οριοθετεί επιπρόσθετες προκλήσεις για τους θεράποντες Ογκολόγους. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επικροποιούνται τα δεδομένα στην τρέχουσα θεραπευτική του μεταστατικού μελανώματος.

## *Treatment of Metastatic Malignant Skin Melanoma: Today - Tomorrow*

*Zerdes I., Boussios S., Zarkavelis G., Kefas A., Papadaki A., Pentheroudakis G.*

## Summary

The incidence of melanoma in both males and females continues to rise during the past 40 years despite the stable or declining trends for most cancer types. Due to the tremendous advance in immunobiology and molecular biology, breakthroughs in both immunotherapies and molecular targeted therapies have recently revolutionized the standard of care for patients with advanced melanoma. In 2011, US Food and Drug Administration (FDA) approved ipilimumab, an anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) antibody for metastatic melanoma therapy. Since then, novel drugs including antibodies to programmed cell death 1 (PD-1) such as pembrolizumab and nivolumab

*Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δε συντρέχει κατάσταση σύγκρουσης συμφερόντων.*

(both approved in 2014), selective BRAF inhibitors such as vemurafenib (approved in 2011), dabrafenib (approved in 2013); and MEK inhibitor trametinib (approved in 2013), have greatly extended the potential of immunotherapy and molecular targeted therapy for advanced melanoma. All of which have been demonstrated a significant increase in overall survival rate, and long-term benefits in multiple large clinical trials. Several new agents and novel therapies are currently under phase III clinical trials with the hope of being approved in the near future. We already entered a golden era in oncology that are providing significant survival improvement. In the meantime, new challenges for clinicians also started to emerge. In this review, we presented the existing evidence for the newest treatments for advanced melanoma, including CTLA-4, PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors and BRAF, MEK inhibitors. We also discussed the challenges of using these novel therapies, and potential solutions as well as highlighted the areas requiring further research.

**ΛΕΞΕΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Προχωρημένο μελάνωμα, ανοσοθεραπεία, στοχεύουσα θεραπεία

**KEY WORDS** • Advanced melanoma, immunotherapy, targeted therapy

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση του μελανώματος, ανεξαρτήτως φύλου, αυξάνεται σταθερά την τελευταία τεσσαρακονταετία.<sup>1</sup> Κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με μελάνωμα αποτελούν οι απομακρυσμένες μεταστάσεις στο λεμφικό σύστημα αλλά και άλλα όργανα όπως ο πνεύμονας, το ήπαρ, τα οστά και ο εγκέφαλος. Η διάμεση επιβίωση του μεταστατικού μελανώματος ανέρχεται σε 6-12 μήνες ενώ το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης είναι μικρότερο του 10% με τις κλασσικές θεραπείες.<sup>2,3</sup> Η επιθετική βιολογική συμπεριφορά του νεοπλασματος και η ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία, συνέτειναν στην εντατικοποίηση των προσπαθειών για πρόληψη, με εκπαίδευση του γενικού πληθυσμού σχετικά με τους κινδύνους της έκθεσης σε UV ακτινοβολία.<sup>4</sup> Οι θεραπευτικές επιλογές ήταν ελάχιστες, μέχρι και πρόσφατα, με την dacarbazine που εγκρίθηκε το 1976 από τον FDA, να αποτελεί τη μόνη θεραπεία πρώτης γραμμής για το προχωρημένο μελάνωμα, με ποσοστά συνολικών ανταποκρίσεων 10-20% σε μελέτες φάσης I και II, χωρίς ξεκάθαρο όφελος συνολικής επιβίωσης.<sup>5-7</sup> Μεταγενέστερα, η προσπάθεια χορήγησης υψηλής δόσης ιντερλευκίνης-2 (IL-2), απέφερε ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 13-16%, και δεν ευδοκίμησε περαιτέρω ως θεραπεία εκλογής λόγω του προφίλ τοξικότητας του φαρμάκου και της ένδειας δεδομένων από κλινικές μελέτες φάσης III.<sup>8</sup> Η εμπέδωση της ανοσοβιολογίας και των μοριακών σηματοδοτικών μονοπατιών στην ανάπτυξη του μελανώματος, οδήγησε στην ανάπτυξη τόσο της ανο-

σοθεραπείας όσο και των μοριακών στοχευουσών θεραπειών, σηματοδοτώντας μια νέα εποχή στη διαχείριση των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Η έγκριση το 2011 από τον FDA του μονοκλωνικού αντισώματος ipilimumab έναντι του CTLA-4, των μονοκλωνικών αντισωμάτων pembrolizumab και nivolumab έναντι του PD-1 το 2014, των εκλεκτικών BRAF αναστολέων vemurafenib (2011) και dabrafenib (2013), καθώς και του MEK αναστολέα trametinib (2013), βελτιστοποίησαν τη θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου μελανώματος. Τα καινοτόμα αυτά φάρμακα επέδειξαν σημαντική αύξηση συνολικής επιβίωσης, διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου (Progression-free Survival - PFS) καθώς και μακροπρόθεσμο όφελος σε ένα ποσοστό ασθενών, συγκρινόμενα με την κλασσική χημειοθεραπεία, όπως τεκμηριώθηκε σε μεγάλης κλίμακας μελέτες. Επιπρόσθετες θεραπευτικές επιλογές όπως η adoptive T cell therapy (ACT), η chimeric antigen receptor (CARs) T cell therapy και η ογκολυτική θεραπεία με ιούς και εμβόλια, αποτελούν ενεργά αντικείμενα της έρευνας για τη θεραπεία τύπων καρκίνου –συμπεριλαμβανομένου και του προχωρημένου μελανώματος – με την προσδοκία μελλοντικών θετικών αποτελεσμάτων.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### Ανοσοθεραπεία

Το μελάνωμα έχει βρεθεί στην αιχμή της έρευνας

της ανοσο-ογκολογίας εδώ και τρεις δεκαετίες λόγω του υψηλού ρυθμού αυτόματης υποτροπής του πρωτοπαθούς όγκου.<sup>9</sup> Το πρώτο ανοσοθεραπευτικό σκεύασμα που εγκρίθηκε για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος και κατέδειξε τη σημασία των ανοσοθεραπευτικών παρεμβάσεων σε αυτό τον τύπο καρκίνου ήταν η IL-2.<sup>10</sup> Η χορήγηση της σε υψηλή δόση, μολονότι συνοδεύτηκε από αυξημένη τοξικότητα (capillary leak syndrome, αρρυθμίες, νεφροτοξικότητα), απέφερε παραιτινόμενη υποχώρηση του όγκου σε τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης I και II.<sup>11-13</sup>

Η λειτουργία του T-κυττάρου είναι θεμελιώδης στην κυτταρική ανοσία και στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Το κλασικό μοντέλο της ενεργοποίησης των δύο σημάτων επισυμβαίνει με την αλληλεπίδραση του υποδοχέα του T κυττάρου (T cell receptor - TCR) με το αντιγόνο του (πρώτο σήμα), καθώς και με την συνδιεγερτική αλληλεπίδραση μεταξύ του CD28 στην επιφάνεια του T κυττάρου με το συνδέτη του B7-1 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.<sup>14</sup> Συνεπώς, αναγνωρισμένοι υποδοχείς με συνεργική ανασταλτική δράση (γνωστοί και ως «σημεία ανοσολογικού ελέγχου») όπως ο PD-1 και ο CTLA-4 έχουν την ικανότητα να καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της αναστολής της υπερενεργοποίησης των T-κυττάρων και της αποφυγής της αυτοανοσίας.<sup>15</sup> Το CTLA-4 εκφράζεται περίπου 48 ώρες μετά την ενεργοποίηση των T-κυττάρων, προσδένεται στον B7-1 με μεγαλύτερη συγγένεια και δρα σαν αρνητικός ρυθμιστής (ανοσολογικό «φρένο»), περιορίζοντας την ενεργοποίηση των T-κυττάρων.<sup>16</sup> Τα ενεργοποιημένα T κύτταρα με τη σειρά τους, κατά την είσοδο τους στο μικροπεριβάλλον του όγκου μεταπίπτουν σε λειτουργική αδράνεια μέσω της σύνδεσης του PD-1 με το συνδέτη του PD-L1, ο οποίος εκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα.<sup>17</sup> Επομένως, αυτοί οι αρνητικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί αποτελούν ένα από τα μεγαλύτερα εμπόδια της αντινεοπλασματικής δράσης των T-κυττάρων στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Τα νέα μονοκλωνικά αντισώματα ή αναστολείς των «σημείων ανοσολογικού ελέγχου», που σχεδιάστηκαν για να στοχεύουν τους αρνητικούς αυτούς ρυθμιστές, είναι ικανά να αποτρέψουν την ανοχή των T-κυττάρων και να επάγουν αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση έναντι του όγκου. Είναι προφανές ότι το θεραπευτικό τοπίο στη διαχείριση ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα, διαφοροποιείται δραματικά.

#### ***Ipilimumab: αντι-CTLA-4 μονοκλωνικό αντίσωμα***

Το ipilimumab αποτελεί ένα ανθρωποποιημένο

IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένει στον CTLA-4, επάγοντας την ενεργοποίηση των T-κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργικότητά τους. Το ipilimumab προσέφερε ενθαρρυντικά κλινικά αποτελέσματα, επιμηκύνοντας τη συνολική επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (MDX010-20 trial) όσο και αυτών που το έλαβαν στη πρώτη γραμμή θεραπείας (CA184-024 trial), με αποτέλεσμα να αποσπάσει έγκριση από τον FDA το 2011. Σε μελέτη φάσης III, 676 ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα σταδίου III ή IV που είχαν λάβει χημειοθεραπεία, τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν ipilimumab ή gp100 πεπτιδικό εμβόλιο.<sup>18</sup> Το gp100 εμβόλιο οδήγησε στην επαγωγή της ανοσιακής απάντησης αλλά παρουσίασε περιορισμένη αντινεοπλασματική δραστηριότητα.<sup>19</sup> Το ipilimumab συνοδεύτηκε από συνολική επιβίωση 10 μηνών έναντι 6,4 μηνών στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν το εμβόλιο. Η μονοειτής και διειτής επιβίωση των υποβληθέντων σε θεραπεία με ipilimumab ήταν 45,6% και 23,5% αντίστοιχα, ενώ σε όσους χορηγήθηκε το εμβόλιο 23,5% και 13,7% αντίστοιχα. Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη φάσης III που κατέδειξε όφελος επιβίωσης με το ipilimumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Αργότερα, η μελέτη CA184-024 συνέκρινε τη χορήγηση του παράγοντα ως θεραπείας πρώτης γραμμής, σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα.<sup>20</sup> Συμπεριλήφθησαν 502 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν ipilimumab και dacarbazine έναντι μονοθεραπείας με dacarbazine. Ο συνδυασμός απέφερε συνολική επιβίωση της τάξης των 11,2 μηνών έναντι 9,1 μηνών στο σκέλος της μονοθεραπείας. Παράλληλα, σημειώθηκαν και υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης στο ένα (47,3% έναντι 36,3%), στα δύο (28,5% έναντι 17,9%) και στα τρία έτη (20,8% έναντι 12,2%) αντίστοιχα. Παραιτινόμενο όφελος στην επιβίωση ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα παρουσιάστηκε και από δεδομένα μιας ακόμα πρόσφατης μελέτης φάσης III, με το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης να ανέρχεται στο 18,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ipilimumab και dacarbazine έναντι 8,8% αυτών που έλαβαν μόνο dacarbazine.<sup>21</sup> Επιπρόσθετα, μια μελέτη φάσης III που εξέτασε την επικουρική (adjuvant) χορήγηση ipilimumab σε ασθενείς με πλήρως εξαιρεθέν μελάνωμα σταδίου III και υψηλό κίνδυνο υποτροπής, συνοδεύτηκε από σημαντικά υψηλότερη τριετή επιβίωση ελεύθερη υποτροπής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (46,5% και 34,8% αντίστοιχα).<sup>22</sup> Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών του ipilimu-

mab, φάσης II και III, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, ανέδειξε παρατεινόμενη επιβίωση σε ποσοστό περίπου 20%. Καταγράφηκαν μάλιστα και περιπτώσεις που η επιβίωση υπερέβη τη δεκαετία.<sup>23</sup> Επομένως το μακροπρόθεσμο όφελος, καταδεικνύει ότι η χρήση του ipilimumab είναι ικανή να επιφέρει ύφεση της νόσου σε μια μικρή υποομάδα ασθενών. Ωστόσο, δε διατίθεται έγκριτος βιοδείκτης που να συμβάλει στην επιλογή της κατάλληλης ομάδας ασθενών. Αποτελεί συνεπώς πρόκληση για τους κλινικούς ογκολόγους, η ταυτοποίηση των ασθενών που θα ωφεληθούν από τη χορήγηση του μονοκλωνικού αυτού αντισώματος.

#### **Anti-PD-1 μονοκλωνικά αντισώματα: pembrolizumab & nivolumab**

Η πολύτιμη κλινική εμπειρία που προέκυψε από τις μελέτες χορήγησης του ipilimumab οδήγησε γρήγορα στην ανάπτυξη των αναστολέων των «σημείων ανοσολογικού ελέγχου» PD-1/PD-L1. Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει την αλληλεπίδραση μεταξύ PD-1 και των συνδετών του PD-L1 και PD-L2. Σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα επέδειξε παρατεινόμενες αντικειμενικές ανταποκρίσεις.<sup>24</sup> Το pembrolizumab έλαβε πρόωρη έγκριση από τον FDA το 2014 λόγω ικανοποιητικής αποτελεσματικότητας και ανεκτού προφίλ τοξικότητας, όπως στοιχειοθετήθηκε από τη μελέτη φάσης I KEYNOTE-001, η οποία συμπεριέλαβε 173 ανθεκτικούς σε θεραπεία με ipilimumab ασθενείς, και συνέκρινε τη χορήγηση pembrolizumab σε δόση 2mg/kg ή 10mg/kg κάθε 3 εβδομάδες.<sup>25</sup> Ο ρυθμός συνολικής ανταπόκρισης (Overall Response Rate – ORR) και για τις δύο δόσεις ήταν 26%. Η επακόλουθη μελέτη φάσης II (KEYNOTE-002) συνέκρινε τη χορήγηση pembrolizumab έναντι χημειοθεραπείας σε ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου, με ή χωρίς θεραπεία με ipilimumab. Καταγράφηκαν ποσοστά PFS 34% (για τη δόση 2mg/kg) και 38% (για τη δόση 10mg/kg) για το σκέλος του pembrolizumab, έναντι 16% για το σκέλος των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία. Τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης ανήλθαν σε 21% (δόση 2mg/kg) και 25% (δόση 10mg/kg) για το pembrolizumab, έναντι 4% για την ομάδα ελέγχου.<sup>26</sup> Επομένως, το pembrolizumab παράτεινε σημαντικά το PFS συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία. Πρόσφατα, μελέτη φάσης III (KEYNOTE-006) συνέκρινε απευθείας τη χορήγηση του pembrolizumab με το ipilimumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν βελτίωση

του PFS και του ποσοστού μονοειτούς επιβίωσης στο σκέλος του pembrolizumab έναντι του ipilimumab (PFS 47,3% έναντι 26,5% και μονοειτής επιβίωση 74,1% έναντι 58,2% αντίστοιχα). Αναφορικά με τις τοξικότητες, το pembrolizumab χαρακτηρίστηκε από ευνοϊκότερη ανοχή σε σχέση με το ipilimumab (19,9% και 13,3% αντίστοιχα).<sup>24</sup>

Ένας άλλος αναστολέας του PD-1, το nivolumab, συγκρίθηκε σε τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III (CheckMate-037) έναντι της χορήγησης χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, ανθεκτικό στη θεραπεία με ipilimumab. Υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 σημειώθηκαν στο σκέλος του nivolumab (31,7% έναντι 10,6% και 5% έναντι 9% αντίστοιχα).<sup>27</sup> Μια άλλη μελέτη φάσης III συνέκρινε τη χορήγηση nivolumab έναντι dacarbazine, επιδεικνύοντας βελτιωμένη μονοειτή επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, χωρίς BRAF μετάλλαξη, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (72,9% και 42,1% αντίστοιχα). Ανοσο-σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4, σημειώθηκαν στο 11,7% των ασθενών που έλαβαν nivolumab σε σχέση με το 17,6% του σκέλους της dacarbazine.<sup>28</sup>

#### **Συνδυασμός αναστολέων σημείων ανοσολογικού ελέγχου (immune checkpoint inhibitors)**

Οι CTLA-4 και PD-1 αναστολείς όταν χορηγήθηκαν ως μονοθεραπείες, κατέδειξαν βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης και οδήγησαν σε μακροπρόθεσμο κλινικό όφελος. Οι συμπληρωματικοί μηχανισμοί δράσης των CTLA-4 και PD-1 αναστολέων, ευνοούν τη δυνατότητα συνδυαστικής θεραπείας.<sup>29</sup> Ο CTLA-4 δρα στα αρχικά στάδια της ενεργοποίησης των Τ-κυττάρων ενώ ο PD-1 συμβάλει στην «εξάντληση» των Τ-κυττάρων στους περιφερικούς ιστούς κατά τη δραστηριότητά τους. Από πρώιμες μελέτες σε πειραματικά μοντέλα διαφάνηκε ότι οι CTLA-4 και PD-1 αναστολείς δρουν συνεργικά.<sup>30</sup> Σε μελέτη φάσης I ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, ο συνδυασμός ipilimumab με nivolumab συνοδεύτηκε από θετικά αποτελέσματα με ανεκτό προφίλ τοξικότητας.<sup>31</sup> Πρόσφατα, μελέτη φάσης II συνέκρινε το συνδυασμό nivolumab με ipilimumab έναντι μονοθεραπείας με ipilimumab, στην πρώτη γραμμή θεραπείας, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενο χειρισμό. Σημειώθηκαν υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων στο σκέλος του συνδυασμού σε σχέση με τη μονοθεραπεία τόσο σε ασθενείς με άγριο υπότυπο BRAF

(61% έναντι 11% αντίστοιχα), όσο και σε εκείνους σε μεταλλάξεις BRAF (52% έναντι 22% αντίστοιχα).<sup>32</sup> Η μελέτη φάσης III CheckMate-067, ανέδειξε πως ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία, ήταν πιο αποτελεσματικός ως προς την επιμήκυνση του PFS συγκριτικά τόσο με το ipilimumab όσο και με το nivolumab ως μονοθεραπειών (11,5 έναντι 2,9 και 6,9 μηνών αντίστοιχα). Το ORR ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό (57,6%) ή και τη μονοθεραπεία με nivolumab (43,7 %) συγκριτικά με όσους αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με ipilimumab (19%).<sup>33</sup> Ωστόσο, τα βελτιωμένα αποτελέσματα στο PFS και το ORR της συνδυαστικής θεραπείας, συνοδεύτηκαν από υψηλότερα ποσοστά παρενεργειών.

### **Παρενέργειες των αναστολέων σημείων ανοσολογικού ελέγχου (immune checkpoint inhibitors)**

Μια νέα κατηγορία παρενεργειών, οι επονομαζόμενες ανοσο-σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι δυνατόν να επιπλέξουν την ανοσοθεραπεία. Οφείλονται κυρίως στη φλεγμονή των οργάνων που δεν ανήκουν στα συστήματα-στόχους της θεραπείας και περιλαμβάνουν την ανοσο-σχετιζόμενη δερματίτιδα, ηπατίτιδα, κολίτιδα και υποφυσίτιδα.<sup>32</sup> Η δερματική τοξικότητα αποτελεί τη συχνότερη και ταχύτερα εμφανιζόμενη μεταξύ αυτών. Σχεδόν το 50% των ασθενών που έλαβαν ipilimumab θα εμφανίσουν εξάνθημα ή και κνησμό. Σπάνιες εκδηλώσεις δερματικής τοξικότητας όπως το σύνδρομο Sweet, μια ουδετεροφιλική δερματοπάθεια, έχουν αναφερθεί και αποδοθεί στη θεραπεία με ipilimumab.<sup>34,34a</sup> Στην πλειονότητά τους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία είναι ήπιου βαθμού και παροδικές αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να είναι σοβαρότερες έως και θανατηφόρες. Αναδρομική ανάλυση μελετών φάσης I έως και III στις οποίες χορηγήθηκε ipilimumab, ανέδειξαν την εμφάνιση παρενεργειών σε ποσοστό 64,2% των ασθενών, εκ των οποίων ορισμένες (<1%) ήταν θανατηφόρες,<sup>35</sup> ενώ το 23% ήταν αρκετά σοβαρές (βαθμού 3 ή 4).<sup>18,20</sup> Λιγότερο συχνά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με ipilimumab αφορούν σε όργανα όπως οι πνεύμονες [σαρκοείδωση<sup>36</sup> και πνευμονία<sup>37</sup>], οι οφθαλμοί [επισκληρίτιδα, επιπεφυκίτιδα<sup>38</sup> και ραγοειδίτιδα<sup>39</sup>], οι νεφροί [οξεία νεφρική ανεπάρκεια<sup>40</sup> και νεφρίτιδα του λύκου<sup>41</sup>], ενώ συμπεριλαμβάνουν και νευρολογικά σύνδρομα [άσπιτη μηνιγγίτιδα<sup>42</sup>, εγκάρσια

μυελίτιδα<sup>43</sup> και σύνδρομο Guillain-Barre<sup>44</sup>]. Οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών κατόπιν θεραπείας με αναστολείς του PD-1, είναι σπανιότερες συγκριτικά με τις αποδιδόμενες στο ipilimumab. Σε μελέτη φάσης I περιγράφηκε πνευμονίτιδα ως παρενέργεια της θεραπείας με PD-1 αναστολείς, η οποία κατέληξε σε τρεις θανάτους.<sup>45</sup> Πρόσφατα, καταγράφηκαν τρεις περιπτώσεις πνευμονίτιδας, με εξέλιξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σε ασθενείς που έλαβαν nivolumab.<sup>46</sup> Η τοξικότητα η οποία εμφανίζεται ως επακόλουθο της συνδυαστικής θεραπείας CTLA-4 με PD-1 αναστολείς, συνήθως αφορά σε πολλαπλά όργανα. Σύμφωνα με τη μελέτη CheckMate-067, η συνδυαστική θεραπεία συνοδεύεται με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4 [55% έναντι 16,3% σε μονοθεραπεία με nivolumab και 27,3% σε μονοθεραπεία με ipilimumab αντίστοιχα].<sup>33</sup> Η γρήγορη αναγνώριση αυτών των παρενεργειών και η προσωρινή χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, συνήθως αποδίδουν χωρίς να μειώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Χρησιμοποιούνται κατά βάση κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με ανοσο-σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν αυτά δεν αποφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων, το infliximab έχει χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες καταστάσεις όπως η κολίτιδα.<sup>47</sup> Επιπρόσθετα, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει πως η παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση που οφείλεται στο ipilimumab σχετίζεται με την εμφάνιση παρενεργειών.<sup>48,49</sup> Εντούτοις, καθώς η επίπτωση σημαντικών παρενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία με αναστολείς PD-1 είναι χαμηλή, η πιθανή συσχέτιση της αποτελεσματικότητάς τους με την παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών παραμένει ασαφής.

### **Βιοδείκτες**

Η έναρξη της θεραπείας με αναστολείς PD-1 παραμένει μεγάλη πρόκληση για τους ογκολόγους, καθώς μόνο το 1/3 των ασθενών αποκρίνεται στη θεραπεία. Πρόσφατα, η αναζήτηση βιοδεικτών με στόχο την επιλογή ενός πληθυσμού ασθενών οι οποίοι είναι πιθανό να ωφεληθούν από τη χορήγηση PD-1 αναστολέων καθώς και η πρόβλεψη της κλινικής τους αποτελεσματικότητας, αποτελούν πολύ δημοφιλή ερευνητικά πεδία. Στην κατεύθυνση αυτή, έχουν ερευνηθεί εκτενώς η έκφραση των PD-1/PD-L1/PD-L2,<sup>50</sup> η μέτρηση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, οι δείκτες T-λεμφοκυττάρων, τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα που διηθούν

τον όγκο<sup>51</sup> ή/και το μικροπεριβάλλον της φλεγμονής.<sup>52</sup> Το μικροπεριβάλλον του όγκου φαίνεται πως αποτελεί το κύριο σημείο αλληλεπιδράσεων μεταξύ του PD-1 και των προσδετών του. Επομένως, η έκφραση του PD-1 από τα καρκινικά κύτταρα, αποτελεί πιθανότατα τον περισσότερο υποσχόμενο βιοδείκτη πρόβλεψης της απόκρισης στη θεραπεία με αναστολείς PD-1. Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει τη συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του PD-L1 από τα καρκινικά κύτταρα και της αντικειμενικής απόκρισης (45), εντούτοις υπάρχουν ακόμη αμφιβολίες καθώς σε επόμενες μελέτες υπονοήθηκε ότι η προγνωστική αξία της έκφρασης του PD-1 μπορεί να μην είναι τόσο ξεκάθαρη όσο είχε αρχικά περιγραφεί.<sup>50,53,54</sup> Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι ακόμη και ασθενείς με αρνητική έκφραση του PD-L1 είναι δυνατόν να έχουν καλή απόκριση στη θεραπεία ή και πλήρη ύφεση της νόσου. Σύμφωνα με τη μελέτη CheckMate-067, ακόμη και σε ασθενείς με αρνητική έκφραση PD-L1 (< 5%), το διάμεσο PFS ανήλθε σε 11,2 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας, έναντι 5,3 μηνών στη μονοθεραπεία με nivolumab και 2,8 μηνών στη μονοθεραπεία με ipilimumab αντίστοιχα.<sup>33</sup> Επομένως, η απουσία έκφρασης του PD-L1 δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστο κριτήριο αποκλεισμού ασθενών από τη χορήγηση θεραπείας με αναστολείς PD-1. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός για το θετικό αποτέλεσμα της έκφρασης του PD-L1, γεγονός που περιπλέκει ακόμη περισσότερο την εδραίωσή του ως βιοδείκτη.

#### **Αναστολείς της μεταγωγής σήματος: μοριακή στοχεύουσα θεραπεία**

Η προοδευτική κατανόηση τόσο των μοριακών μηχανισμών ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης και του κυτταρικού θανάτου όσο και των γενετικών μεταλλάξεων στην καρκινογένεση, παράλληλα με την πρόοδο στο πεδίο της ανοσοθεραπείας, συνετέλεσαν στην ανάπτυξη των μοριακά στοχευουσών θεραπειών του προχωρημένου μελανώματος. Το μονοπάτι των MAP κινασών, το οποίο προάγει την κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση και επιβίωση, αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του όγκου. Το μεταλλαγμένο BRAF ενεργοποιεί με συνεχή τρόπο τη δραστηριότητα της ERK, οδηγώντας στην καρκινογένεση, μέσω της αυξημένης εισόδου στον κυτταρικό κύκλο και της καταστολής της απόπτωσης.<sup>55</sup> Οι πιο συχνές μεταλλάξεις του BRAF προκύπτουν από σημειακή μετάλλαξη της βαλίνης (V), η οποία αντικαθίσταται

από γλουταμικό οξύ (E) στο κωδικόνιο 600 (BRAF V600E).<sup>56</sup> Έχει αναφερθεί πως περίπου στο 60% των δερματικών μελανωμάτων ανιχνεύεται η μετάλλαξη BRAF V600E.<sup>55,57,58</sup> Εξαιτίας του σημαντικού οφέλους της στοχευμένης θεραπείας του μονοπατιού των MAP κινασών στην επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, ο FDA ενέκρινε τους BRAF αναστολείς vemurafenib και dabrafenib το 2011 και το 2013 αντίστοιχα και τον MEK αναστολέα trametinib το 2013. Οι εν λόγω αναστολείς στοχεύουν σε συγκεκριμένη μοριακή μετάλλαξη που τυχόν ανιχνεύεται στους ασθενείς, αντί να επιτίθενται σε όλα τα διαιρούμενα κύτταρα όπως οι κλασικοί κυτταροστατικοί παράγοντες. Η μοριακή στοχεύουσα θεραπεία προάγει τις εξατομικευμένες στρατηγικές στη θεραπεία του καρκίνου. Πλέον, οι εκλεκτικοί BRAF όσο και οι συνδυασμένοι BRAF/MEK αναστολείς αποτελούν ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα και ανιχνευμένη μετάλλαξη BRAF600.

#### **BRAF αναστολείς: vemurafenib και dabrafenib**

Το vemurafenib ήταν ο πρώτος BRAF αναστολέας που απέφερε όφελος στην επιβίωση ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III, το vemurafenib συγκρίθηκε με το χημειοθεραπευτικό dacarbazine σε 675 ασθενείς με μεταστατικό μη προθεραπευμένο μελάνωμα και ταυτοποιημένη μετάλλαξη BRAF V600E. Το ORR ήταν 48% για το vemurafenib και 5% για το dacarbazine. Παράλληλα, παρατηρήθηκε σημαντική επιμήκυνση του διαμέσου PFS της τάξης των 5,3 μηνών στην ομάδα του vemurafenib έναντι 1,6 μηνών στην ομάδα του dacarbazine.<sup>59</sup> Ένας άλλος BRAF αναστολέας, το dabrafenib, είχε παρόμοιο κλινικό όφελος σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μη εξαιρεσιμο μελάνωμα σταδίου III ή IV. Το διάμεσο PFS υπολογίστηκε 5,1 μήνες για το dabrafenib και 2,7 μήνες για το dacarbazine.<sup>60</sup>

#### **MEK αναστολείς: trametinib και cobimetinib**

Μία άλλη θεραπευτική στρατηγική η οποία στοχεύει στο μονοπάτι BRAF-MEK-ERK, είναι η αναστολή του MEK. Το trametinib είναι ένας MEK1/2 αναστολέας ο οποίος έχει επιφέρει κλινικό όφελος σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που φέρουν τη μετάλλαξη BRAF.<sup>61</sup> Το 2013, το trametinib έγινε ο πρώτος MEK αναστολέας ο οποίος εγκρίθηκε ως μονοθεραπεία για BRAF V600E/K θετικά προχωρημένα μελανώματα, βάσει του κλινικού οφέλους που κα-

ταγράφηκε στη μελέτη φάσης III METRIC.<sup>61</sup> Το διάμεσο PFS υπολογίστηκε 4,8 μήνες με το trametinib και 1,5 μήνες με τη χημειοθεραπεία. Το ORR στους 6 μήνες ήταν 81% για το trametinib και 67% για τη χημειοθεραπεία. Ένας άλλος MEK αναστολέας, το cobimetinib, εγκρίθηκε από τον FDA σε συνδυασμό με vemurafenib για τη θεραπεία ασθενών με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό, θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600, μελάνωμα, σύμφωνα με τα δεδομένα της κλινικής μελέτης φάσης III COBRIM.<sup>62</sup>

### **Συνδυαστική θεραπεία με αναστολείς μεταγωγής σήματος**

Η μονοθεραπεία με BRAF και MEK αναστολείς επέδειξε αξιοσημείωτη αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και ξεκάθαρο κλινικό όφελος σε ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένο μελάνωμα.<sup>59,60,63,64</sup> Εντούτοις, εμφανίστηκε αναπόφευκτα αντίσταση στη θεραπεία σε μικρό χρονικό διάστημα από την έναρξη της αγωγής.<sup>65</sup> Έχει προταθεί ποικιλία μηχανισμών προκειμένου να ερμηνευτεί η αντίσταση στη θεραπεία αναστολής του BRAF, συμπεριλαμβανομένων του ομοδιμερισμού επαγόμενου από τους BRAF αναστολείς και του ετεροδιμερισμού των wild-type RAF ισομορφών, οι οποίες παραδόξως επανενεργοποιούν το μονοπάτι MAPK.<sup>65-67</sup> Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί σε ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων της ανάπτυξης δευτερογενών όγκων όπως καρκινώματα από πλακώδη κύτταρα,<sup>68</sup> κερατοακανθώματα,<sup>69</sup> νέο πρωτοπαθές μελάνωμα,<sup>70</sup> λευχαιμία<sup>71</sup> κ.ά. Στοχεύοντας διαφορετικά μόρια στο ίδιο σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω του συνδυασμού ενός BRAF και ενός MEK αναστολέα, ενδέχεται να καθυστερεί η αντίσταση στη θεραπεία, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ανάπτυξης δευτερογενών νεοπλασιών και την επαγωγή της περαιτέρω εξάλειψης του όγκου. Μια πρόσφατη κλινική μελέτη φάσης III συνέκρινε το συνδυασμό dabrafenib και trametinib έναντι dabrafenib και εικονικού φαρμάκου στην πρώτη γραμμή θεραπεία ασθενών με μη-εξαιρεσιμο μεταστατικό BRAF V600-μεταλλαγμένο μελάνωμα.<sup>72</sup> Το διάμεσο PFS ήταν 9,3 μήνες στο σκέλος του συνδυασμού συγκρινόμενο με 8,8 μήνες στην ομάδα ελέγχου. Τα ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων ήταν 67% στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό και 51% στην ομάδα ελέγχου. Μια άλλη μελέτη φάσης III συνέκρινε το συνδυασμό vemurafenib και cobimetinib έναντι vemurafenib και εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν διάμεσο PFS της τάξης των 9,9 μηνών στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 6,2 μηνών στην ομάδα ελέγχου.<sup>62</sup>

Εκτός από το μονοπάτι MAPK, η διαταραχή στη σηματοδότηση στο μονοπάτι PI3K-AKT-mTOR αποτελεί έναν ακόμα σημαντικό μηχανισμό αντίστασης στη θεραπεία με BRAF αναστολείς.<sup>73</sup> Ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K-AKT συχνά συμβαίνει είτε μέσω ενεργοποιητικής μετάλλαξης στο PIK3CA, είτε μέσω αναστολής του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN.<sup>74,75</sup> Συνεπώς στόχευση του συγκεκριμένου μονοπατιού με PI3K, AKT ή mTOR αναστολείς οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίησή του, με συνοδό μείωση της ικανότητας επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων. Μελέτη φάσης I στην οποία εφαρμόστηκε στρατηγική διπλής θεραπευτικής στόχευσης των RAF/MEK/ERK και PI3K/AKT/mTOR σηματοδοτικών μονοπατιών, εμφάνισε αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα με αναπόφευκτο ωστόσο κόστος ως προς τις τοξικότητες.<sup>76</sup>

### **Συνδυασμός ανοσοθεραπείας με μοριακά στοχεύουσες ή άλλες θεραπείες: πρόκειται άραγε για τον απόλυτο στόχο;**

Η επιτυχημένη ανάπτυξη των δύο αυτών επιμέρους θεραπευτικών στρατηγικών στη αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, συνοδεύτηκε και από μερικά μειονεκτήματα. Η προσέγγιση της μοριακά στοχεύουσας θεραπείας συχνά οδήγησε σε ραγδαίες και αξιοσημείωτες ανταποκρίσεις στην πλειοψηφία των ασθενών με στοχεύουσα μετάλλαξη, ωστόσο το κλινικό όφελος ήταν παροδικό λόγω της γρήγορης εμφάνισης αντίστασης στη θεραπεία. Η χρήση BRAF αναστολέα ως μονοθεραπείας ή ο συνδυασμός BRAF και MEK αναστολέων οδήγησε σε έλεγχο της νόσου σε ποσοστό άνω του 90%, εντούτοις οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή μέσα σε ένα χρόνο.<sup>77</sup> Στον αντίποδα με την ανοσοθεραπεία, μολονότι προέκυψε μακροπρόθεσμο όφελος επιβίωσης, μόνο ένα περιορισμένο ποσοστό ασθενών ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Το ipilimumab συνδυάστηκε από συνολική επιβίωση σχεδόν 20% στην τριετία.<sup>78</sup> Οι δεύτερης γενιάς αναστολείς των «σημείων ανοσολογικού ελέγχου» PD-1 και PD-L1 μπορούν να επιτύχουν σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης με σχετικά γρήγορη έναρξη και παρατεταμένη διάρκεια. Όσον αφορά σε ασθενείς με BRAF-μεταλλαγμένο προχωρημένο μελάνωμα, η βέλτιστη διαδοχική θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου. Σε ασθενείς με επιθετική, υψηλού φορτίου και συμπτωματική νόσο, οι BRAF αναστολείς μπορούν να δράσουν ανακουφιστικά, ενώ σε εκείνους με ηπιότερη, χαμηλού φορτίου και ασυμπτωματική νόσο, η χορήγηση ανοσοθεραπείας

προσδίδει καλύτερες πιθανότητες για μακροπρόθεσμη επιβίωση.<sup>79</sup>

Το ενδιαφέρον ως προς το συνδυασμό μοριακά στοχευουσών θεραπειών με την ανοσοθεραπεία προϋπήρχε.<sup>80</sup> Θεωρητικά, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μπορούν να «συλλέξουν» τα καρκινικά αντιγόνα που απελευθερώνονται από την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, σαν επακόλουθο της χορήγησης μοριακά στοχευουσών θεραπειών, και να τα παρουσιάσουν στα ογκο-ειδικά Τ-κύτταρα, επάγοντας την περαιτέρω αντι-νεοπλασματική ανοσιακή απάντηση. Τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα στη συνέχεια ενεργοποιούν ανασταλικά μόρια όπως το CTLA-4 και το PD-1 εξαιτίας ενδογενών και εξωγενών μηχανισμών ανοχής. Επομένως, ο συνδυασμός αναστολέων «σημείων ανοσολογικού ελέγχου» μπορεί πιθανά να επάγει την παρατεινόμενη Τ-κυτταρική ανοσιακή απάντηση έναντι του όγκου.<sup>81</sup> Εντούτοις, η αρχική μελέτη φάσης I που δοκίμασε το συνδυασμό vemurafenib με ipilimumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα τερματίστηκε πρόωρα λόγω σημαντικής ηπατοτοξικότητας.<sup>82</sup> Σε εξέλιξη βρίσκεται μια άλλη μελέτη φάσης I, στην οποία δοκιμάζεται ο συνδυασμός dabrafenib με ipilimumab σε ασθενείς με V600E/K μεταλλαγμένο, μη εξαιρέσιμο μελάνωμα. Πρώιμα δεδομένα της μελέτης αυτής, συγκλίνουν υπέρ αποδεκτής ανοχής του συνδυασμού, χωρίς συσχέτιση με σημαντική ηπατοτοξικότητα.<sup>83</sup>

Προσπάθειες για την περαιτέρω επιμήκυνση της διάρκειας των ανταποκρίσεων, πιθανά θα περιλαμβάνουν το σχεδιασμό θεραπειών με τριπλούς ή και τετραπλούς συνδυασμούς παραγόντων σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη, για την αξιολόγηση του τριπλού συνδυασμού BRAF και MEK αναστολέων με ανοσοθεραπεία [dabrafenib +/- trametinib σε συνδυασμό ipilimumab (NCT01767454), καθώς και vemurafenib με cobimetinib σε συνδυασμό με anti-PD-L1 μονοκλωνικό αντίσωμα (NCT01656642)]. Στο ίδιο πλαίσιο εντάσσονται και πιο πρόσφατοι συνδυασμοί ανοσοθεραπείας με ακτινοθεραπεία.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος αυξάνονται ολοένα, με την εξέλιξη και εμπέδωση της γνώσης της βιολογίας της νόσου και της ανοσιακής ρύθμισης. Οι προοπτικές στη θεραπεία του μελανώματος είναι εντυπωσια-

κές και θα εδραιώνονται όσο νέοι στόχοι και θεραπευτικές παρεμβάσεις ανακαλύπτονται και εφαρμόζονται. Με τον τρόπο αυτό δίνεται ώθηση στην εξατομικευμένη προσέγγιση και την εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπειών, ώστε το μεταστατικό μελάνωμα να καταστεί δυνητικά ιάσιμη νόσος.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64:9-29.
2. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9:587-95.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. *J Clin Oncol.* 2009; 27:6199-6206.
4. Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM. Screening and prevention measures for melanoma: is there a survival advantage? *Curr Oncol Rep.* 2012; 14:458-67.
5. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1):158-66.
6. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998; 16(5):1743-51.
7. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(6):1118-25.
8. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364(22):2119-27.
9. Printz C. Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(14):1047-8.
10. Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer.* 1998;83(4):797-805.
11. Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park).* 2002; 16(11 Suppl 13):11-20.
12. Petrella T, Quirt I, Verma S, et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2007; 33:484-96.
13. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the Systemic Administration of Autologous Lymphokine-Activated Killer Cells and Recombinant Interleukin-2 to Patients with Metastatic Cancer. *N Engl J Med.* 1985; 313(23):1485-92.
14. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell costimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(4):227-42.

15. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *J Exp Med*. 2000; 192(7):1027-34.
16. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994; 1(5):405-13.
17. Blank C, Brown I, Peterson AC, et al. PD-L1/B7H-1 Inhibits the Effector Phase of Tumor Rejection by T Cell Receptor (TCR) Transgenic CD8+ T Cells. *Cancer Res*. 2004; 64(3):1140-5.
18. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8):711-23.
19. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004; 10(9):909-15.
20. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2517-26.
21. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(10):1191-6.
22. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(5):522-30.
23. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17):1889-94.
24. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26):2521-32.
25. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 384(9948):1109-17.
26. Dummer R, Daud A, Puzanov I, et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med*. 2015; 13(Suppl 1): O5.
27. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(4):375-84.
28. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4):320-30.
29. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(21):9543-53.
30. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(9): 4275-80.
31. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(2):122-33.
32. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015: 76-83.
33. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(1):23-34.
34. Pintova S, Sidhu H, Friedlander PA, et al. Sweet's syndrome in a patient with metastatic melanoma after ipilimumab therapy. *Melanoma Res*. 2013; 23(6):498-501.
35. Della Vittoria Scarpati G, Fucciello C, Perri F, et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. *Onco Targets Ther*. 2014; 7:203-9.
36. Berthod G, Lazor R, Letovanec I, et al. Pulmonary Sarcoid-Like Granulomatosis Induced by Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17):e156-9.
37. Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, et al. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest*. 2013; 143(3):858-61.
38. Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, et al. Ipilimumab-induced Ocular and Orbital Inflammation--A Case Series and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016; 24:140-6.
39. Robinson MR, Chan C-C, Yang JC, et al. Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 Blockade in Patients with Metastatic Melanoma: A New Cause of Uveitis. *J Immunother*. 2004; 27(6):478-9.
40. Forde PM, Rock K, Wilson G, et al. Ipilimumab-induced immune-related renal failure--a case report. *Anticancer Res*. 2012; 32(10):4607-8.
41. Fadel F, Karoui KE, Knebelmann B. Anti-CTLA4 Antibody-Induced Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2009; 361(2):211-12.
42. Bot I, Blank CU, Boogerd W, et al. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol*. 2013; 13(4):278-80.
43. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, et al. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol*. 2014; 16(4):589-93.
44. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol*. 2011;22(4):991-993.
45. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26):2443-54.
46. Nishino M, Sholl LM, Hatabu H, et al. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):288-90.
47. Pagès C, Gornet JM, Monsel G, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res*. 2013; 23(3):227-30.

48. Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity Correlates With Tumor Regression in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25):6043-53.
49. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(22 Pt 1): 6681-8.
50. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 Ligands, and Other Features of the Tumor Immune Microenvironment with Response to Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(19):5064-74.
51. Tumeh PC, Harvieu CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014; 515(7528):568-71.
52. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2189-99.
53. Mahoney KM, Atkins MB. Prognostic and predictive markers for the new immunotherapies. *Oncology (Williston Park)*. 2014; 28 Suppl 3:39-48.
54. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, Efficacy, and Biomarkers of Nivolumab With Vaccine in Ipilimumab-Refractory or -Naive Melanoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(34):4311-18.
55. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892):949-54.
56. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004; 5(11): 875-85.
57. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med*. 2005; 353(20):2135-47.
58. Gorden A, Osman I, Gai W, et al. Analysis of BRAF and N-RAS mutations in metastatic melanoma tissues. *Cancer Res*. 2003; 63(14):3955-7.
59. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2507-16.
60. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9839):358-65.
61. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 367(2):107-14.
62. Larkin J, Ascierto PA, Drino B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20):1867-76.
63. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(3):323-32.
64. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012; 366(8):707-14.
65. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1297-1304.
66. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. 2010; 468(7326):973-7.
67. Emery CM, Vijayendran KG, Zipse MC, et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(48): 20411-6.
68. Harvey NT, Millward M, Wood BA. Squamoproliferative Lesions Arising in the Setting of BRAF Inhibition. *Am J Dermatopathol*. 2012; 34(8):822-6.
69. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2012; 366(3):207-15.
70. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical Melanocytic Proliferations and New Primary Melanomas in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Selective BRAF Inhibition. *J Clin Oncol*. 2012; 30(19): 2375-83.
71. Callahan MK, Rampal R, Harding JJ, et al. Progression of RAS-Mutant Leukemia during RAF Inhibitor Treatment. *N Engl J Med*. 2012; 367(24):2316-21.
72. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20):1877-88.
73. Gopal YN, Deng W, Woodman SE, et al. Basal and treatment-induced activation of AKT mediates resistance to cell death by AZD6244 (ARRY-142886) in BRAF-mutant human cutaneous melanoma cells. *Cancer Res*. 2010; 70(21):8736-47.
74. Paraiso KH, Xiang Y, Rebecca VW, et al. PTEN Loss Confers BRAF Inhibitor Resistance to Melanoma Cells through the Suppression of BIM Expression. *Cancer Res*. 2011; 71(7):2750-60.
75. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired Resistance to BRAF Inhibitors Mediated by a RAF Kinase Switch in Melanoma Can Be Overcome by Cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*. 2010; 18(6):683-95.
76. Shimizu T, Tolcher AW, Papadopoulos KP, et al. The Clinical Effect of the Dual-Targeting Strategy Involving PI3K/AKT/mTOR and RAS/MEK/ERK Pathways in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(8):2316-25.
77. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2012; 367(18):1694-1703.
78. McDermott D, Haanen J, Chen TT, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol*. 2013; 24(10): 2694-8.
79. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients

- with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol.* 2013; 14(2):e60-69.
80. Wargo JA, Cooper ZA, Flaherty KT. Universes Collide: Combining Immunotherapy with Targeted Therapy for Cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4(12):1377-86.
81. Hu-Lieskovan S, Robert L, Moreno BH, et al. Combining Targeted Therapy With Immunotherapy in BRAF-Mutant Melanoma: Promise and Challenges. *J Clin Oncol.* 2014; 32(21):2248-54.
82. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, et al. Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab. *N Engl J Med.* 2013; 368(14):1365-6.
83. Puzanov I, Callahan MK, Linette GP, et al. Phase 1 study of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) with or without trametinib (T) in combination with ipilimumab (Ipi) for V600E/K mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (MM) *J Clin Oncol.* 2014; 32:abstr 2511.

---

**Αθήνηγογραφία:****Γεωργιος Πενθερουδακης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Ογκολογίας

Ογκολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τηλ 26510 99394

Email: oncolsec@cc.uoi.gr

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΕΞΙΚΟ  
ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ



BH

DORLAND'S

ΙΑΤΡΙΚΟ  
ΛΕΞΙΚΟ

ΑΓΓΛΟΕΛΛΗΝΙΚΟ & ΕΛΛΗΝΟΑΓΓΛΙΚΟ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ-ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ  
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΑΤΟΥΛΗΣ



Σκληρό εξώφυλλο

Διαστάσεις: 17 x 24 cm

Σελίδες: 1124

isbn: 960-7398-21-1

Τιμή: 70 €

ΕΚΔΟΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Για Πληροφορίες-Παραγγελίες  
Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αθήνα 115 27  
Τηλ.: 210 7789125, 210 7793012, Fax: 210 7759141  
email: [info@inbooks.gr](mailto:info@inbooks.gr)  
site: [www.inbooks.gr](http://www.inbooks.gr)

# Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της σύγχρονης συστηματικής θεραπείας του κακοήθους μελανώματος του δέρματος

**Βρυζάκη Ε.  
Γεωργίου Σ.**

Δερματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

## Περίληψη

Η χρήση τόσο στοχευμένων θεραπειών όπως οι αναστολείς BRAF (BRAFi) και MEK (MEKi) όσο και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων όπως οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs) έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια σε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωσης σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή προχωρημένο κακοήθες μελάνωμα του δέρματος (cMM).

Οι BRAFi και MEKi αποτελούν αναστολείς των κινασών σερίνης/θρεονίνης και τυροσίνης αντίστοιχα και εμποδίζουν την ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού MAPK σε ασθενείς με cMM που φέρουν την μετάλλαξη V600E BRAF.

Οι ICIs παρεμποδίζουν την λειτουργία ανασταλτικών μορίων-υποδοχέων του ανοσολογικού συστήματος, τέτοιων όπως του κυτταροτοξικού T-ηεμφοκυτταρικού αντιγόνου-4 (CTLA-4), της πρωτεΐνης του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και του προσδέματός της (PD-L1), οδηγώντας σε ενεργοποίηση των ειδικών έναντι του όγκου κυτταροτοξικών T- ηεμφοκυττάρων.

Παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα των παραγόντων αυτών, η χορήγησή τους είναι δυνατόν να περιορισθεί λόγω εμφάνισης παρενεργειών ή σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών (irAEs), από διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένου του δέρματος.

Οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κνησμό, φωτοευαισθησία, HPV λοιμώξεις, παλαμοπεληματιαία κερατοδερμία, θυλακική υπερκεράτωση, μη μελανωτικούς καρκίνους του δέρματος, ηεύκη και δερματικά εξανθήματα το εύρος των οποίων κυμαίνεται από κηλιδοβηλατιδώδες εξάνθημα έως σύνδρομο Stevens-Johnson, φαρμακευτικό εξάνθημα με νωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) και τοξική επιδερμидική νεκρόλυση (TEN).

## *Cutaneous Side Effects of Current Systemic Treatment for Cutaneous Malignant Melanoma*

*Vryzaki E., Georgiou S.*

## Summary

In recent years, the introduction of targeted therapies including both BRAF and MEK inhibitors (BRAFi και MEKi), as well as Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) has led to high response rates and survival in patients with unresectable or metastatic/advanced cutaneous malignant melanoma (cMM).

BRAFi and MEKi are serine/threonine and tyrosine kinases inhibitors, respectively, blocking the MAPK signaling pathway in patients with cMM bearing the V600E BRAF mutation.

ICIs are new immunologic agents that block inhibitory receptors of immune system elements, such as cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1), leading to the activation of tumor-specific cytotoxic T cells against tumor cells.

Despite the impressive benefits of these agents, their use can be hampered by the occurrence of side

effects or immune-related adverse events, which can affect any organ system including the skin. The adverse cutaneous reactions include pruritus, photosensitivity, warts, palmoplantar keratoderma, keratosis pilaris, non-melanoma skin cancers, vitiligo and skin exanthemas ranged from maculopapular rashes to Stevens-Johnson syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and toxic epidermal necrolysis (TEN).

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Κακόηθες μελάνωμα δέρματος, αναστολείς BRAF, αναστολείς MEK, αναστολείς ανοσο-λογικών σημείων ελέγχου, δερματική τοξικότητα

**KEY WORDS** • Cutaneous malignant melanoma, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, immune checkpoint inhibitors, cutaneous toxicity

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η σύγχρονη συστηματική θεραπεία του Κακόηθους Μελανώματος του δέρματος (cMM) με την εφαρμογή τόσο των στοχευμένων θεραπειών με τους αναστολείς BRAF και MEK, όσο και της ανοσοθεραπείας με τους αναστολείς ανοσο-λογικών σημείων ελέγχου (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs), έχει φέρει επανάσταση στην θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ανεγχείρητο ή προχωρημένο μελάνωμα.

Όμως με την ολοένα αυξανόμενη χρήση των θεραπευτικών αυτών παραγόντων, έχουν προκύψει πολυάριθμες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) διαφόρου βαθμού βαρύτητας, οι οποίες είναι σε θέση να επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς και να οδηγούν σε προσωρινή ή και μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

### Ι. Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους αναστολείς BRAF και MEK

#### Γενικά

Η πλειονότητα (ποσοστό περίπου 50%) των κακόηθων μελανωμάτων του δέρματος οφείλονται στην μετάλλαξη V600E του πρωτοογκογονιδίου BRAF<sup>1,2</sup> το οποίο κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη. Η BRAF πρωτεΐνη αποτελεί μια κινάση σερίνης/θρεονίνης, στοιχείο του σηματοδοτικού μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK, γνωστού ως MAPK (mitogen-activating protein kinase), και παίζει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση της οδού MAP/ERK κινασών, η δυσλειτουργία της οποίας αποτελεί κρίσιμο σημείο στην παθογένεια του μελανώματος.<sup>3</sup>

Η BRAF V600E μετάλλαξη οδηγεί στην ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού MAPK προ-

καλώντας αναστολή της απόπτωσης και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων.

Η ανακάλυψη της μοριακής βάσης του μελανώματος, οδήγησε στην ανάπτυξη και χρήση αναστολέων του BRAF ως πολλά υποσχόμενη θεραπευτική αγωγή στο μεταστατικό στάδιο της νόσου. Το vemurafenib και το dabrafenib αποτελούν δύο εκλεκτικούς BRAF αναστολείς (BRAFi), οι οποίοι χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη αγωγή, για την θεραπεία του ανεγχείρητου ή μεταστατικού μελανώματος σε ασθενείς με μετάλλαξη του BRAF γονιδίου<sup>4-7</sup> εμποδίζοντας την ενεργοποίηση της οδού MAPK.

Επιπλέον προσφάτως αναπτύχθηκαν οι MEK αναστολείς (MEKi), το trametinib και cobimetinib, παράγοντες που αναστέλλουν την αντίστοιχη κινάση τυροσίνης, που επίσης συμμετέχει στο μονοπάτι των MAP κινασών και χορηγούνται στην θεραπεία μελανώματος θετικού για μετάλλαξη του BRAF γονιδίου.<sup>6,7</sup>

Η χρήση των BRAFi και MEKi αυξάνει σημαντικά το ποσοστό ανταπόκρισης και τη συνολική επιβίωση των ασθενών αυτών. Παρά το γεγονός ότι οι δύο τύποι αναστολέων είναι καλά ανεκτοί, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) μπορεί να προκύψουν είτε λόγω της αναστολής είτε λόγω της παράδοξης επανενεργοποίησης της σηματοδότησης των MAP κινασών.<sup>8</sup> Ωστόσο, συνιστάται ο συνδυασμός ενός BRAF και ενός MEK αναστολέα, καθώς έχει αποδειχθεί πως η θεραπεία αυτή συρρικνώνει για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα τους όγκους, μειώνοντας ταυτόχρονα τις ΑΕ που προκαλούν οι συγκεκριμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες.<sup>3,6,7</sup>

### Κλινικές εκδηλώσεις δερματικής τοξικότητας από τους αναστολείς BRAF

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς, σε ποσοστό 92-95%,

που ακολουθούν θεραπεία με αναστολείς BRAF θα εμφανίσουν δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>8</sup> (Πίνακας 1), οι κυριότερες εκ των οποίων είναι οι ακόλουθες:

**Εξάνθημα** κηλιδοβλατιδώδες ή τύπου θυλακικής υπερκεράτωσης ή μυρμηκιάδες και υπερκερατωσικό φαινοτυπικά παρόμοιο με αυτό της νόσου Darier ή νόσου Grover, λόγω και της δυσκεράτωσης και ακανθόλυσης που εμφανίζει στην ιστοπαθολογική εξέταση, εμφανίζεται σε συχνότητα 64-75% των ασθενών.<sup>7,9-11</sup> Στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματικό, ενώ έχει αναφερθεί συνύπαρξη με ξηρότητα, χειλίτιδα και κνησμό.<sup>8</sup> Εντοπίζεται κυρίως στον κορμό και στα άκρα, συνήθως με απουσία προσβολής του τριχωτού της κεφαλής. Το εξάνθημα παρουσιάζεται περίπου 11 ημέρες (με διακύμανση από 7-55 ημερών) μετά την έναρξη της αγωγής, είναι γενικά αυτοπεριοριζόμενο και υποστρέφει αυτομάτως μετά από μέσο χρόνο 18 ημερών από την εμφάνισή του. Η εκδήλωση ή η σοβαρότητα του εξανθήματος δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ανταπόκριση στην θεραπεία.<sup>7</sup> Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι γενικά συμπτωματική, ενώ τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος και διακοπή της θεραπείας σπανίως είναι απαραίτητη.

**Οι HPV λοιμώξεις** τύπου κοινών μυρμηκίων, αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη δερματική ΑΕ του Vemurafenib.<sup>12-14</sup> Εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 41% των ασθενών, κατά μέσον όρο 50 ημέρες μετά την

έναρξη της θεραπείας. Οι HPV λοιμώξεις εντοπίζονται κυρίως στις περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου και σπανιότερα στον κορμό και στα άκρα.

**Κερατοκάνθωμα (ΚΑ) και Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC)** έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 20-30% και 10-20% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με vemurafenib και dabrafenib, αντίστοιχα.<sup>7,9,15</sup> Εμφανίζονται εντός 2-36 εβδομάδων μετά την έναρξη της αγωγής, ειδικά σε εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος. Το SCC είναι συνήθως καλά διαφοροποιημένο και τόσο το ΚΑ όσο και το SCC δεν απαιτούν περαιτέρω θεραπεία εκτός από την πλήρη εκτομή. Η αιτιοπαθογένεια δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη και φαίνεται ότι σε αυτήν συμμετέχει μια “παράδοξη” ενεργοποίηση του μονοπατιού MAPK. Μοριακές γενετικές μελέτες ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς BRAF, ανέδειξαν αυξημένο ποσοστό μεταλλάξεων του RAS, οι οποίες είναι σε θέση να ενισχύουν τη σηματοδότηση μέσω της οδού MAPK.<sup>7,16-18</sup>

**Ήπα έως σοβαρή φωτοευαισθησία** (σε 26-37% των ασθενών) και σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρά επώδυνα πομφολυγώδη ηλιακά εγκαύματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με vemurafenib,<sup>4,7,15,19</sup> αλλά όχι σε αυτούς που λαμβάνουν dabrafenib. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό πρόβλημα, καθώς περιορίζονται οι καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών, ακόμη και όταν εφαρμόζεται

Πίνακας 1	Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους BRAF αναστολείς	
	HPV λοιμώξεις/Κοινές μυρμηκίες	SCC και Κερατοακάνθωμα
Εξάνθημα	Υποδερματίτιδα	
Φωτοευαισθησία	Θυλακική υπερκεράτωση	
Διαταραχές υψής κι ανάπτυξης τριχών Αλωπεκία	Χειλίτιδα	
Δερματική αντίδραση χειρών-ποδών	Παλαμο-πελματιαία δυσαισθησία	
Ακτινικές υπερκερατώσεις	Σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις	
Κνησμός	BCC	
Ξηροδερμία	Υπερκεράτωση θηλής	
Milia	Μορφολογικές μεταβολές σπύλων	
Κνίδωση	Λεύκη	
Έξαρση ψωρίασης	Αλλοιώσεις ονύχων	

αντιπλιακή προστασία. Δεδομένου ότι η φωτοτοξικότητα είναι κυρίως εξαρτώμενη από την UVA ακτινοβολία που διαπερνά τις γυάλινες επιφάνειες, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μέτρα φωτοπροστασίας ακόμη και σε κλειστούς χώρους.<sup>7,20</sup>

**Υποδερματίτιδα**, όπως οζώδες ερύθημα, έχει περιγραφεί τόσο με τη χορήγηση vemurafenib όσο και με dabrafenib.<sup>7,14,21-26</sup> Σε πρόσφατη μελέτη, έχει αναφερθεί εμφάνιση υποδερματίτιδας σε ποσοστό 14% των ασθενών υπό θεραπεία με vemurafenib. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την παρουσία αρθραλγιών. Ευεργετική επίδραση φαίνεται να έχει η χορήγηση συστηματικών γλυκοκορτικοστεροειδών και αναστολέων COX-2.<sup>7,21</sup> Σε πολλές περιπτώσεις δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης, ενώ έχει περιγραφεί επίσης και αυτόματη ίαση.<sup>7,24</sup>

**Η πελματιαία υπερκεράτωση** χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση κυρίως στα σημεία τριβής των πελμάτων και έχει αναφερθεί σε ποσοστό 6-7% των ασθενών που έλαβαν vemurafenib.<sup>4,7,15</sup> Ήπιες μορφές δερματικής αντίδρασης χειρών-ποδών (hand-foot skin reaction), με κίτρινης χροιάς υπερκερατωσικές πλάκες τύπου τύλων χωρίς σημαντική φλεγμονή, στα σημεία τριβής σε παλάμες και πέλματα, έχουν διαπιστωθεί σε 60% των ασθενών, και θα πρέπει να διακρίνεται από το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας<sup>7,27</sup> που εμφανίζεται υπό θεραπεία με αναστολείς πολλαπλών κινασών, όπως το sorafenib.

Άλλες υπερκερατωσικές βλάβες που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν **ακτινικές υπερκερατώσεις, milia**, καθώς και **αμφοτερόπλευρη υπερκεράτωση της θηλής**.<sup>7-9,25</sup>

**Διαταραχές των τριχών**, όπως ήπια αλωπεκία, λέπτυνση του τριχικού στελέχους, βραδύς ρυθμός ανάπτυξης τριχών τριχωτού κεφαλής και κορμού, καθώς και εμφάνιση κυματιστών και σγουρών μαλλιών έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 22-36% των ασθενών υπό θεραπεία με αναστολείς BRAF.<sup>7</sup> Αν και δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπεία για την αλωπεκία, αυτή μπορεί να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με τοπική εφαρμογή μινοξιδίλης.

**Μεταβολές της κλινικής μορφολογίας προϋπαρχόντων σπύλων**, καθώς και εμφάνιση νέων σπύλων και νέων πρωτοπαθών μελανωμάτων έχουν περιγραφεί

κατά τη διάρκεια χορήγησης και των δυο BRAFi, τόσο του vemurafenib όσο και του dabrafenib.<sup>4,5,7,28-32</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι νέες βλάβες φέρουν το αγρίου τύπου γονίδιο BRAF, ενώ ορισμένες εμφανίζουν NRAS μεταλλάξεις.<sup>32</sup> Αν και είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιστορικό μελανώματος παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ένα δεύτερο μελάνωμα, η συχνότητα φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολέα BRAF.<sup>28,33</sup> Η παράδοση ενεργοποίησης της οδού MAPK, θεωρείται ότι αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα για δημιουργία της νέας βλάβης όπως και στην περίπτωση των SCCs. Η ύποπτη βλάβη πρέπει να αφαιρείται, ενώ οι ασθενείς μπορούν να συνεχίζουν τη θεραπεία χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.

**Σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις** έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν vemurafenib, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN),<sup>7,34</sup> φαρμακευτικής αντίδρασης με πωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS),<sup>7,35</sup> καθώς και συνδρόμου Sweet.<sup>7,36</sup> Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δερματική αντίδραση, η θεραπεία με vemurafenib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να χορηγείται διαφορετικός BRAF αναστολέας.

#### **Κλινικές εκδηλώσεις δερματικής τοξικότητας από τους αναστολείς MEK**

Δερματικές αντιδράσεις υπό θεραπεία με αναστολείς MEK (MEKi) είναι συχνές και εμφανίζονται σε ποσοστό 87% των ασθενών που λαμβάνουν trametinib.<sup>7,37</sup> Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων είναι παρόμοιο με αυτό που μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Σε αντίθεση με τους BRAFi, δεν έχει διαπιστωθεί αυξημένο ποσοστό δερματικών SCCs ή KA υπό αγωγή με MEKi.

**Ακμοειδές ή βλαυδοφυλκταινώδες εξάνθημα**, εντοπιζόμενο κυρίως στο πρόσωπο και στο κορμό, εμφανίζεται συνήθως στις πρώτες τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, το οποίο μπορεί να επιμολυνθεί από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο.<sup>38</sup> Η πλήρης υποχώρηση του εξανθήματος παρατηρείται εντός 4-6 εβδομάδων μετά τη διακοπή της αγωγής.<sup>7,38,39</sup>

Άλλες δερματικές αλλοιώσεις, οι οποίες εμφα-

νίζονται συνήθως μετά από έξι εβδομάδες θεραπείας με MEKι, περιλαμβάνουν: **παρωνυχία, ξηροδερμία, κνησμό, διαβρώσεις στις ράγες των δακτύλων και στην πτέρνα, γωνιακή χειλίτιδα, αλωπεκία, πλεγγειεκτασίες και υπερμελάγχρωση.**<sup>7,38,39</sup>

Επιπρόσθετα έχει αναφερθεί **αποχρωματισμός των τριχών** του τριχωτού της κεφαλής,<sup>39</sup> όπως έχει ήδη παρατηρηθεί σε θεραπεία με αναστολείς c-Kit,<sup>40</sup> που αποκαθίσταται όμως μετά την διακοπή της αγωγής. **Σοβαρή δερματική τοξικότητα** έχει εμφανισθεί σε 12% των ασθενών που έλαβαν trametinib λόγω δευτεροπαθούς λοίμωξης.<sup>7</sup>

Η θεραπεία των δερματικών ΑΕ από την λήψη MEKι είναι παρόμοια με αυτή που εφαρμόζεται για τις ΑΕ από τους αναστολείς EGFR και περιλαμβάνει τοπικά και συστηματικά αντιβιοτικά ή/και συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή.

**Επί χορηγήσεως συνδυαστικής θεραπείας με BRAFi και MEKι**, η συχνότητα τόσο του ακμοειδούς εξανθήματος όσο και των SCCs είναι μικρότερη συγκριτικά με τη λήψη μόνο του dabrafenib (7% έναντι 19% για το SCC),<sup>6,7</sup> αν και μπορεί να εμφανισθούν συχνότερα ΑΕ σοβαρού βαθμού 3-4.

## II. Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου

### Γενικά

Οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs) αποτελούν μία νέα κατηγορία ανοσοτροποποιητικών παραγόντων που επηρεάζουν την λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων μέσω αναστολής μορίων-υποδοχέων που εδράζονται στα T-λεμφοκύτταρα ή στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ή στα ειδικά κύτταρα του όγκου.<sup>41</sup>

Οι οδοί μεταδόσεως σήματος μέσω αυτών των μορίων αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως κρίσιμοι διαμεσολαβητές ή ανοσολογικά σημεία ελέγχου (immune-checkpoints) της επαγόμενης από τον όγκο ανοσοκαταστολής.<sup>42,43</sup> Η αναστολή τους από τους συγκεκριμένους φαρμακευτικούς παράγοντες έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση των ειδικών έναντι του όγκου κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, την προαγωγή της αντιογκογόνου ανοσολογικής απόκρισης και την καταστροφή των κυττάρων του όγκου.<sup>42,44</sup>

Στους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου περιλαμβάνονται:

**α.** το ipilimumab (IPI), μονοκλωνικό ανθρώπινο IgG1 αντίσωμα έναντι του κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4), το οποίο εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα. Το IPI (anti-CTLA-4 παράγοντας) ενισχύει την αντιογκογόνο απόκριση, αυξάνοντας την ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και την διήθηση του όγκου από αυτά.<sup>41</sup>

**β.** το pembrolizumab (PEMBRO) και nivolumab (NIVO), μονοκλωνικά ανθρώπινα IgG4 αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (programmed cell death-1 receptor, PD-1) που εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, και το atezolimumab, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του προσδέματος της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (programmed cell death -1 ligand, PD-L1) που εκφράζεται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ή κύτταρα του όγκου. Οι anti-PD-1/PD-L1 παράγοντες ασκούν την δράση τους αυξάνοντας την δραστηριότητα των ειδικών για τον όγκο T-λεμφοκυττάρων στους περιφερικούς ιστούς ή στα κύτταρα του όγκου.<sup>41,43</sup>

Παρά το γεγονός ότι η χορήγηση των ICIs σε ασθενείς με μελάνωμα έχει οδηγήσει σε μακράς διάρκειας ανταπόκριση και μεγαλύτερη επιβίωση, η διαταραχή της ισορροπίας του ανοσολογικού συστήματος<sup>42,45</sup> που προκαλείται από αυτούς, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών (immune-related adverse events, irAEs), δυνητικά από οποιοδήποτε οργανικό σύστημα, κυρίως όμως από το δέρμα, ΓΕΣ, ήπαρ, πνεύμονες και ενδοκρινικό σύστημα.

Αν και ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός των irAEs δεν είναι πλήρως κατανοητός, θεωρείται ότι σχετίζεται με την διήθηση εντός των φυσιολογικών ιστών από ανοσολογικά κύτταρα (T-λεμφοκύτταρα CD4+/CD8+, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, και πλασματοκύτταρα) και την παραγωγή από αυτά φλεγμονωδών μεσολαβητών, κυτταροκινών και αντισωμάτων.<sup>41,46</sup>

Η τοξικότητα από το δέρμα αποτελεί μία από τις συχνότερες και στους περισσότερους ασθενείς από τις πλέον πρώιμες irAEs, οι οποίες συχνά οδηγούν σε περιορισμό της χορηγούμενης δόσεως ή σπανιότερα σε διακοπή της ανοσοθεραπείας. Στην πλειονότητά τους οι δερματικές irAEs είναι ήπιες και αναστρέψιμες εφόσον αντιμετωπισθούν εγκαίρως<sup>47</sup> ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.<sup>48</sup>

### Χρόνος εμφάνισης και συχνότητα δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των ICIs

Οι δερματικές ΑΕ εμφανίζονται κατά μέσον όρο σε 3,6 εβδομάδες μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας με ICIs και υποχωρούν συνήθως εντός 4-8 ή 14 εβδομάδων.<sup>44</sup> Παρουσιάζονται συνήθως στις πρώτες 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη του IPI με διακύμανση έως 17,3 εβδομάδες και είναι δοσοεξαρτώμενες.<sup>47,49</sup> Επί χορηγήσεως των anti-PD1/PD-L1 παραγόντων εμφανίζονται αργότερα και τυπικά μετά τον 2<sup>ο</sup> κύκλο θεραπείας, κατά μέσον όρο 4-23 εβδομάδες μετά την έναρξη,<sup>46,50</sup> ενώ με τον συνδυασμό IPI και NIVO κατά μέσον όρο σε 2,1 εβδομάδες.

Η συχνότητα και βαρύτητα των δερματικών ΑΕ είναι μικρότερες επί χορηγήσεως αναστολέων PD-1/PD-1L συγκριτικά με την χορήγηση του anti-CTLA-4 παράγοντα (IPI).<sup>46</sup> Με τους anti-PD-1/PD-1L εμφανίζονται δερματικές εκδηλώσεις κυρίως ήπιου ή μετρίου βαθμού σοβαρότητας (βαθμού 1 και 2), η βαρύτητα και συχνότητα των οποίων αυξάνονται σημαντικά επί συνδυασμού IPI και NIVO.

Οι δερματικές ΑΕ εμφανίζονται σε ποσοστό 45-50% & 30-40% των ασθενών που λαμβάνουν IPI και NIVO ή PEMBRO αντίστοιχα.<sup>48,52</sup> Σε ασθενείς που λαμβάνουν anti-PD-1 θεραπεία για προχωρημένο μελάνωμα, η συχνότητα των δερματικών ΑΕ είναι 40% μεγαλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν την ίδια αγωγή για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος.<sup>53</sup>

Σε μία μετα-ανάλυση 9 μελετών αναφέρεται σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση εξανθήματος 4,06, λεύκης 16,3 και κνησμού 3,4 σε ασθενείς που έλαβαν ICIs.<sup>54</sup>

Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (ΚΒΕ) διαπιστώνεται σε ποσοστό 15-40% των ασθενών (IPI 14,5%, NIVO 26%, PEMBRO 15%, συνδυασμός IPI/NIVO 40%), λεύκη σε 2-11% (IPI 2%, NIVO 11%, PEMBRO 5-9%, συνδυασμός IPI/NIVO 11%) και κνησμός σε 15-33% των ασθενών (IPI 25%, NIVO 19%, PEMBRO 15-25%, συνδυασμός IPI/NIVO 33%). Ποσοστό μόνο 1-5% των ασθενών παρουσιάζει σοβαρές αντιδράσεις, ενώ 1-1,5% των δερματικών ΑΕ από τους anti-PD-1 παράγοντες είναι βαθμού 3-4.<sup>55-58</sup>

### Αιτιοπαθογένεια δερματικής τοξικότητας από τους ICIs

Το δέρμα αποτελεί ένα από τα κυριότερα όργανα που επηρεάζονται από την προαγωγή της αυτοανοσίας ως επακόλουθο της διέγερσης της ανοσολογικής απόκρισης έναντι των κυττάρων του όγκου από τους ICIs.<sup>43</sup> Αν και δεν έχει εξακριβωθεί η αιτιοπα-

θογένεια της δερματικής τοξικότητας από τους ICIs φαίνεται ότι σε αυτή συμμετέχουν:

- Η αποκάλυψη ή δημιουργία νέων αντιγόνων από αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες<sup>50</sup> καθώς και
- η γενικευμένη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και κυρίως η μέσω των Τ-λεμφοκυττάρων (CD8 και CD4) ανοσολογική απόκριση, η οποία οδηγεί σε μαζική απόπτωση των κερατινοκυττάρων, ιδιαίτερα στις σοβαρές μορφές εξανθημάτων όπως σε SJS/TEN, με την μεσολάβση κυτταρολυτικών μορίων (περφορίνη/γκρανιζόμο Β, αννεξίνη).<sup>59</sup>

### Κλινικές εκδηλώσεις δερματικής τοξικότητας από τους ICIs

Παρά το γεγονός ότι οι δυο κατηγορίες των ανοσοθεραπευτικών παραγόντων αναστέλλουν διαφορετικά ανοσολογικά σημεία ελέγχου (CTLA-4 και PD1-receptor/ligand), το φάσμα των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των ICIs είναι παρόμοιο<sup>43</sup> και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων από το δέρμα και τους βλεννογόνους με την μορφή:

- Διαφόρων τύπων και ποικίλου βαρύτητας "εξανθημάτων"
- Λεύκης
- Έξαρσης προϋπαρχόντων δερματοπαθειών και
- Επιθηλιακών νεοπλασιών (σπανιότερα), κυρίως από τους PD-1 αναστολείς.

Το εύρος των δερματικών ΑΕ από το ipilimumab κυμαίνεται από ήπιο κνησμό χωρίς εξάνθημα έως την Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και το σύνδρομο DRESS (Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα) που αποτελούν σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για την ζωή δερματοπάθειες. Οι συχνότερες ΑΕ από τους PD-1 αναστολείς είναι οι λειχνοειδείς αντιδράσεις, η λεύκη και ο κνησμός,<sup>49</sup> ενώ επί συνδυασμού IPI/NIVO εμφανίζονται συχνότερα εξάνθημα (55%) και κνησμός (47%).<sup>48</sup>

Στον Πίνακα 2 περιλαμβάνονται οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των ICIs που έχουν αναφερθεί έως σήμερα.<sup>3,43,45,46,48,49,51,60,61</sup>

Το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα από τους ICIs χαρακτηρίζεται από ασυμπτωματικές ή κνησμώδεις, συρρέουσες, ερυθηματώδεις δικτυωτές μορφολογίας, πορφυρικές, ή/και κνιδωτικές κηλίδες και βλατίδες με συμμετρική κατανομή. Εντοπίζεται αρχικά στον

Πίνακας 2	Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους Immune Checkpoint αναστολείς	
	Κνησμός	Σύνδρομο Stevens Johnson
	Λεύκη	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση
	Λειχνοειδής δερματίτιδα	Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (anti-PD-1)
	Έκζεμα (PEMBRO, IPI)	Φλυκταινώδη εξανθήματα (IPI/anti-PD-1) Λευκοκυτοκλαστική αγγειίτις
	Σύνδρομο Sweet (IPI)	Γαγγραινώδες πυόδερμα (IPI)
	Σύνδρομο DRESS (IPI, IPI+NIVO)	Έξαρση ψωρίασης (anti-PD-1)
	Κνίδωση (IPI, anti-PD-1)	Έξαρση ροδοχρόου νόσου (IPI)
	Αλωπεκία (NIVO)	Νόσος Grover (IPI)
	Γυροειδής αλωπεκία (IPI)	Δερματομυοσίτις (IPI)
	Πολίωση	Δερματική σαρκοείδωση (IPI)
	Παλαμο-πελματιαία δυσαισθησία Υπεριδρωσία (NIVO)	Λειχνοειδής στοματίτιδα Ξηροστομία (anti-PD-1/L1)-βλεννογονίτις
	Πομφολυγώδης αντίδραση μετακινική (IPI)	Επιθηλιακές νεοπλασίες (ακτινικές/σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις, SCC) (anti-PD-1)
	Οζώδης κνήφη (IPI)	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας (NIVO)

κορμό και κατόπιν επεκτείνεται στα άκρα, ενώ συνήθως δεν προσβάλλονται οι παλάμες, τα πέλματα και το τριχωτό της κεφαλής.<sup>48</sup>

Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από περιαγγειακή T-λεμφοκυτταρική (CD4+) και ηωσινοφιλική διήθηση με εξωκύτωση εντός της επιδερμίδος, σπάνια δυσκερατωσικά κύτταρα και ήπια σπογγίωση.<sup>48</sup> Στο περιφερικό αίμα ασθενών υπό θεραπεία με IPI έχει διαπιστωθεί ηωσινοφιλία, εύρημα το οποίο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και ως βιοδείκτης εμφάνισης της τοξικότητας στους ασθενείς αυτούς. Αντίθετα σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς PD-1 το επίπεδο των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος είναι εντός φυσιολογικών ορίων.<sup>43,62</sup> Η εμφάνιση ΚΒΕ επί χορηγήσεως των ICIs έχει συνδεθεί με μεγαλύτερη συνολική και χωρίς εξέλιξη της νόσου επιβίωση.<sup>43</sup>

**Ο επαγόμενος από τους ICIs κνησμός** μπορεί να εμφανισθεί ανεξάρτητα από την παρουσία του ΚΒΕ ή της συνυπάρχουσας ξηροδερμίας. Παρουσιάζει διακύμανση ως προς την ένταση και την έκταση, από ήπιος εντοπισμένος έως έντονος και διάχυτος, με αποτέλεσμα την δημιουργία διαβρώσεων, εφελκίδων και λειχνοποίησης.<sup>48,51</sup>

**Η λειχνοειδής δερματίτις** εμφανίζεται σε ποσοστό

17% των ασθενών που λαμβάνουν PD-1 αναστολείς, κατά μέσον όρο εντός 42 ημερών έως 14 μηνών από την έναρξη της θεραπείας.<sup>50</sup> Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από κνησμώδεις εκζεματοειδείς ή λειχνοειδείς ιώδους χροιάς βλατίδες ή πλάκες με απολέπιση και εφελκίδες και συμμετρική κατανομή. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθεί ακμοειδές εξάνθημα. Οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως σε κορμό, άκρα και γεννητικά όργανα, ενώ συνήθως δεν προσβάλλονται το πρόσωπο ή οι βλεννογόνοι. Ιστοπαθολογικά διαπιστώνεται λειχνοειδής αντίδραση με ταινιοειδή λεμφοϊστυκυτταρική διήθηση (CD8+) στο χόριο και ενίοτε ηωσινόφιλα. Θεραπευτικά ανταποκρίνεται καλά σε τοπική αγωγή με γλυκοκορτικοστεροειδή και δεν κρίνεται πάντοτε απαραίτητη η διακοπή της ανοσοθεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει χορηγηθεί συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή ή ασπιρετίνη.<sup>48,50,51</sup>

**Η τοξικότητα από τους βλεννογόνους** που προκαλείται από τους ICIs, (σπανιότερα από τους anti-PD-1/PD-L1 σε σχέση με τους anti-CTLA-4 παράγοντες) περιλαμβάνει: βλεννογονίτιδα, ουλίτιδα, ξηροστομία, σύνδρομο τύπου-sicca και λειχνοειδή στοματίτιδα με επίπεδες βλατίδες και διαβρώσεις στην γλώσσα, χείλη, στοματικό βλεννογόνο ή/και ούλα.<sup>46,48,49</sup>

**Σύνδρομο Stevens Johnson και Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση** έχουν αναφερθεί σε ποσοστό <1% των ασθενών με ipilimumab και σε 3 ασθενείς μέχρι σήμερα με anti-PD-1 παράγοντες και έχουν εκδηλωθεί σε 1-2,5 μήνες μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας.<sup>51,63-67</sup>

Θεωρείται ότι στον παθογενετικό μηχανισμό της τοξικότητας αυτής, πιθανόν συμβάλλει η επίδραση της αναστολής ενός κοινού αντιγόνου που εκφράζεται τόσο στα κύτταρα του όγκου όσο και στο δερμοεπιδερμικό όριο ή/και σε άλλα επίπεδα του δέρματος.<sup>46</sup> Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από ολικού πάχους επιδερμική νέκρωση με αποπτωτικά κερατινοκύτταρα, ποικίλου βαθμού φλεγμονή και επιδερμική διήθηση από CD8+ λεμφοκύτταρα.

Η **Λεύκη** ως ΑΕ σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διαπιστώνεται συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με ICIs για κακόηθες μελάνωμα σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν ICIs για άλλους όγκους και παρουσιάζεται κατά μέσον όρο 10 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η εμφάνιση λεύκης από τους ICIs φαίνεται ότι οφείλεται στη διέγερση της ανοσολογικής απόκρισης έναντι των μελανοκυττάρων.<sup>64</sup> Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη λεμφοκυτταρική διήθηση στις βλάβες από CD4+ αλλά κυρίως από Melan-A-ειδικά CD8+ λεμφοκύτταρα, τα οποία διαπιστώνονται πλησίον των αποπτωτικών μελανοκυττάρων.<sup>64</sup> Η εκδήλωση λεύκης στους ασθενείς υπό θεραπεία με ICIs υποδηλώνει παρουσία αντινεοπλασματικής δραστηριότητας και έχει συνδεθεί με κατά 2 και 4 φορές μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και θανάτου αντίστοιχα.<sup>43,68</sup> Επιπλέον η ανοσολογική απόκριση έναντι των μελανοκυττάρων των τριχικών θυλάκων είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αποχρωματισμό των τριχών και εντοπισμένη ή γενικευμένη αλωπεκία.<sup>51</sup>

Η **πολίωση**, η οποία χαρακτηρίζεται από εντοπισμένο αποχρωματισμό αρχικά των βλεφαρίδων, των οφρύων, των τριχών σώματος και κατόπιν του δέρματος, αποτελεί συχνά την πρώτη κλινική ένδειξη εμφάνισης της λεύκης κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν IPI.

### **Βαρύτητα των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των Immune Checkpoint Inhibitors**

Με βάση την σοβαρότητα οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των Immune Checkpoint Inhibitors ταξινομούνται σε 4 βαθμούς βαρύτητας (βαθμοί 1-4). Η ταξινόμηση αυτή των δερματικών ΑΕ των ICIs σύμ-

φωνα με τα προσαρμοσμένα κριτήρια CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του 2010 περιλαμβάνεται στον Πίνακα 3.<sup>46</sup>

### **Θεραπευτική αντιμετώπιση των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των Immune Checkpoint Inhibitors**

Η χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνης ή ισοδυνάμου), ως ανοσοκατασταλτική αγωγή, αποτελεί την κύρια θεραπεία για την αντιμετώπιση των irAEs από τους ICIs.<sup>53</sup>

Οι ήπιες δερματικές ΑΕ 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τοπικά γλυκοκορτικοστεροειδή (μέσης ή υψηλής ισχύος) και με αντιισταμινικά p.os. Σε παρατεταμένης διάρκειας ΑΕ 2<sup>ου</sup> βαθμού χορηγούνται συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 0,5-1mg/Kg/24ωρο p.os). Επί επίμονου κνησμού θεωρείται αποτελεσματική η χορήγηση γκαμπαπεντίνης, δοξεπίνης, μιρταζαπίνης ή ανταγωνιστών του υποδοχέως της νευροκινίνης-1 (απρεπιτάντη).<sup>49</sup>

Στις δερματικές ΑΕ 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού, εκτός των τοπικών ισχυρών γλυκοκορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών, χορηγούνται επιπλέον συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 1-2mg/Kg/24ωρο p.os ή IV), ή/και ανοσοκατασταλτική αγωγή (ινφλιξιμάμπη, μυκοφαινολική μοφετίλη, κυκλοσπορίνη) επί επιδεινώσεως των ΑΕ 4ου βαθμού.<sup>46,48</sup>

Στις δερματικές ΑΕ 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού είναι δυνατή η συνέχιση της ανοσοθεραπείας ή παράλειψη της επόμενης δόσης<sup>48</sup> μέχρι πλήρους υποχώρησης του εξανθήματος ή βελτίωσης σε βαθμό βαρύτητας ≤1. Στις δερματικές ΑΕ 3<sup>ου</sup> βαθμού συνιστάται προσωρινή διακοπή της ανοσοθεραπείας μέχρι βελτίωσης σε βαθμό ≤1 και επαναπροσδιορισμός της χορήγησής της με βάση την αναλογία κινδύνου/ωφέλειας για τον ασθενή. Σε περιπτώσεις ΑΕ 4<sup>ου</sup> βαθμού συνιστάται μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Στα γενικά μέτρα θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με δερματικές ΑΕ περιλαμβάνονται η αυστηρή αντιπληκτική προστασία, η υποστηρικτική αγωγή (αναπλήρωση υγρών και ηλεκτρολυτών, αντιβιοτική αγωγή κ.α) και σε σοβαρές ΑΕ 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού ενδεχομένως νοσηλεία των ασθενών.<sup>41,43,48</sup>

Δεδομένου ότι η ταχεία μείωση των συστηματικών γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή των ΑΕ και έξαρση των συμπτωμάτων, συνιστάται η προοδευτική διακοπή τους σε διάστημα ≥1 μηνός. Αναφέρεται ότι η χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, όπως τα γλυκοκορτικοστεροει-

<b>Πίνακας 3</b>	Ταξινομηση δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των Immune Checkpoint Inhibitors αναλόγως του βαθμού βαρύτητας	
	Βαθμός 1	Κηλίδες/βλατίδες που καλύπτουν <10% ΕΣ*, με ή χωρίς συμπτώματα (κνησμός, καύσος, τάση)
	Βαθμός 2	Κηλίδες/βλατίδες που καλύπτουν 10-30 % ΕΣ*, με ή χωρίς συμπτώματα. Περιορισμός αυτοεξυπηρέτησης ΔΚΖ**
	Βαθμός 3	Κηλίδες/βλατίδες που καλύπτουν >30 % ΕΣ, με ή χωρίς συμπτώματα. Περιορισμός αυτοεξυπηρέτησης ΔΚΖ**
	Βαθμός 4	Σοβαρές απειλητικές για την ζωή εκδηλώσεις: SJS, TEN, Overlap SJS/TEN. Γενικευμένα απολεπιστικά/πομφολυγώδη/ελκωτικά/αιμορραγικά εξανθήματα
*ΕΣ: Επιφάνεια Σώματος, ** ΔΚΖ: Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής		

δή, δεν επηρεάζει τον ρυθμό ή τον χρόνο της αντιογκογόνου απόκρισης, η οποία και διατηρείται.<sup>53</sup> Τα γλυκοκορτικοστεροειδή μειώνουν εκλεκτικά τις σοβαρές irAEs, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι αυτάνοσες αντιδράσεις μπορεί να αποτελούν μια ξεχωριστή οντότητα στην διαδικασία της αντιογκογόνου δραστηριότητας.<sup>51</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417:949-54.
- Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008; 1:395-405.
- Pappas-Taffer L, Rosenbach M, Chu E. The cutaneous side effects of selective BRAF inhibitors and anti-CTLA4 agents: the growing role of the dermatologist in the management of patients with metastatic melanoma. *Curr Derm Rep* 2013; 2:84-100.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-16.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358-65.
- Keith T, Flaherty MD, Jeffery R et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012; 367:1694-170.
- Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J et al. BRAF and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management. *Chin Clin Oncol* 2014; 3:29-45.
- Gennler B, Gönül M. Cutaneous Side Effects of BRAF Inhibitors in Advanced Melanoma: Review of the Literature. *Dermatol Res Pract* 2016; 2016:536-69.
- Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013; 18:314-22.
- Chu EY, Wanat KA, Miller CJ, et al. Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:1265-72.
- Anforth R, Fernandez-Pepas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol* 2013; 14:e11-8.
- Savoia P and Fava P. (2015) Toxicities of new drugs for melanoma treatment and their management. In: *Melanoma-Current Clinical Management and Future Therapeutics*. pp. 279-293. Available at: <http://dx.doi.org/109.5772/59860>.
- Boyd KP, Vincent B, Andea A, et al. Nonmalignant cutaneous findings associated with Vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 6:1375-79.
- Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, et al. Cutaneous adverse events associated with Vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol* 2012; 167:987-94.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15:323-32.
- Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010; 464:431-5.
- Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010; 140:209-21.
- Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, et al. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010; 464:427-30.
- Flaherty L, Hamid O, Linette G, et al. A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States. *Cancer J* 2014; 20:18-24.
- Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N Engl J Med* 2012; 366:48-481.
- Zimmer L, Livingstone E, Hillen U, et al. Panniculitis With

- Arthralgia in Patients With Melanoma Treated With Selective BRAF Inhibitors and Its Management. *Arch Dermatol* 2012; 148:357-61.
22. Anforth RM, Blumetti TC, Kefford RF, et al. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 2012; 167:1153-60.
  23. Monfort JB, Pages C, Schneider P, et al. Vemurafenib-induced neutrophilic panniculitis. *Melanoma Res* 2012; 22: 399-401.
  24. Maldonado-Seral C, Berros-Fombella JP, Vivanco-Allende B, et al. Vemurafenib-associated neutrophilic panniculitis: An emergent adverse effect of variable severity. *Dermatol Online J* 2013; 19:16.
  25. Boussemart L, Routier E, Mateus C, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol* 2013; 24:1691-7.
  26. Degen A, Volker B, Kapp A, et al. Erythema nodosum in a patient undergoing vemurafenib therapy for metastatic melanoma. *Eur J Dermatol* 2013; 23:118.
  27. Rinderknecht JD, Goldinger SM, Rozati S, et al. RAS ophathic skin eruptions during vemurafenib therapy. *PLoS One* 2013; 8:e58721.
  28. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in advanced melanoma patients undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol* 2012; 30:2375-83.
  29. Schmitt L, Schumann T, Inhoff O, et al. Eruptive Nevi Mimicking Wart-Like Lesions under Selective BRAF Inhibition in a 37-Year-Old Female Melanoma Patient. *Case Rep Dermatol* 2013; 5:69-72.
  30. Dalle S, Poulalhon N, Thomas L. Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine* 2011; 365:1448-9; author reply 50.
  31. Debarbieux S, Dalle S, Depaep L, et al. Second primary melanomas treated with BRAF blockers: study by reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1230-5.
  32. Haenssle HA, Kraus SL, Brehmer F, et al. Dynamic changes in nevi of a patient with melanoma treated with vemurafenib: importance of sequential dermoscopy. *Arch Dermatol* 2012; 148:1183-5.
  33. Zimmer L, Haydu LE, Menzies AM, et al. Incidence of New Primary Melanomas After Diagnosis of Stage III and IV Melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:816-23.
  34. Sinha R, Lecamwasam K, Purshouse K, et al. Toxic Epidermal Necrolysis in a patient receiving Vemurafenib for treatment of metastatic malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2014; 170:997-9.
  35. Wenk KS, Pichard DC, Nasabzadeh T, et al. Vemurafenib-induced DRESS. *JAMA Dermatol* 2013;149:1242-3.
  36. Pattanaprichakul P, Tetzlaff MT, Lapolla WJ, et al. Sweet syndrome following vemurafenib therapy for recurrent cholangiocarcinoma. *J Cutan Pathol* 2014; 41:326-8.
  37. Drugs.com. Mekinist Information from Drugs.com 2013-2014 [cited 14.02.2014]. Available online: <http://www.drugs.com/sfx/mekinist-side-effects.html>.
  38. Balagula Y, Barth Huston K, Busam KJ, et al. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886). *Invest New Drugs* 2011; 29:1114-21.
  39. Schad K, Baumann Conzett K, Zipser MC, et al. Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase inhibition results in biphasic alteration of epidermal homeostasis with keratinocytic apoptosis and pigmentation disorders. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1058-64.
  40. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005; 6:491-500.
  41. Dadu R, Zobniw CH, Diab A. Managing adverse events with immune checkpoint agents. *Cancer J* 2016; 22(2): 121-9.
  42. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54:139-48.
  43. Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60:12-25.
  44. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: The underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica* 2013; 13:1-19.
  45. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLOS ONE* July 2016;1-5.
  46. Naidoo J, Page DB, Li BT et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375-91.
  47. Villadolid J and Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(5): 560-75.
  48. Habre M, Habre SB, Kourie HR. Dermatologic adverse events of checkpoint inhibitors: what an oncologist should know. *Immunotherapy* 2016; 8:1437-46.
  49. Collins LK, Chapman MS, Carter JB et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2017; 41(2):125-8.
  50. Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S et al. Lichenoid dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy: A detailed examination of the clinicopathologic features *Am J Dermatopathol* 2017; 39(2):121-9.
  51. Hwang SJE, Anforth R, Carlos G et al. Cutaneous adverse events of new anti-melanoma therapies: Classification and management. *Actas Dermo-Sifiliograf* 2017; 108(1): 6-16.
  52. Postow M and Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapyUp to Date 2017.
  53. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:7-18.
  54. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of

- cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol* 2015; 11:2471-84.
55. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34.
  56. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.
  57. Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908-18.
  58. Kahler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges (JDDG)* 2016; 14(7):662-81.
  59. Goldinger SM, Stieger P, Meier B et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22(16):4023-9.
  60. Hwang SJ, Carlos G, Walkade D et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(3): 455-61.
  61. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C et al. The Price of Tumor Control: An Analysis of Rare Side Effects of Anti-CTLA-4 Therapy in Metastatic Melanoma from the Ipilimumab Network. *PLOS ONE* 2013; 8(1) e53745.
  62. Bertrand A, Kostine M, Barnetteche T. et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2015; 13:211.
  63. Saw S, Lee HY, Ng SQ. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients. *European J of Cancer (EJC)* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.026>.
  64. Pathria M, Mundi J, Trufant J. A case of Stevens-Johnson syndrome in a patient on ipilimumab. *Int J Case Rep Imag* 2016; 7(5):300-2.
  65. Nayar N, Briscoe K, Penas F. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction With Severe Satellite Cell Necrosis Associated With Nivolumab in a Patient With Ipilimumab Refractory. *Metastatic Melanoma. J Immunother* 2016; 39(3): 149-52.
  66. Vivar KL, Deschaine M, Messina J, et al. Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. *J Cutan Pathol*. April 2017; 44(4): 381-4.
  67. Rabionet A, Vivar KL, Deschaine M. et al. Toxic Epidermal Necrolysis Cutaneous Eruption Associated with Anti-PD-1 Antibody Therapy. eposter, Febr 2017.
  68. Lo Ja, Fisher DE, Flaherty Kt. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol* 2015; 1(9):1340-1.

**Αλληλογραφία:** Σ. Γεωργίου

Δερματολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, 26504

Τηλ 2610 994670

Email: [georgiou@med.upatras.gr](mailto:georgiou@med.upatras.gr)

# Nourisil™ MD



## Προηγμένη θεραπεία για ουλές

Η γέλη σιλικόνης Nourisil™ MD μειώνει τις νέες και παλαιές ουλές, είτε προκλήθηκαν από κάποιο ατύχημα, χειρουργική επέμβαση, εγκαύματα, καισαρική τομή, χειρουργική επέμβαση στήθους, ακμή ή κοψίματα.

Η Nourisil™ MD βοηθάει να:

- λειανθούν, μαλακώσουν και εξομαλυνθούν οι ουλές με οίδημα
- ανακουφιστεί ο κνησμός που συνδέεται με τις ουλές
- μειωθεί η ερυθρότητα και ο αποχρωματισμός

- προληφθεί ο μη φυσιολογικός και υπερβολικός σχηματισμός ουλών

Περιέχει ένα μοναδικό μείγμα από πέντε σιλικόνες και βιταμίνη E για τη διατήρηση της ισορροπίας της υγρασίας του δέρματος μειώνοντας παράλληλα την ουλή.

### Πλεονεκτήματα της Nourisil™ MD

- Σχηματίζει ένα αόρατο στρώμα που ενυδατώνει και προστατεύει τις ουλές
- Μπορούν να εφαρμοστούν αντιηλιακά και καλλυντικά μετά τη χρήση
- Εύκολη εφαρμογή στις ουλές σε

όλες τις περιοχές του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου και του προσώπου και των αρθρώσεων, όταν το δέρμα είναι άθικτο

- Κατάλληλο για χρήση σε όλους τους τύπους δέρματος καθώς και στα παιδιά

Η Nourisil™ MD διατίθεται σε κατάλληλο και εύχρηστο περιέκτη χωρητικότητας 30 g.

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε να συμβουλευτείτε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας ή επισκεφτείτε τον ιστότοπο [fagron.gr](http://fagron.gr).

## Απεικονιστικές μέθοδοι στη δερματολογία: Αρχές, επεξεργασία, εφαρμογές, προοπτικές

**Σπυρίδωνος Π.**  
**Γαϊτάνης Γ.**  
**Λύκας Α.**  
**Μπασούκας Ι.**

*Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

*Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

*Τμήμα Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών και Πληροφορικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

*Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

### Περίληψη

Το δέρμα είναι όργανο άμεσα προσβάσιμο στην αντικειμενική εξέταση και κατά συνέπεια και στην απεικόνιση της φυσιολογικής μορφολογίας και των βλαβών του, όπως και στην εφαρμογή σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων για την ανάλυση ανατομικών δομών και παθολογικών διεργασιών.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναλυθούν η σύγχρονη ψηφιακή κλινική φωτογραφία, εξοπλισμός και τεχνικές λήψης, νομικά θέματα που προκύπτουν από τη εφαρμογή της αποθήκευσης των εικόνων και της μετάδοσης τους. Επιπλέον θα εξηγηθεί η μεθοδολογία αυτοματοποιημένης επεξεργασίας εικόνας για την αναγνώριση και ποσοτικοποίηση παθολογικών καταστάσεων με έμφαση στους καρκίνους και τις προκαρκινικές καταστάσεις του δέρματος.

Νεότερες τεχνολογίες που αφορούν στην απεικόνιση της ανατομικής δομής του δέρματος και παθολογικών καταστάσεων είναι ο υψίσυχνος υπέρηχος και η τομογραφία οπτικής συνοχής. Η πρώτη αξιοποιεί το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο, ενώ η δεύτερη το συμβολόμετρο Michelson για την απεικόνιση κάθετων τομών της επιδερμίδας και του χορίου με διαφορετικό βάθος διείσδυσης αλλά και διακριτική ικανότητα. Ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως συμπληρωματικές απεικονίσεις.

Η Δερματολογία αποτελεί μια Ιατρική Ειδικότητα που αναμένεται στα επόμενα χρόνια να μετασχηματιστεί ριζικά με την είσοδο νέων και την επέκταση χρήσης παλαιότερων τεχνικών απεικόνισης για την αναγνώριση και τεκμηρίωση μορφολογικών νοσολογικών προτύπων. Απώτερος στόχος αυτής της εξέλιξης είναι η αξιοποίηση των πληροφοριών που παρέχουν οι απεικονιστικές μέθοδοι για την αυτοματοποιημένη υποστήριξη της διάγνωσης και την αξιολόγηση της θεραπείας.

### *Imaging Methods in Dermatology: Principles, Analysis, Applications, Perspectives*

*Spyridonos P., Gaitanis G., Likas A., Bassukas I.*

### Summary

Normal as well as lesional skin is an ideal subject for direct clinical observation, and through the application of contemporary medical imaging methods a suitable target for the in vivo evaluation of diverse disease processes at macro and submacroscopical levels.

In the present review we will discuss the application of clinical photography in dermatology (a skin surface 'scanning method'), including physical principles, equipment choice, pertinent techniques as well as legal issues that stem from the acquisition, storing and sharing of patients' images. Furthermore, we will explain the principles of image analysis regarding recognition and quantification of skin diseases, with special emphasis in skin cancer.

In addition, newer skin imaging technologies will be outlined with focus on high frequency ultrasonography and optical coherence tomography. The former employs the piezoelectric phenomenon and the latter

*Δήλωση συμφερόντων: Καμία δήλωση συμφερόντων από τους συγγραφείς.*

the Michelson interferometer for the atraumatic visualization of vertical 'skin sections' with sufficient resolution at different depth levels. Thus they can be combined to overview the whole skin thickness.

Dermatology is expected to be radically transformed in the near future through the incorporation of novel skin visualization techniques and the extension of the applications of established ones. Employed in smart conjunctions, these improvements are anticipated to revolutionize our approach to the morphological and functional patterns of skin diseases.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Κλινική φωτογραφία, ανάλυση εικόνας, υπέρηχος δέρματος, τομογραφία οπτικής συνοχής

**KEY WORDS** • Clinical photography, image analysis, dermatological ultrasonography, dermatological optical coherence tomography

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έννοια “εικόνα” (“απεικόνιση”, “είδωλο”, image) ενός αντικειμένου είναι κάθε μορφή γραφικής αναπαράστασης του με βάση κάποια μετρήσιμα χαρακτηριστικά του,<sup>1</sup> π.χ. η με χρήση της φωτογραφίας αποτύπωση στο επίπεδο της προβολής της οπτικής πληροφορίας (έντασης της ανακλώμενης ορατής ακτινοβολίας) ενός τοπίου ή της έντασης της διαπερνώντας τον θώρακα ιονίζουσας ακτινοβολίας σε ένα ασπρόμαυρο φιλμ (ακτινογραφία θώρακα). Η χρήση των απεικονίσεων είναι ευρύτατη στην ιατρική, καθώς πέρα από την αναπαράσταση και σχηματική παρουσίαση ενός αντικειμένου, μπορούν να αξιοποιηθούν στην ανάλυση μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του αντικειμένου μετά και από κατάλληλη επεξεργασία για την εξαγωγή και ποσοτικοποίηση των εμπεριεχόμενων πληροφοριών. Η άμεση προσβασιμότητα στην παρατήρηση του δέρματος και των ορατών βλεννογόνων, που αποτελούν το αντικείμενο της Δερματολογίας, το καθιστούν από την σημερινή οπτική γωνία έναν ιδανικό στόχο απεικόνισης για λόγους διαγνωστικούς και τεκμηρίωσης των ευρημάτων. Εν τούτοις μέχρι το μόλις πρόσφατο παρελθόν, ακριβώς αυτή η εύκολη προσβασιμότητα του δέρματος στην οπτική παρατήρηση ήταν και η βασική αιτία της, συγκριτικά με άλλα ιατρικά πεδία, καθυστέρησης στην εισαγωγή της τεχνολογίας και της επιστήμης της επεξεργασίας εικόνων στην ανάλυση δερματολογικών προτύπων.<sup>1</sup> Η κατάσταση αλλάζει ραγδαία τα τελευταία χρόνια και η Δερματολογία ανακτά με γοργούς ρυθμούς την χαμένη απόσταση: Στην ιατρική φωτογραφία έχουν προστεθεί, ακόμη κυρίως σε ερευνητικό επίπεδο, μια πληθώρα in-vivo διαγνωστικές μέθοδοι που επιτρέπουν την προσέγγιση της ιστολογικής δομής και της σύστασης του δέρ-

ματος, ανώδυνα και μη-επεμβατικά. Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιασθούν οι αρχές της ιατρικής φωτογραφίας, του υπέρηχου δέρματος και της τομογραφίας οπτικής συνοχής (optical coherence tomography) καθώς και η χρησιμότητα τους στη διάγνωση και την τεκμηρίωση της πορείας και του θεραπευτικού αποτελέσματος δερματικών παθήσεων με έμφαση στους κερατινοκυτταρικούς καρκίνους του δέρματος. Η ευρέως διαδεδομένη δερματοσκόπηση καθώς και εφαρμογές της φασματοσκοπίας Raman διαπραγματεύονται σε άλλα άρθρα του παρόντος τεύχους, ενώ πιο δαπανηρές προσεγγίσεις όπως η συνεστιακή μικροσκοπία ανάκλασης (reflectance confocal microscopy) και η multiphoton imaging microscopy του δέρματος δεν θα αναλυθούν στην παρούσα ανασκόπηση. Επίσης καθώς στόχος της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση απεικονιστικής οργάνολογίας με προδιαγραφές αυτοδύναμης εφαρμογής στο δερματολογικό ιατρείο, δεν θα αναφερθούμε στο ρόλο των απεικονιστικών μεθόδων της διαγνωστικής ακτινολογίας στην προσέγγιση ασθενών με κερατινοκυτταρικά νεοπλάσματα του δέρματος (ακτινογραφία, CT, MRI, PET, κ.α.: για μια πρόσφατη ανασκόπηση<sup>2,3</sup>).

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η κλινική φωτογράφιση αποτελεί μια μέθοδο σάρωσης του δέρματος καθώς σε μία φωτογραφία αποτυπώνονται μορφολογικές πληροφορίες από ευρείες ανατομικές περιοχές. Στη Δερματολογία η κλινική φωτογραφία είναι μια αρκετά ακριβής και αντικειμενική μέθοδος απεικόνισης, ευρέως αποδεκτή σαν μέσο αναπαράστασης και διάχυσης πληροφο-

ρίας αναφορικά με την εμφάνιση της επιφάνειας του δέρματος και των παθήσεών του.

Η επιλογή μιας φωτογραφικής μηχανής κατάλληλης για την επιμέρους εφαρμογή και η γνώση των βασικών τεχνικών της χαρακτηριστικών είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την αποτελεσματική φωτογράφιση στην κλινική πράξη. Σήμερα στην αγορά διατίθενται κυρίως τρία φωτογραφικά συστήματα, point-and-shoot και dSLR (digital-Single-Lens Reflex) ψηφιακές φωτογραφικές μηχανές με πρόσφατη προσθήκη τις mirrorless φωτογραφικές μηχανές που συνδυάζουν χαρακτηριστικά από τις δύο παραπάνω κατηγορίες. Τις τελευταίες δεκαετίες την ανάπτυξη της ψηφιακής φωτογραφίας και την ενσωμάτωση στα “έξυπνα” κινητά τηλέφωνα ικανών φωτογραφικών συστημάτων ακολούθησαν αφ’ ενός προτιμήσεις για την αξιοποίηση των δυνατοτήτων ιδιωτικής απεικόνισης του δέρματος σε εφαρμογές τηλεϊατρικής αλλά και μια ανεξέλεγκτη έκρηξη στη λήψη και διακίνηση “ερασιτεχνικής” ιατρικής φωτογραφίας.<sup>4</sup> Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά των ενσωματωμένων στα κινητά φωτογραφικών μηχανών είναι γενικά υποδεέστερα των εμπορικά διαθέσιμων ψηφιακών φωτογραφικών μηχανών. Κατά κανόνα οι τελευταίες εξασφαλίζουν καλύτερο έλεγχο του χειριστή στα χαρακτηριστικά της λαμβανόμενης φωτογραφίας ούτως ώστε το τελικό αποτέλεσμα να είναι βέλτιστο και επαναλήψιμο, κατάλληλο για τεκμηρίωση της έκτασης του νοσήματος και της πορείας του. Επιπλέον, οι φωτογραφίες μπορούν να εισαχθούν σε μια σειρά ψηφιακών εφαρμογών για την ποσοτικοποίηση μορφολογικών χαρακτηριστικών της πάθησης και τη μέτρηση του αποτελέσματος θεραπευτικών παρεμβάσεων (ανάλυση εικόνας). Έχουν χρησιμοποιηθεί τα τελευταία χρόνια τόσο point-and-shoot όσο και dSLR φωτογραφικές μηχανές για κλινική φωτογράφιση και ψηφιακή ανάλυση εικόνας.<sup>5-10</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι ψηφιακές φωτογραφίες είναι η βάση για τις περισσότερες εφαρμογές τηλε-δερματολογίας<sup>11,12</sup> και για τις συλλογές κλινικών εικόνων, όπως ψηφιακοί άτλαντες δερματολογίας διαθέσιμοι στο διαδίκτυο. Στην παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσουμε στις ιδιαιτερότητες της χρήσης dSLR μηχανών καθώς, κατά την άποψή μας, εξασφαλίζουν ικανοποιητική σχέση ποιότητας-τιμής για χρήση στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πράξης. Επίσης καθώς η πλειοψηφία των κερατινοκυτταρικών όγκων εμφανίζεται στο πρόσωπο και τις άκρες χείρες θα προταθούν προσεγγίσεις για την τυποποιημένη φωτογράφησή τους.

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΩΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

### Φακός

Οι φακοί που χρησιμοποιούνται στις dSLR είναι εναλλάξιμοι, δηλαδή διαφορετικοί φακοί με διαφορετικά τεχνικά χαρακτηριστικά μπορούν να προσαρμοστούν στη φωτογραφική μηχανή. Ωστόσο οι φακοί είναι ειδικοί για κάθε κατασκευαστή. Τα επιμέρους χαρακτηριστικά του φακού καθορίζουν τη μορφή και την ποιότητα της φωτογραφίας που λαμβάνουμε.

### Εστιακή απόσταση (Focal length, f)

Η εστιακή απόσταση του φακού μετράται με mm και επηρεάζει το εύρος θέασης του προς φωτογράφιση αντικειμένου: Όσο μεγαλώνει η εστιακή απόσταση τόσο μικραίνει το εύρος θέασης. Ένας φακός με μεταβλητή εστιακή απόσταση (zoom lens) 25-75mm μπορεί να καλύψει τις ανάγκες ενός δερματολογικού ιατρού. Οι φακοί με σταθερό εστιακό μήκος (prime lenses) εξασφαλίζουν μεγαλύτερη επαναληψιμότητα των χαρακτηριστικών των λαμβανόμενων φωτογραφιών αλλά με το κόστος μεγαλύτερου χρόνου φωτογράφισης λόγω πιο απαιτητικής διαδικασίας εστίασης. Αυτό τους καθιστά πιο δύσχρηστους στην καθημερινότητα ενός Δερματολογικού ιατρού. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό του φακού που θα πρέπει να καθορίσει την επιλογή του Δερματολόγου είναι η ελάχιστη απόσταση εστίασης, δηλαδή η απόσταση που μπορεί να πλησιάσει την υπό απεικόνιση βλάβη και να εστιάσει ικανοποιητικά, καθώς εξασφαλίζει την επιθυμητή μεγέθυνση.

### Εύρος διαφράγματος (Aperture) και Αριθμός f (f#, f-number, focal ratio)

Το εύρος διαφράγματος καθορίζει την ποσότητα του φωτός που θα φτάσει στον αισθητήρα της φωτογραφικής μηχανής.

Ο αριθμός-f υποδηλώνει το λόγο του εστιακού μήκους του φακού προς το εύρος του διαφράγματος

$$N = f : D$$

όπου  $N$  είναι ο αριθμός-f,  $f$  η εστιακή απόσταση του φακού (mm) και  $D$  η διάμετρος του διαφράγματος (mm). Ο αριθμός-f δεν έχει μονάδες και απεικονίζεται συνήθως ως  $1/f$  για να διαχωρίζεται από την εστιακή απόσταση του φακού. Ο αριθμός-f είναι ση-

μαντικός καθώς καθορίζει την ποσότητα του φωτός που εισέρχεται στην κάμερα και επηρεάζει το βάθος του απεικονιζόμενου πεδίου. Όσο πιο μικρός είναι ο αριθμός-f τόσο περισσότερο φως εισέρχεται στη μηχανή και πιο επίπεδη φαίνεται η φωτογραφία, ενώ όσο μεγαλώνει τόσο λιγότερο φως εισέρχεται άλλα ταυτόχρονα αυξάνεται το βάθος του πεδίου. Το βάθος του πεδίου καθορίζει τα αντικείμενα σε μια φωτογραφία τα οποία βρίσκονται σε εστίαση. Σε απεικονίσεις με μικρό βάθος πεδίου τα περισσότερα αντικείμενα εκτός του κεντρικού είναι εκτός εστίασης (θολά) ενώ σε εκείνο με μεγάλο βάθος πεδίου τα περισσότερα αντικείμενα βρίσκονται εντός εστίασης. Για τη χρήση, ιδιαίτερα σε φωτογραφίες που περιλαμβάνουν το πρόσωπο με τις εγγενείς καμπυλότητες του, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούμε ρυθμίσεις με μεγάλους αριθμούς-f (π.χ. 1/11 ή και περισσότερο) που εξασφαλίζουν ικανοποιητικό βάθος πεδίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι με την αύξηση του βάθους της εστίασης μειώνονται τα ποιοτικά χαρακτηριστικά σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου του επίκεντρου της εστίασης.

### Ταχύτητα διαφράγματος (Shutter speed)

Η ταχύτητα του διαφράγματος καθορίζει τη σαφήνεια της λαμβανόμενης φωτογραφίας καθώς περιορίζει την επίδραση μικρών κινήσεων του λήπτη ή του ασθενούς κατά την φωτογράφιση. Ωστόσο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι όσο μικρότερη είναι η ταχύτητα του διαφράγματος, τόσο πιο σκοτεινή η φωτογραφία. Στο κλινικό περιβάλλον ταχύτητες διαφράγματος μέχρι 1/50 sec παρέχουν φωτογραφίες επιφανειακών δομών του δέρματος με ικανοποιητική ακρίβεια.

### Ευαισθησία ISO (ISO sensitivity)

Η ευαισθησία ISO στις ψηφιακές φωτογραφικές μηχανές, ένα μέγεθος που χρησιμοποιείται κατ' αναλογία με την κλίμακα μέτρησης της ευαισθησίας των φωτογραφικών φιλμ, υποδηλώνει τη ρύθμιση που καθορίζει την ταχύτητα του αισθητήρα της μηχανής, δηλαδή την ευαισθησία του στο φως. Όσο μεγαλώνει το ISO τόσο αυξάνεται η ευαισθησία του αισθητήρα στο φως με κόστος σε ακρίβεια της εικόνας: φωτογραφίες με υψηλό ISO λήψης εμφανίζουν μεγαλύτερα εικονοστοιχεία (pixels) που οδηγούν σε μεγαλύτερη ασάφεια της απεικόνισης ή απώλεια σαφήνειας κατά την μεγέθυνση. Στην κλινική πράξη, ρυθμίσεις με ISO μέχρι 600 εξασφαλίζουν φωτογραφίες με ικανοποιητική ακρίβεια.

### Φλάς

Τα φλάς που βρίσκονται ενσωματωμένα στις φωτογραφικές μηχανές λόγω μικρής ισχύος και της θέσης τους σε σχέση με τον φακό ενδέχεται να δημιουργούν σκιάσεις στις φωτογραφίες, ιδιαίτερα αυτές που περιλαμβάνουν κοντινή λήψη. Κατάλληλα για δερματολογική χρήση είναι τα φλάς δακτυλίου (ring flash) τα οποία προσαρμόζονται στην άκρη του φακού και εξασφαλίζουν ομοιόμορφο φωτισμό του απεικονιζόμενου δέρματος.

### Φίλτρα

Σημαντική στη κλινική πράξη είναι η εξοικείωση με τη χρήση φίλτρων πολωμένου φωτός τα οποία μπορούν να τοποθετηθούν είτε μπροστά στο φλάς, είτε μπροστά στο φακό. Όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, με την σωστή εφαρμογή των φίλτρων ο Δερματολόγος μπορεί να αναδείξει διαφορετικά στοιχεία της μορφολογίας του δέρματος.

## ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΩΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

### Επιλογή εξοπλισμού

Δεν υπάρχουν γενικοί κανόνες για την επιλογή του απαραίτητου εξοπλισμού για τις ανάγκες κλινικής φωτογράφισης στο δερματολογικό ιατρείο. Σημαντικό κριτήριο για την επιλογή είναι η επιδιωκόμενη χρήση, αν δηλαδή σκοπός είναι η τεκμηρίωση της κλινικής εικόνας στα πλαίσια παρακολούθησης του ασθενούς ή η αξιοποίηση των φωτογραφιών σαν δεδομένα για περαιτέρω επεξεργασία και αναπαραγωγή στα πλαίσια επιστημονικής ανάλυσης. Γενικά οι τεχνικές απαιτήσεις για την φωτογράφιση αυξάνονται από την πρώτη στην δεύτερη περίπτωση, όπως επίσης και το κόστος της φωτογράφισης τόσο σε εξοπλισμό όσο και σε χρόνο. Συμπερασματικά δεν υπάρχουν γενικές οδηγίες σχετικά με την επιλογή του κατάλληλου εξοπλισμού και ενδιαφερόμενοι δερματολόγοι μπορούν για αρχή να συμβουλευθούν πρόσφατες συγκριτικές παρουσιάσεις αντίστοιχου εξοπλισμού για το δερματολογικό ιατρείο.<sup>13,14</sup>

### Μεγιστοποίηση και τυποποίηση απεικονιστικής πληροφορίας

Πέρα από τις τεχνικές προδιαγραφές, για την όσο

πιο πλήρη και φυσική ανάδειξη του αντικειμένου της φωτογράφησης είναι σημαντική η επιλογή κατάλληλου φόντου, φωτισμού περιβάλλοντος και γωνιών λήψης.<sup>15</sup> Ιδιαίτερα στο πεδίο δερματολογικών εφαρμογών, αν και για την νοσολογική ταξινόμηση ενός κλινικού μορφώματος σε μικροσκοπικό και δερματοσκοπικό επίπεδο, το “χρώμα” φαίνεται ότι είναι μάλλον ένα χαρακτηριστικό δευτερεύουσας αξίας σε σχέση με τα μορφολογικά του στοιχεία (δομές και δομικά αρχέτυπα)<sup>16</sup> εν τούτοις εξακολουθεί να είναι μια απαραίτητη πληροφορία στο μακρομορφολογικό-κλινικό επίπεδο και επομένως η όσο το δυνατόν πιο ακριβής αποτύπωσή του προϋπόθεση για την αξιοποίηση της εικόνας.<sup>17</sup> Ως φόντο για τη φωτογράφιση παθήσεων δέρματος προτείνεται να χρησιμοποιηθεί ένα πανί σκούρου χρώματος (μπλε ή μαύρο) με τραχιά επιφάνεια (π.χ. τσόχα) προκειμένου να μειώσει τις αντανακλάσεις και να αναδείξει καλύτερα τις χρωματικές αντιθέσεις του αντικειμένου. Επιπλέον, η κατάλληλη τοποθέτηση εντός του πεδίου λήψης μιας χρωματικής κλίμακας και ενός υποδεκάμετρου είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την αντικειμενική αποτύπωση των χαρακτηριστικών του απεικονιζόμενου αντικειμένου. Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εσωτερικοί δείκτες στη φωτογραφία εμπορικά διαθέσιμες αυτοκόλλητες ετικέτες τυποποιημένου χρώματος και μεγέθους.

Ένα άλλο ζητούμενο της δερματολογικής φωτογράφισης είναι η τεκμηρίωση εξανθηματικών κλινικών εικόνων καθώς, σαν συνέπεια της τρισδιάστατης δομής του, η απεικόνιση του συνόλου της επιφάνειας του σώματος σε μια λήψη δεν είναι δυνατή με συμβατική τεχνολογία. Η εφικτή λύση είναι η λήψη μιας σειράς κατάλληλα τυποποιημένων εικόνων. Έτσι, για την απεικόνιση του προσώπου προτείνεται να ληφθούν 5 φωτογραφίες: δύο με λήψη πορτραίτου (η φωτογραφική μηχανή στο πλάι), μία κάθετα στη μέση γραμμή του προσώπου, και δύο υπό γωνία 45° και -45° σε σχέση με την μέση γραμμή του προσώπου.<sup>9</sup> Για τον κορμό έχουν προταθεί λήψεις προσαρμοσμένες στη δερματολογική παθοφυσιολογία, π.χ. για την φωτογράφιση του πρόσθιου τμήματος του κορμού, ο ασθενής δεν στέκεται στην ανατομική θέση (χέρια με τις παλάμες μπροστά) αλλά με τις παλάμες να αντικρίζουν το πίσω μέρος του κορμού ώστε να απεικονίζονται ταυτόχρονα οι εκτατικές επιφάνειες.<sup>18</sup> Οι λήψεις μπορούν να συμπληρωθούν με απεικονίσεις των πλαγίων επιφανειών. Παρόμοια με τον κορμό είναι η προσέγγιση και άλλων ‘κυλινδρικών’ δομών, όπως τα άκρα. Οι παλάμες, τα πέλματα, η περιοχή του περινέου και των μεγάλων πτυχώσεων

απεικονίζονται συνήθως με τοποθέτηση της κάμερας κάθετα στο πεδίο με εστίαση στο επίκεντρο της περιοχής ή απ’ ευθείας στην περιοχή ενδιαφέροντος. Παρόμοια διαδικασία με την τελευταία ακολουθούμε και για την απεικόνιση μεμονωμένων δερματικών βλαβών, π.χ. ενός νεοπλάσματος. Στην τελευταία περίπτωση είναι σημαντικό να μεριμνήσουμε ώστε με κατάλληλες λήψεις να τεκμηριώνεται τόσο η ανατομική εντόπιση όσο και το ανάγλυφο της επιφάνειας του νεοπλάσματος. Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα με την εξέλιξη της ψηφιακής φωτογραφίας ανέκυψε στη βιβλιογραφία η αναγκαιότητα για θέσπιση κανόνων τυποποιημένης φωτογράφισης δερματικών παθολογιών, η πρώτη κωδικοποίηση των οποίων δημοσιεύτηκε πρόσφατα<sup>19</sup> και θα πρέπει να θεωρηθεί αρχικά δεσμευτική για την τεκμηρίωση σε όλες τις μελλοντικές μελέτες.

### Χρήση πολωμένου φωτός για την διαφορική ανάδειξη επιμέρους χαρακτηριστικών του δέρματος

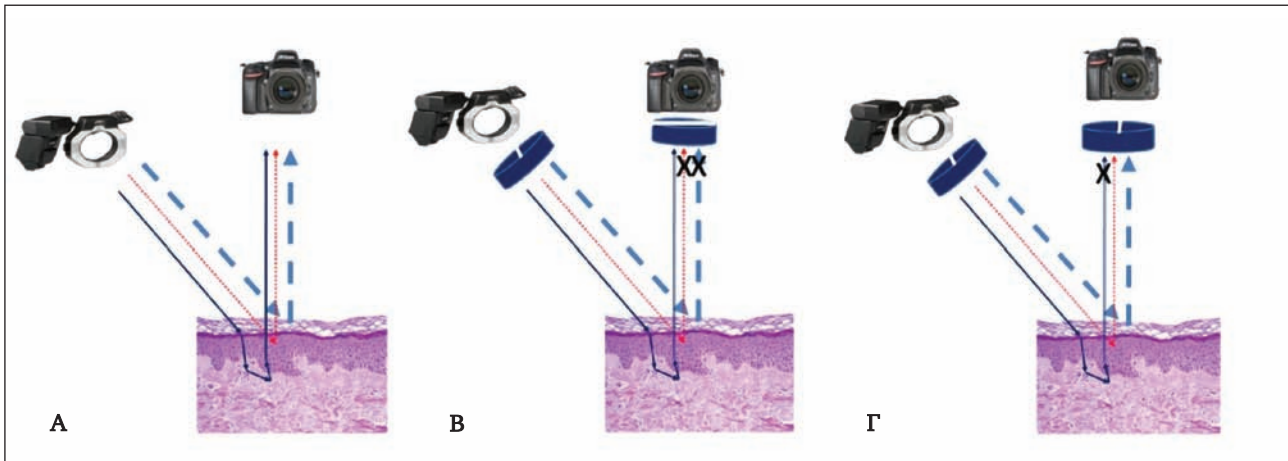
Το μεγαλύτερο μέρος του φωτός που προσπίπτει στο δέρμα ανακλάται στην επιφάνεια της επιδερμίδας και δίνει πληροφορίες για αυτή. Όταν προσπίπτει γραμμικά πολωμένο φως στο δέρμα, δηλαδή φως που έχει μια συγκεκριμένη κατεύθυνση στην κυματική του ταλάντωση, αντανακλάται στην επιδερμίδα χωρίς να αλλάζει κατεύθυνση πόλωσης. Με το φίλτρο του φακού τοποθετημένο σε παράλληλη διάταξη με το φίλτρο του προσπίπτοντος φωτός (παράλληλη πόλωση) επιλέγουμε ανακλώμενα φωτόνια χωρίς αλλαγή του επιπέδου πόλωσης και επομένως αποτυπώνουμε πληροφορίες επιλεκτικά από την επιφάνεια της επιδερμίδας. Ωστόσο, ένα μέρος του προσπίπτοντος φωτός εισέρχεται βαθύτερα στην επιδερμίδα και το ανώτερο τμήμα του χορίου όπου υφίσταται σκέδαση (για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε: Κουρκουμέλης Ν. και συν. στο παρόν τεύχος), με συνέπεια ένα ποσοστό του επιστρέφοντος στην φωτογραφική μηχανή φωτός να έχει αλλάξει το επίπεδο πόλωσής του. Κατά μέσο όρο χρειάζονται 10 συμβάντα σκέδασης για να αλλάξει επίπεδο πόλωσης ένα φωτόνιο. Για να συμβούν τα περισσότερα συμβάντα σκέδασης το φωτόνιο συνήθως παραμένει για μια μακρύτερη διαδρομή στον ιστό και πριν εξέλθει από το δέρμα φθάνει συνήθως σε βάθος μέχρι 60-100μm από την επιφάνεια, δηλαδή μέχρι το ανώτερο θηλώδες χόριο.<sup>20</sup> Χρησιμοποιώντας ένα φίλτρο γραμμικής πόλωσης με τον άξονα πόλωσης του φακού κάθετο προς εκείνον που βρίσκεται μπροστά

από το φλάς (διασταυρούμενη πόλωση) απορρίπτουμε το επιφανειακά ανακλώμενο φως επιλέγοντας για την απεικόνιση τα φωτόνια εκείνα που κατά την σκέδασή τους μέσα στον ιστό έχουν αλλάξει το επίπεδο πόλωσης τους σε σχέση με το προσπίπτον φως (Εικόνα 1). Με τον τρόπο αυτό λαμβάνουμε πληροφορίες εμπλουτισμένες με δεδομένα από τα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας και το ανώτερο χόριο αναδεικνύοντας περισσότερο τη μελανίνη και το αγγειακό δένδρο. Συμπερασματικά, η παρατήρηση αλλά και φωτογράφιση του δέρματος διαμέσου ενός γραμμικού πολωτή κάτω από έναν γραμμικά πολωμένο φωτισμό επιτρέπει την ανάδειξη και τεκμηρίωση διαφορετικών οπτικών χαρακτηριστικών του ιστού. Η διασταυρούμενη πόλωση είναι κατάλληλη για την μελέτη του χρώματος και της αγγείωσης του δέρματος<sup>21,22</sup> ενώ η παράλληλη πόλωση αναδεικνύει καλύτερα το ανάγλυφο της επιφάνειας της επιδερμίδας.<sup>23</sup> Τυπικά παραδείγματα φωτογράφισης με πολωμένο φως παρουσιάζονται για τις ακτινικές υπερκερατώσεις (Εικόνα 2) και το βασικοκυτταρικό καρ-

κίνωμα (Εικόνα 3). Αξίζει να σημειωθεί, ότι η αρχή της διασταυρούμενης πόλωσης αξιοποιείται στα τελευταίες γενεάς δερματοσκόπια για την επιλεκτική ανάδειξη υπο-επιδερμικών δομών.

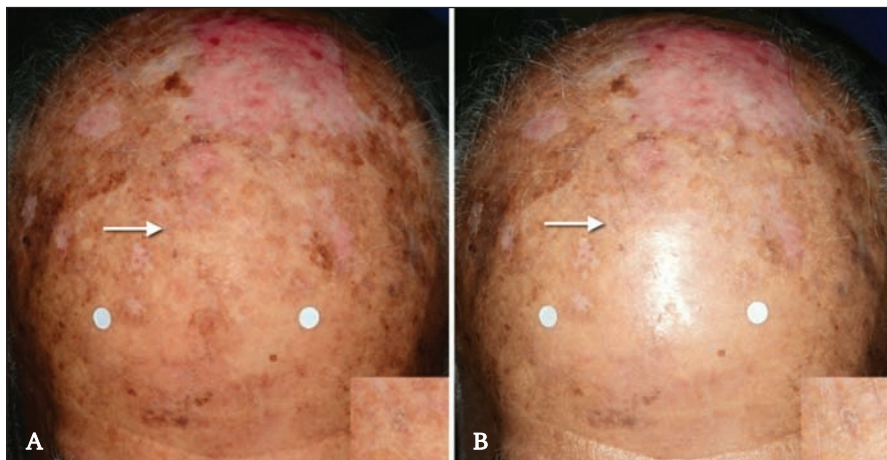
### Αρχειοθέτηση φωτογραφικού υλικού, ψηφιακοί άτλαντες και νομικά θέματα

Η ραγδαία εξέλιξη της ψηφιακής τεχνολογίας τα τελευταία 30 χρόνια έχει μεταμορφώσει ριζικά τον τρόπο αποθήκευσης, ανάκτησης, ανταλλαγής, επεξεργασίας και πρόσβασης σε φωτογραφικές απεικονίσεις παθήσεων του δέρματος. Καθ' ότι σε πολλές περιπτώσεις μια ψηφιακή εικόνα μπορεί σε μεγάλο βαθμό να υποκαταστήσει την παραδοσιακή τεκμηρίωση των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης του δέρματος των ασθενών με την μορφή κειμένου, κατάλληλες ψηφιακές φωτογραφίες μετατρέπονται σε ένα αποτελεσματικό υποβοηθητικό εργαλείο της κλινικής καθημερινότητας, όπως πχ. στην παρακολούθηση μελανοκυτταρικών αλλοιώσεων. Από την άλ-



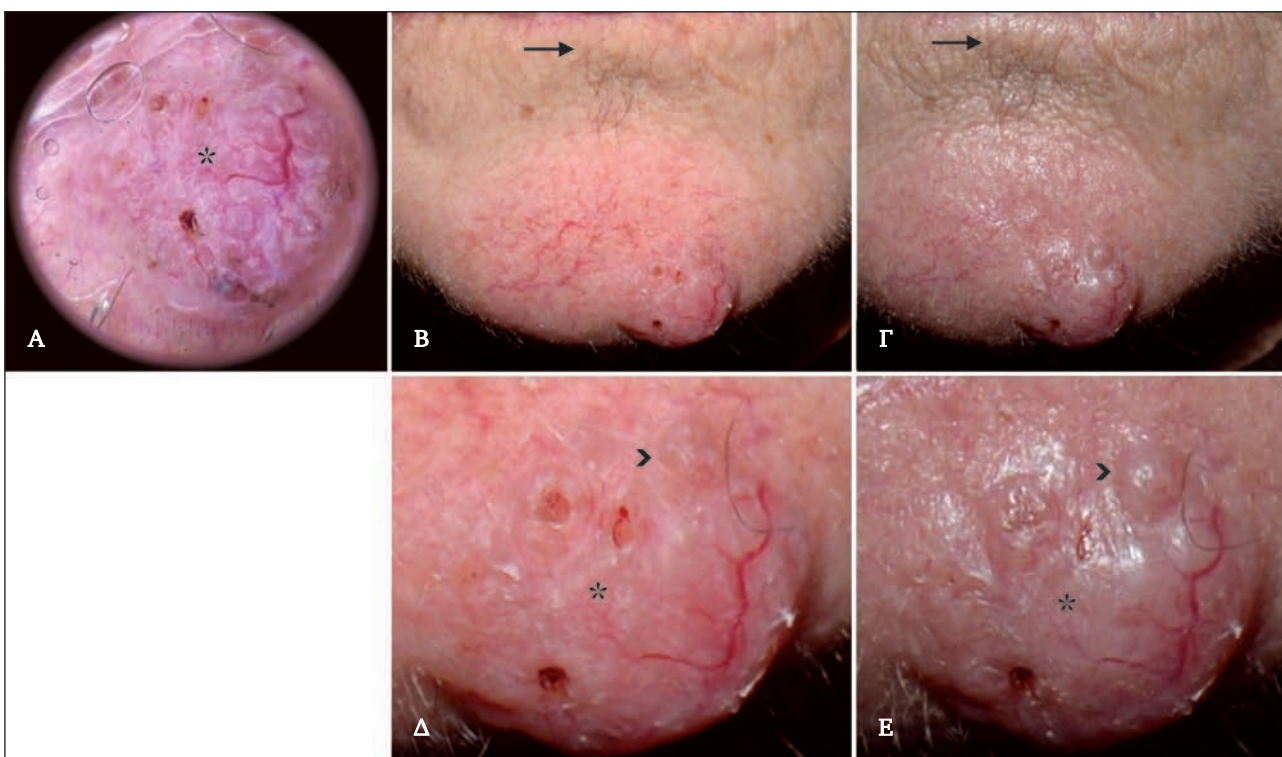
**Εικόνα 1** – Αρχές λήψης κλινικής φωτογραφίας με χρήση πολωμένου φωτός. **Α)** Υπό τις συνήθεις συνθήκες η μεγαλύτερη ποσότητα φως που εκπέμπεται από το φλάς ανακλάται στην επιφάνεια του δέρματος (μπλε διακοπτόμενη γραμμή) με αποτέλεσμα να κυριαρχεί σαν πηγή πληροφορίας στην φωτογραφία. Ωστόσο σε κάθε περίπτωση ένα μέρος από το επιστρέφον από το δέρμα φως αποτελείται από φωτόνια, που ανακλώνται σε βαθύτερα επίπεδα της επιδερμίδας καθώς και από σκεδαζόμενα φωτόνια, που φέρνουν οπτική πληροφορία από βαθύτερες στιβάδες της επιδερμίδας και του ανώτερου χορίου. **Β)** Με τη χρήση δύο τοποθετημένων κάθετα μεταξύ τους πολωτών φίλτρων, ενός μετά το φλάς για να πολώσουμε το προσπίπτον φως και ενός μπροστά από την κάμερα (διασταυρούμενη πόλωση) εμποδίζουμε τη λήψη των ανακλώμενων στην επιφάνεια του δέρματος φωτονίων επιτρέποντας τελικά την λήψη μόνο εκείνων, που σαν συνέπεια πολλαπλών φαινομένων σκέδασης το επίπεδο πόλωσης τους αποκλίνει σημαντικά από εκείνο του προσπίπτοντος φωτός. Κατά κανόνα πρόκειται για φωτόνια, που επιστρέφουν μετά από μια συγκριτικά μακριά διαδρομή μέσα στους ιστούς και μεταφέρουν ένα οπτικό σήμα εμπλουτισμένο σε οπτική πληροφορία από τα βαθύτερα στρώματα του δέρματος. Με τον τρόπο αυτό απεικονίζονται καλύτερα πχ. αγγεία και μελαγχρωματικές βλάβες με βαθύτερη εντόπιση της μελανίνης (εφελίδες, μέλασμα). **Γ)** Αντίθετα με την παράλληλη τοποθέτηση των δύο πολωτών (παράλληλη πόλωση) επιτρέπουμε τη διέλευση επιλεκτικά μόνο των επιφανειακά ανακλώμενων φωτονίων με αποτέλεσμα την καλύτερη ανάδειξη του ανάγλυφου της επιφάνειας του δέρματος (για παραδείγματα: Εικόνες 2 και 3).

**Εικόνα 2** – Ασθενής 88 ετών μετά από θεραπεία πολλαπλών ακτινικών υπερκερατώσεων με συνδυασμό κρυοχειρουργικής και ingenol mebutate. Η τελευταία περιοχή που έγινε αγωγή προ διμήνου είναι εμφανής ως ερυθρή πλάκα αριστερά βρεγματοϊνιακά. Παρατηρείστε την διαφορά στην απεικόνιση ανάμεσα στην φωτογράφιση με διασταυρούμενη (A) και παράλληλη πόλωση (B). Ένθετα: η ακτινική υπερκεράτωση (λευκό βέλος) σε μεγέθυνση. Τα λευκά αυτοκόλλητα χρησιμοποιούνται σαν εσωτερικοί μάρτυρες μεγέθους και χρώματος, για τη σύγκριση φωτογραφιών και την αυτοματοποιημένη ανάλυση εικόνας.



λη πλευρά η προσβασιμότητα σε επιστημονικά τεκμηριωμένες και πιστοποιημένες συλλογές εικόνων παθήσεων του δέρματος στο διαδίκτυο (“άτλαν-

τες”)<sup>24</sup> πέρα από την πληροφοριακή-εκπαιδευτική της αξία για φοιτητές, ιατρούς αλλά και ασθενείς είναι και μια σημαντική πηγή δεδομένων για ιατρική



**Εικόνα 3** – Ασθενής 83 ετών με ένα οζώδες βασικοκυτταρικό καρκίνωμα στον πώγωνα και σημαντική ηλιακή ελάστωσις. **A)** Η δερματοσκοπική εικόνα αναδεικνύει λεπτές ευρυαγγείες, διαβρώσεις, και μπλε-γκρι περιοχές, όλα χαρακτηριστικά διαγνωστικά βασικοκυτταρικού καρκινώματος. **B)** και **Δ)** Φωτογράφιση με διασταυρούμενη πόλωση. **Γ)** και **Ε)** Φωτογράφιση με παράλληλη πόλωση. Οι εικόνες **(Δ)** και **(Ε)** είναι μεγεθύνσεις των **(B)** και **(Δ)** αντίστοιχα. Η φωτογράφιση με παράλληλη σχετικά με διασταυρούμενη πόλωση υπερέχει στην ανάδειξη δομών του επιφανειακού ανάγλυφου του δέρματος, όπως ρυτίδων (**3B**, **3Γ**: βέλος [→]) και οζιδίων (**3Δ**, **3Ε**: [>]). Αντίθετα με την τεχνική της διασταυρούμενης πόλωσης αναδεικνύονται καλύτερα υποεπιδερμικές δομές, όπως λεπτές ευρυαγγείες (**3Δ**, **3Ε**: αστερίσκος [\*]), σε διακριτικό επίπεδο συγκρίσιμο με την δερματοσκόπηση (**3A**) αλλά με καλύτερη απεικόνιση του βάθους.

έρευνα. Με έναν σημαντικό περιορισμό: Η “ψηφιακή επανάσταση” έχει απλοποιήσει ριζικά την λήψη, αποθήκευση και διάδοση κλινικών φωτογραφιών του δέρματος με αποτέλεσμα την δημιουργία μιας πραγματικής πλημμύρας σχετικών δεδομένων. Εν τούτοις, παραμένει τεχνικά μη-προσβάσιμο το πρόβλημα της αυτοδύναμης αρχειοθέτησης των εικόνων και ακόμη περισσότερο η στοχευμένη και άμεση στη βάση χαρακτηριστικών εικόνας επιλογή και ανάκτηση τους (ανάκτηση με βάση το περιεχόμενο)-και όχι έμμεσα μέσω αναζήτησης συνοδευτικού κειμένου-, που μέχρι στιγμής περιορίζουν την επιστημονική χρησιμότητα του όγκου πληροφορίας, που είναι ήδη αποθηκευμένη στα σχετικά αποθετήρια.

Τέλος παραθέτουμε μια σύντομη αναφορά σε ηθικά και νομικά θέματα σχετικά με την λήψη και διαχείριση κλινικών φωτογραφιών του δέρματος. Βασικές γνώσεις για τις νομικές επιπτώσεις της λήψης, αποθήκευσης και αξιοποίησης φωτογραφικών εικόνων ασθενών με παθήσεις δέρματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή τους χρήση στην κλινική πράξη, έρευνα και εκπαίδευση.<sup>25,26</sup> Από νομικής άποψης οι κλινικές φωτογραφίες που λαμβάνονται στα πλαίσια ιατρικών πράξεων είναι μέρος του ιατρικού φακέλου του ασθενούς και επομένως υπόκεινται στο ίδιο ιατρικο-νομικό καθεστώς όπως και οι αντίστοιχες γραπτές καταχωρήσεις ή τα αποτελέσματα άλλων απεικονιστικών μεθόδων, όπως ακτινογραφίες θώρακα. Αυτές αφορούν (α) στις προδιαγραφές αποθήκευσης (πχ. υποχρεωτικός ελάχιστος χρόνος αποθήκευσης), (β) στη μορφή και το μέσο της αποθήκευσης των εικόνων και (γ) την πιστοποίηση των ατόμων, που διεκπεραιώνουν την φωτογράφιση και διαχείριση των εικόνων. Η διάδοση της χρήσης ενδονοσοκομειακών δικτύων εφοδιασμένων με κατάλληλα λογισμικά διευκολύνει σημαντικά την διαχείριση και ασφάλεια της εφαρμογής της κλινικής φωτογράφισης στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η φωτογράφιση ασθενών με σκοπούς πέραν της τεκμηρίωσης της νοσηλείας τους, όπως για επιστημονικές-ερευνητικές παρουσιάσεις ή εκπαίδευση υπόκεινται σε τροποποιημένους πιο αυστηρούς κανόνες. Γενικά στην τελευταία περίπτωση, όπως και σε κάθε περίπτωση δημοσιοποίησης φωτογραφιών, που δεν εξασφαλίζουν την ανωνυμία των ασθενών είναι απαραίτητη η γραπτή συναίνεση.

Σημαντικά νομικά προβλήματα είναι δυνατόν να ανακύψουν από τη διάδοση της χρήσης ψηφιακής φωτογράφισης με τα “έξυπνα κινητά” και ιδιαίτερα στα πλαίσια εφαρμογών τηλεδερματολογίας. Η δυνητική κατάχρηση της κλινικής φωτογραφίας είναι αν-

τικείμενο αυξανόμενης ανησυχίας για τις εποπτικές αρχές των υπηρεσιών υγείας σε παγκόσμια κλίμακα.<sup>27</sup> Οι κανόνες διαχείρισης των συγκεκριμένων κλινικών φωτογραφιών είναι οι ίδιες γενικές αρχές που προκύπτουν από την ιατρική δεοντολογία. Η συγκατάθεση του ασθενούς στην φωτογράφιση, η αρχειοθέτηση σε κατάλληλα ιατρικά αρχεία και η αποθήκευση σε ασφαλές και προστατευμένο περιβάλλον είναι μερικά από τα θέματα, που πρέπει να αντιμετωπισθούν προκειμένου να διασφαλισθεί η εμπιστευτικότητα του ασθενούς, η σχέση εμπιστοσύνης ασθενούς-ιατρού αλλά και να προστατευθεί ο ιατρός από κακόβουλες νομικές διεκδικήσεις. Οι παραπάνω αρχές εμπιστευτικότητας ισχύουν και για την ανταλλαγή φωτογραφιών ασθενών μεταξύ ιατρών για συμβουλευτικούς λόγους. Η έγγραφη τεκμηρίωση στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς της φωτογράφισης ισχυροποιεί την θέση του ιατρού σε περίπτωση νομικής διαμάχης. Ειδικά η φωτογράφιση με τα έξυπνα κινητά απαιτεί αυξημένα μέτρα ασφάλειας:<sup>28,29</sup> Καθώς είναι εφοδιασμένα με πολυάριθμες εφαρμογές, μπορεί να αποτελέσουν το όχημα για ανεξέλικτη ανεπιθύμητη διαρροή ή κακόβουλη υποκλοπή των αποθηκευμένων φωτογραφικών δεδομένων, ενδεχόμενα που πρέπει να αντιμετωπισθούν με προσοχή (πχ. απενεργοποίηση σχετικών εφαρμογών, apps, προσεκτική πρόσβαση στο διαδίκτυο).

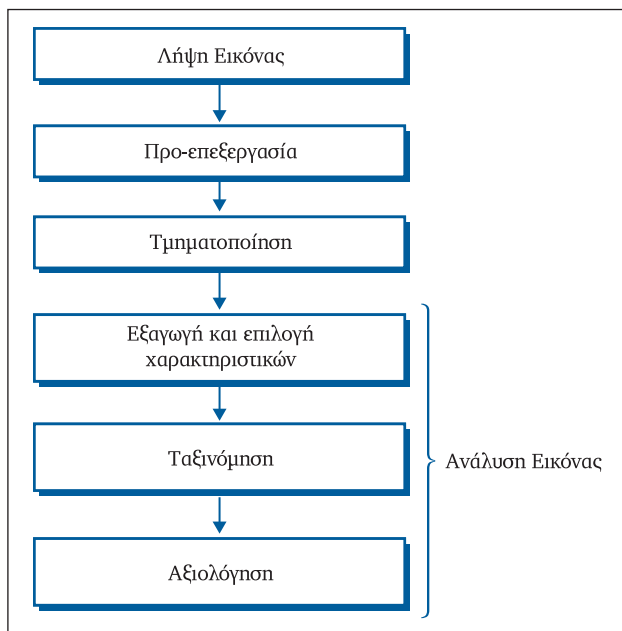
## ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΨΗΦΙΑΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ ΣΤΗΝ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

### Αρχές επεξεργασίας και ανάλυσης ψηφιακής εικόνας

Οι μέθοδοι επεξεργασίας και ανάλυσης ψηφιακής εικόνας χρησιμοποιούνται για την υλοποίηση αυτόματων συστημάτων υποστήριξης ιατρικής απόφασης (Computer aided diagnostic systems), με ποικίλες ιατρικές εφαρμογές στην διάγνωση και στην πρόγνωση. Τέτοια συστήματα σχεδιάζονται και υλοποιούνται με βάση την υπάρχουσα γνώση η οποία λαμβάνεται από ένα σύνολο κλινικών περιστατικών. Τα δεδομένα επεξεργάζονται και χρησιμοποιούνται για την «εκπαίδευση» μοντέλων μηχανικής μάθησης με σκοπό τη δημιουργία συστημάτων υποστήριξης ιατρικών αποφάσεων τα οποία θα μπορούν να γενικεύουν σε νέες κλινικές περιπτώσεις.

Τα κύρια βήματα υλοποίησης ενός τέτοιου συστήματος δίνονται στην Εικόνα 4.

**Προ-επεξεργασία:** Ο εντοπισμός της περιοχής εν-



**Εικόνα 4** – Υλοποίηση αυτόματου συστήματος υποστήριξης ιατρικής απόφασης βασισμένο στην ανάλυση εικόνας.

διαφέροντος σε μία εικόνα είναι ένα απαιτητικό πρόβλημα στην αυτόματη επεξεργασία εικόνας. Κάθε εφαρμογή έχει τις δικές της ιδιαιτερότητες και γενικά δεν υπάρχει μία καθολική μέθοδος που ακολουθείται. Ειδικότερα στην ιατρική εικόνα, στόχος είναι η ανάδειξη της πάσχουσας περιοχής. Συχνά οι εικόνες που λαμβάνονται διακόπτονται από θόρυβο, λαμβάνονται σε συνθήκες ανομοιομορφου φωτισμού ή/και απεικονίζουν «ξένα» αντικείμενα, δομές (π.χ. τρίχες, φυσαλίδες αερίων, σκιές) που εισάγουν σημαντικά σφάλματα στον εντοπισμό και την ποσοτική εκτίμηση της βλάβης. Στο στάδιο της προεπεξεργασίας, που είναι πολύ σημαντικό για την μετέπειτα τμηματοποίηση της εικόνας, μειώνονται οι όποιες μορφές θορύβου που «διακόπτουν» το σήμα της εικόνας και ενισχύεται η “χρήσιμη” πληροφορία με κατάλληλους μετασχηματισμούς χρωματικών μοντέλων.

**Τμηματοποίηση:** Είναι η διαδικασία κατάτμησης της εικόνας σε περιοχές οι οποίες παρουσιάζουν ομοιογένεια ως προς την ιδιότητα του χρώματος, ή και της υφής. Στην ιατρική πληροφορική η αυτόματη τμηματοποίηση είναι το βασικότερο και το πλέον απαιτητικό βήμα στην υλοποίηση υπολογιστικών συστημάτων διάγνωσης/πρόγνωσης.

**Εξαγωγή χαρακτηριστικών:** Είναι η διαδικασία κατά την οποία διεξάγονται ποσοτικές μετρήσεις από τις περιοχές ενδιαφέροντος (Regions Of Interest, ROI). Έστω το παράδειγμα του εντοπισμού κάποιας

δερματικής βλάβης. Στόχος είναι να ποσοτικοποιηθούν εκείνα τα χαρακτηριστικά της βλάβης τα οποία τη διαχωρίζουν με την μεγαλύτερη ακρίβεια από το περιβάλλον υγιές δέρμα. Συνήθως ακολουθείται η διαδικασία της επιλογής των χαρακτηριστικών κατά την οποία προσδιορίζεται το κατάλληλο διάνυσμα-πρότυπο ποσοτικών χαρακτηριστικών (pattern) το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για να εισαχθούν τα επιλεγμένα δεδομένα σε κάποιο αλγόριθμο μηχανικής μάθησης. Τα υπολογιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να είναι μετρήσεις που αφορούν το χρώμα, την υφή, το μέγεθος ή το σχήμα των περιοχών ενδιαφέροντος.

**Ταξινόμηση:** Σε ένα σύστημα διάγνωσης είναι το τμήμα το οποίο θα επεξεργαστεί την ποσοτική πληροφορία της εικόνας, που έχει εξαχθεί στα προηγούμενα στάδια, και θα δώσει σαν έξοδο μία απόφαση «διάγνωσης» σχετικά με την εικόνα που πήρε σαν είσοδο το σύστημα. Υπάρχουν δύο γενικές δυνατότητες στους αλγόριθμους ταξινόμησης: η πρώτη δυνατότητα είναι αυτή της δυαδικής απόφασης ('0,1': π.χ. υγιές, παθολογικό). Η δεύτερη δυνατότητα είναι αυτή η οποία εκτός της απόφασης κατάταξης της εικόνας σε μία κατηγορία δίνει σαν έξοδο και την πιθανότητα ταξινόμησής της στη συγκεκριμένη κατηγορία. Μερικά παραδείγματα αλγορίθμων ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται ευρέως στην υλοποίηση συστημάτων υποστήριξης απόφασης είναι οι μηχανές διανυσματικής υποστήριξης (support vector machines), τα νευρωνικά δίκτυα (neural networks), τα δέντρα απόφασης (decision trees), και ο ταξινομητής k πλησιέστερων γειτόνων (k-nearest neighbor).

**Αξιολόγηση:** Η απόδοση ενός συστήματος ανάλυσης εικόνας μπορεί να υπερεκτιμηθεί εάν η απόδοσή του ταξινομητή «μετρηθεί» στο ίδιο σύνολο εικόνων-δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για την «εκπαίδευση» του μοντέλου. Στην ιδανική περίπτωση η δοκιμασία του μοντέλου σε ένα άλλο ξεχωριστό σύνολο εικόνων (σύνολο ελέγχου), θα δώσει μία αμερόληπτη εκτίμηση του σφάλματος γενίκευσης.

Εάν ο αριθμός των διαθέσιμων δεδομένων είναι περιορισμένος, τότε ακολουθείται η μεθοδολογία  $n$ -fold cross-validation, κατά την οποία το σύνολο δεδομένων χωρίζεται σε  $n$  υποσύνολα, όπου τα  $n-1$  χρησιμοποιούνται κατά την εκπαίδευση και το υπολειπόμενο υποσύνολο για τον έλεγχο, και η στρατηγική αυτή επαναλαμβάνεται  $n$  φορές για να υπολογίσουμε το μέσο σφάλμα γενίκευσης.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες παράμετροι αξιολόγησης είναι η ειδικότητα (Specificity) και η ευαισθησία (Sensitivity). Στην Πληροφορική ο όρος

ευαισθησία είναι επίσης γνωστός ως ανάκληση (Recall). Ειδικότητα είναι η πιθανότητα με την οποία το σύστημα θα δώσει αρνητικό αποτέλεσμα όταν δοκιμαστεί σε υγιές δείγμα. Αντίστοιχα ευαισθησία είναι η πιθανότητα με την οποία το σύστημα θα δώσει θετικό αποτέλεσμα όταν δοκιμαστεί σε πάσχουσα περιοχή. Σε περιπτώσεις όμως όπου έχουμε ανισορροπία μεγέθους μεταξύ των κατηγοριών, με την κατηγορία των 'υγιών' δειγμάτων να είναι η πλειοψηφία, για την αξιολόγηση του αλγορίθμου χρησιμοποιούμε την παράμετρο της ακρίβειας (Precision) η οποία υπολογίζεται ως ο αριθμός των αληθώς θετικών προς το συνολικό αριθμό των θετικών προβλέψεων που δίνει το σύστημα δηλαδή το άθροισμα των αληθώς θετικών και των ψευδώς θετικών. Μία εναλλακτική παράμετρος αξιολόγησης του συστήματος που συνδυάζει την ακρίβεια και την ανάκληση είναι ο λόγος F (score F):  $2*((precision*recall)/(precision+recall))$ .

## Εφαρμογές ανάλυσης εικόνας στην κλινική δερματολογία

Στη βιβλιογραφία βρίσκουμε ήδη πλήθος αναφορών στην εφαρμογή ανάλυσης εικόνας στην δερματολογία, με γενικά μια διπλή στόχευση: (α) αυτοματοποιημένη διάγνωση και (β) μέτρηση εξέλιξης-πορείας της πάθησης, συμπεριλαμβανομένης της ποσοτικοποίησης της ανταπόκρισης στην θεραπεία.

Όσον αφορά στην πρώτη κατηγορία εφαρμογών ο μεγαλύτερος αριθμός των αναφορών αφορούν σε συστήματα που έχουν αναπτυχθεί για τη διάγνωση του καρκίνου του δέρματος κυρίως με εικόνες που λαμβάνονται με δερματοσκόπιο.<sup>30</sup> Μια μελέτη σταθμός, που αναμένεται να επηρεάσει αποφασιστικά την μελλοντική εξέλιξη της δερματολογίας είναι ένας αλγόριθμος τεχνητής νοημοσύνης, που δημοσιεύτηκε το 2017.<sup>31</sup> Πρόκειται για ένα σύστημα βασισμένο σε αλγόριθμο «βαθιάς» μάθησης (deep learning), που στη βάση αυτοματοποιημένης επεξεργασίας ψηφιακών κλινικών φωτογραφιών είναι σε θέση να διαχωρίσει με ακρίβεια ανταγωνιστική προς εκείνη εξειδικευμένων δερματολόγων κερατινοκυτταρικά νεοπλασμάτα του δέρματος από σημηματοροϊκές υπερκερατώσεις και το κακόηθες μελάνωμα από καλοήθεις μελαγχρωματικούς σπίλους.

Το δεύτερο πεδίο εφαρμογών αλγορίθμων ανάλυσης εικόνας στην κλινική δερματολογία αφορά στην τεκμηρίωση της έντασης και της πορείας δερματικών παθήσεων. Δύο άξονες της τελευταίας εφαρμογής, στους οποίους έχει επικεντρώσει το επιστημονικό της ενδιαφέρον και η παρούσα συγγραφική ομάδα,

θα παρουσιαστούν πιο λεπτομερώς στη συνέχεια.

Ο πρώτος βασίζεται στην διερεύνηση ποσοτικών κριτηρίων για την περιγραφή της ομοιότητας κλινικών εικόνων που λαμβάνονται από ασθενείς σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής. Στόχος είναι η παρακολούθηση της έκβασης του ασθενή και η ανταπόκρισή του στη θεραπεία με ποσοτικούς αντικειμενικούς δείκτες που υπολογίζονται από την σύγκριση των εικόνων, αξιοποιώντας το κριτήριο της "σταθεροποίησης του εξανθήματος" για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας.<sup>6</sup> Στην κλινική δερματολογία η σταθεροποίηση της κλινικής εικόνας του δέρματος σε πολλές περιπτώσεις είναι ο πλέον πρώιμος, ποιοτικός δείκτης της αποτελεσματικότητας ενός θεραπευτικού σχήματος. Χρησιμοποιώντας σύγκριση ψηφιακών εικόνων, σκοπός μας είναι να προτείνουμε αντικειμενικά μέσα για την εκτίμηση τόσο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας όσο και του χρόνου που αρχίζει να δρα σταθεροποιώντας την κατάσταση του ασθενή.

Στην πράξη, για την ποσοτική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας, ανακτώνται και συγκρίνονται ψηφιακές εικόνες του ασθενή πριν και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά την έναρξη της θεραπείας. Για να συγκριθούν οι εικόνες πρώτα θα πρέπει να «ευθυγραμμιστούν», να γίνει δηλαδή κατάλληλη προεργασία registration, και να διορθωθούν ως προς τις ανομοιογένειες φωτισμού. Για την σύγκριση των εικόνων, προτείνεται και υλοποιείται ένας νέος αλγόριθμος σύγκρισης των τιμών του γκρίζου της εικόνας βασισμένος στη μετρική Hausdorff.<sup>6</sup> Ο προτεινόμενος αλγόριθμος δοκιμάστηκε σε κλινικά δεδομένα ασθενών με τοξική επιδερμидική νεκρόλυση. Οι παράμετροι του αλγορίθμου βελτιστοποιούνται με καμπύλες ακριβείας (recall-precision curves).

Η προτεινόμενη μέθοδος έδωσε πολύ υψηλά ποσοστά ομοιότητας (περίπου 96%) μεταξύ εικόνων που ανακτήθηκαν τη δεύτερη και την πέμπτη μέρα της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την κλινική εκτίμηση για τη σταθεροποίηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών ήδη από την 2η ημέρα μετά την έναρξη του θεραπευτικού πρωτοκόλλου με το συνδυασμό γλυκοκορτικοστεροειδών, ινφλιξιμάμπης και υψηλών δόσεων ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών.<sup>5</sup>

Η τεκμηρίωση «μη περαιτέρω αλλαγής» μπορεί (α) να υποστηρίξει την κλινική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή αναφορικά με τον χρόνο έναρξης της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπείας, ιδιαίτερα σε απειλητικές για την ζωή καταστά-

σεις και (β) να παρέχει ένα χρονικό ορόσημο για την συγκριτική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας διαφορετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Ο δεύτερος άξονας ενδιαφέροντος της ερευνητικής ομάδας μας αφορά στην αυτόματη επεξεργασία ψηφιακών κλινικών εικόνων ασθενών με προκαρκινικές βλάβες όπως είναι η ακτινική χειλίτιδα και οι ακτινικές υπερκερατώσεις.<sup>6,7,9</sup> Στόχος είναι η ποσοτικοποίηση διαγνωστικών δεικτών που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και η εφαρμογή τους στην ποσοτικοποίηση των αλλοιώσεων κατά την παρακολούθηση των ασθενών μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, στην ακτινική χειλίτιδα ένα κλινικό χαρακτηριστικό που αξιοποιείται στην τεκμηρίωση της πάθησης είναι η μορφολογία του κάτω χείλους και συγκεκριμένα ο βαθμός διάβρωσης του ημιβλενογοννο-δερματικού ορίου. Η ποσοτική εκτίμηση μορφολογικών χαρακτηριστικών σε χείλη με επιθηλιακές αλλοιώσεις όπως στην περίπτωση της ακτινικής χειλίτιδας, προϋποθέτει τον ακριβή εντοπισμό του συγκεκριμένου ορίου, που ισοδυναμεί στην πράξη με την αναγκαιότητα αυτόματης αναγνώρισης του κάτω χείλους. Η συγκεκριμένη αναγνώριση βασίζεται στην ανάπτυξη ενός, προσαρμοσμένου στις απαιτήσεις του συγκεκριμένου προβλήματος, αποτελεσματικού εξειδικευμένου αλγόριθμου τμηματοποίησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι σημαντικές διακυμάνσεις και διαφοροποιήσεις στο χρώμα και στην υφή των χειλέων μπορεί να εισάγουν σφάλματα στον εντοπισμό του ορίου του, ακόμα και σε περιπτώσεις φυσιολογικού κάτω χείλους. Η μέθοδος τμηματοποίησης που αναπτύχθηκε βασίζεται σε μία προσαρμοστική εφαρμογή του αλγόριθμου spatial fuzzy c means clustering, και της χρωματικής διαφοροποίησης της περιοχής του κάτω χείλους όπως αυτή λαμβάνεται από την Q συνιστώσα του χρωματικού μοντέλου ΥΙQ.<sup>7,10</sup> Ο ποσοτικός δείκτης της απόστασης του πραγματικού ορίου του κάτω χείλους από τη μοντελοποιημένη παρυφή του (Εικόνα 5), έδωσε την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (ευαισθησία 98% και ειδικότητα 93%) στο διαχωρισμό υγιών ατόμων και ατόμων με ακτινική χειλίτιδα. Επιπλέον ο προτεινόμενος ποσοτικός δείκτης χρησιμοποιήθηκε στην παρακολούθηση ασθενών μετά από θεραπεία για την ποσοτική καταγραφή της βελτίωσης της κατάστασής τους και κατά συνέπεια και τον βαθμό ανταπόκρισής τους στο θεραπευτικό σχήμα (Εικόνα 6).

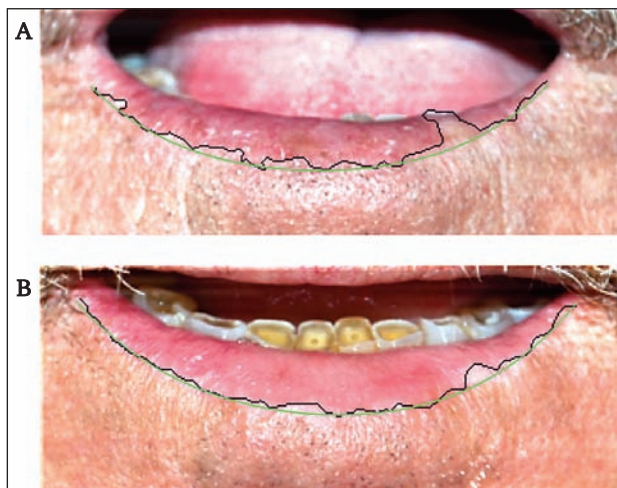
Οι ακτινικές υπερκερατώσεις είναι συχνές προκαρκινικές δερματικές αλλοιώσεις που μπορούν να εξελιχθούν σε διηθητικά ακανθοκυτταρικά καρκινώ-



**Εικόνα 5** – Αυτόματος εντοπισμός του βλενογοννο-δερματικού ορίου του κάτω χείλους (μαύρη γραμμή). Μοντελοποιημένη προσέγγιση φυσιολογικού ορίου (πράσινη γραμμή).

ματα του δέρματος (squamous cell carcinoma, SCC). Η συσσώρευση πολλαπλών ακτινικών υπερκερατώσεων σε ηλικιωμένα άτομα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης SCC υπαγορεύοντας την ανάγκη για αποτελεσματική θεραπεία και παρακολούθηση των ασθενών. Η αυτόματη ανάλυση τυπικών κλινικών φωτογραφιών, μπορεί να αναδείξει τις περιοχές του δέρματος με προκαρκινικές βλάβες. Έχουμε αναπτύξει μια μέθοδο βασισμένη στην ανάλυση υφής χρώματος τυπικών κλινικών φωτογραφιών για τη διάκριση των ακτινικών υπερκερατώσεων από το υγιές δέρμα. Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί στην περαιτέρω ποσοτικοποίηση θεραπειών πεδίου.<sup>9</sup>

Η εξαγωγή των ποσοτικών χαρακτηριστικών υφής χρώματος έγινε προσαρμόζοντας κατάλληλα τους αλγόριθμους υφής Local binary patterns (LBP) και



**Εικόνα 6** – Ακτινική χειλίτιδα πριν (Α) και 12 μήνες μετά την θεραπεία με ανοσοκρυστοχειρουργική (Β). Πριν τη θεραπεία (Α) ο ποσοτικός δείκτης βαρύτητας της ακτινικής χειλίτιδας ήταν 0,47 και μετά τη θεραπεία (Β) 0,19 (βελτίωση: 60%).

Textons. Τα υπολογιζόμενα χαρακτηριστικά αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν ταξινομητή, μηχανή διανυσματικής υποστήριξης (SVM). Επιπλέον διερευνήθηκαν διαφορετικοί χρωματικοί χώροι: RGB, ΥΙQ και CIE-Lab.

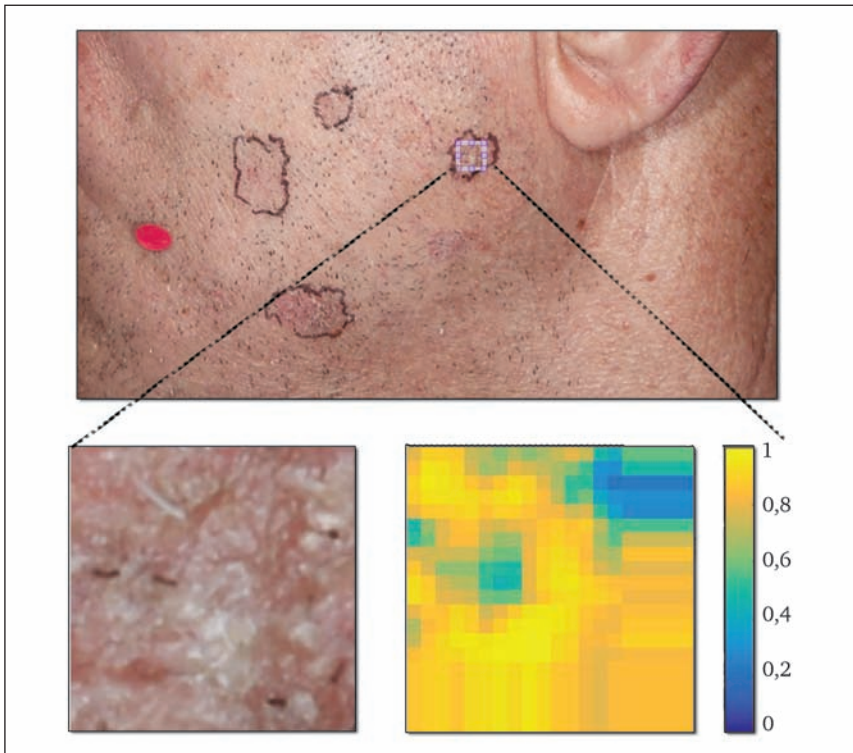
Η καλύτερη διαμόρφωση του μοντέλου διάκρισης επιτεύχθηκε με τη χρησιμοποίηση περιγραφών υψής χρώματος LBP που υπολογίστηκαν από τις συνιστώσες Υ και Ι του χρωματικού χώρου ΥΙQ. Βάσει των αποτελεσμάτων του ταξινομητή μετρήθηκε ποσοτικά η μείωση των ΑΚ σε ασθενείς μετά την εφαρμογή θεραπείας (Εικόνες 7, 8).

Η κύρια πρόκληση που αντιμετωπίζει κανείς στην επεξεργασία κλινικών εικόνων είναι το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις οι εικόνες δεν λαμβάνονται ακολουθώντας κάποια πλήρως τυποποιημένη διαδικασία (π.χ. ομοιόμορφος φωτισμός, συγκεκριμένη απόσταση κάμερας και γωνία λήψης, κ.λπ.). Για το λόγο αυτό οι εικόνες πριν την ανάλυση θα πρέπει να υποστούν κατάλληλη προεπεξεργασία για να περιοριστούν όσο το δυνατό παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την αποδοτικότητα των αλγορίθμων τμηματοποίησης. Ωστόσο ένα μεγάλο πλεονέκτημα των μεθόδων που προτείνουμε έγκειται ακριβώς στο γεγονός ότι συμβαδίζουν με την κλινική πράξη, και εν δυνάμει μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικά διαγνωστικά εργαλεία στην παρακο-

λούθηση των ασθενών και την ποσοτικοποίηση θεραπευτικών παρεμβάσεων.

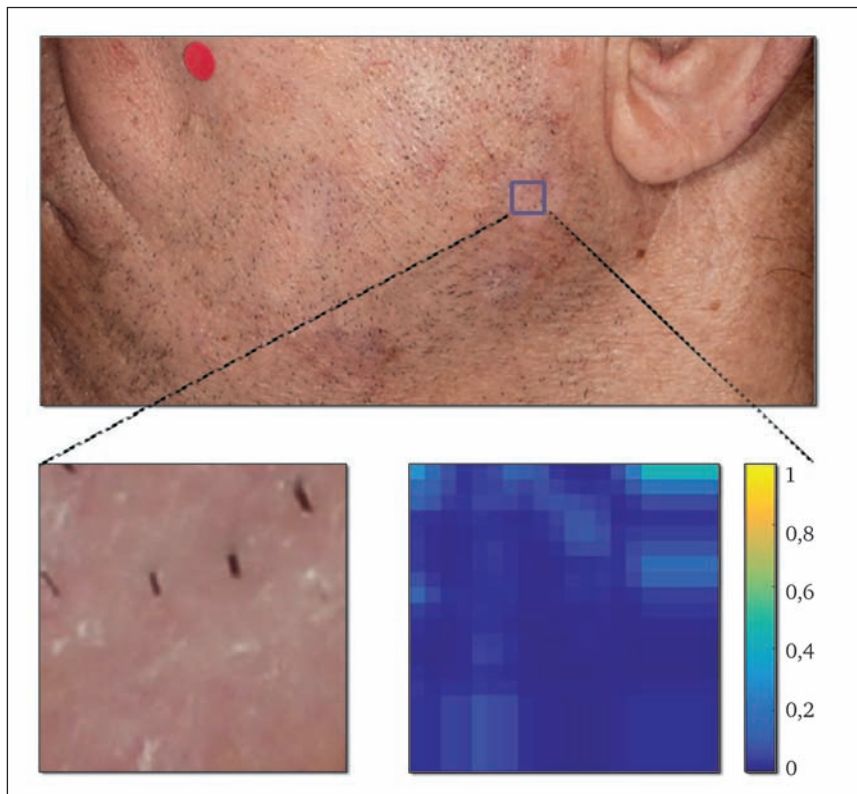
## ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει οδηγήσει στην δημιουργία συσκευών διαγνωστικών υπερήχων κατάλληλων για τη μορφολογική-απεικονιστική προσέγγιση του δέρματος και των άμεσα υποκείμενων μαλακών μορίων.<sup>32,33</sup> Η υπερηχογραφία βασίζεται στο πιεζοπλεκτρικό φαινόμενο, δηλαδή την εκπομπή υπερήχων κατά την ταλάντωση κρυστάλλων σε εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο. Αντίστροφα οι ίδιοι κρύσταλλοι μπορούν να ανιχνεύσουν προσπίπτοντες υπερήχους και να τους μετατρέψουν σε μετρήσιμο ηλεκτρικό σήμα, και επομένως μια κατάλληλη διάταξη κρυστάλλων μπορεί να λειτουργήσει σαν πομπός και δέκτης υπερήχων ταυτόχρονα, κάτι που αξιοποιείται στην κλινική υπερηχογραφία. Τα κύματα υπερήχων μεταφέρουν ενέργεια, που μεταδίδεται στους ιστούς με χαρακτηριστική ταχύτητα (για μαλακούς ιστούς περίπου 1540 m/s) και τροποποιείται ανάλογα με τα δομικά χαρακτηριστικά των ιστών που παρεμβάλλονται στην διαδρομή του. Κατά την πρόσκρουση και διαδρομή ενός κύματος υπερήχων στο ανθρώπινο σώμα τα κυματικά χαρακτηριστικά του



**Εικόνα 7** – Παράδειγμα ποσοτικής εκτίμησης ακτινικής υπερκεράτωσης. Το προτεινόμενο μοντέλο έδωσε ποσοτική εκτίμηση της βλάβης 93,4%. Η υπό εξέταση περιοχή (οριοθετημένο τετράγωνο, πάνω) αναλύεται, και το αποτέλεσμα οπτικοποιείται, αποδίδοντας το βαθμό της βλάβης με ψευδοχρώμα (0,0 [μπλε]-1,0 [κίτρινο]: κλίμακα δεξιά). Με κίτρινο γίνεται η σήμανση της βλάβης (1) ενώ με μπλε η σήμανση του φυσιολογικού (0).

**Εικόνα 8** – Μετά τη θεραπεία το μοντέλο αξιολόγησε την ίδια περιοχή ως «φυσιολογική» (αλλοίωση Εικόνας 7).



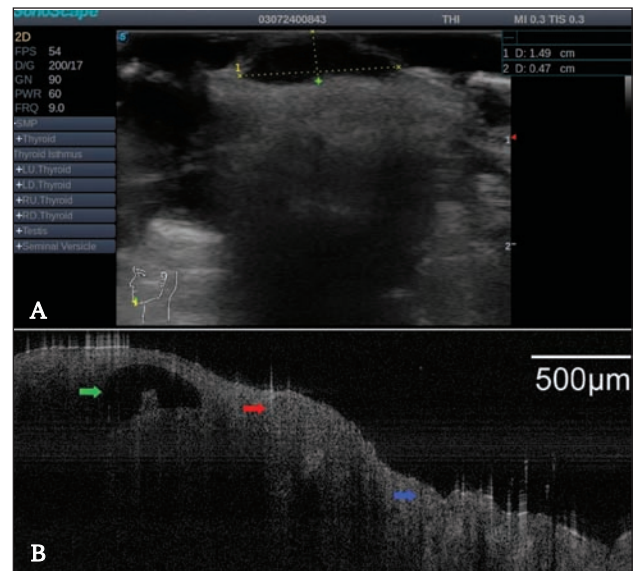
τροποποιούνται σαν συνέπεια κυρίως των φαινομένων της εξασθένησης και διάθλασης. Το μέγεθος της διάθλασης (αλλαγής κατεύθυνσης και ταχύτητας μετάδοσης/συχνότητας του κύματος) αλλά και σε μεγάλο βαθμό και της εξασθένησης του κύματος είναι συνέπεια της αλληλεπίδρασης του υπερήχου με 'επίπεδα ανάκλασης' κατά την διαδρομή του, δηλαδή η διασταύρωσή του με στρώματα υλικών με διαφορετικά ακουστικά χαρακτηριστικά (interfaces; πχ. το όριο ανάμεσα στον αέρα και την κεράτινη στιβάδα). Η εξασθένηση του κύματος κατά μήκος της αρχικής κατεύθυνσης μετάδοσής του ενισχύεται από φαινόμενα σκέδασης και απορρόφησης κατά την διαδρομή του στους ιστούς. Η απορρόφηση είναι ο κεντρικός μηχανισμός εξασθένησης της έντασης του υπερήχου στην κλινική εφαρμογή. Η ταλάντωση των συστατικών του ιστού αυξάνει την ενδοϊστική τριβή μετατρέποντας την ηχητική ενέργεια σε θερμότητα με αποτέλεσμα η ένταση του υπερήχου να ελαττώνεται εκθετικά κατά μήκος της διαδρομής του (=βάθος διείσδυσης). Αθροιστικά όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί καθορίζουν την ακουστική αντίσταση ενός υλικού (acoustic impedance,  $Z$ ), ένα σφαιρικό μέτρο της αντίστασης του υλικού στην διέλευση του (υπερήχου που εξαρτάται τόσο από το υλικό (πυκνότητα) όσο και από τις ιδιότητες του κύματος (ταχύτητα με-

τάδοσης). Τα οστά ή και οι παθολογικές αποσιτανώσεις χαρακτηρίζονται πχ. από υψηλή πυκνότητα και επομένως και υψηλή αντίσταση. Αντίθετα εστίες αερίων στον οργανισμό με χαμηλή πυκνότητα είναι και μέσα χαμηλής ηχητικής αντίστασης. Για κάθε υλικό η αντίσταση αυξάνει με την αύξηση της συχνότητας του κύματος με συνέπεια παλμοί πιο ψίσυχνων υπερήχων να εξασθενούν με ταχύτερο ρυθμό κατά την διέλευσή τους στον ιστό και επομένως η διεισδυτικότητα τους να περιορίζεται σε πιο επιφανειακές στιβάδες.

Η κλινική υπερηχογραφία βασίζεται στην ποσοτικοποίηση του ανακλώμενου σήματος υπερήχων και την αξιοποίηση των χαρακτηριστικών του για την απεικόνιση της δομής των εξεταζόμενων ιστών. Η αρχή της μεθόδου είναι απλή: Ο πομπός κατευθύνει παλμούς υψίσυχνων ακουστικών κυμάτων στο δέρμα, τα οποία ανακλώνται σε σημεία εντός του ιστού ανάλογα με την τοπική ετερογένεια των ακουστικών τους χαρακτηριστικών. Το αποτέλεσμα είναι μια σειρά από ανακλάσεις, που αντιστοιχούν σε ηχητικά και επομένως δομικά διαφορετικούς ιστούς εντός του δέρματος. Ο χρόνος που μεσολαβεί από την εκπομπή μέχρι τη λήψη του ανακλώμενου σήματος αξιοποιείται για τον υπολογισμό της απόστασης ανάμεσα στην κεφαλή του υπερήχου και το επίπεδο

ανάκλασης στον ιστό, δηλαδή την θέση του απεικονιζόμενου μορφώματος μέσα στον ιστό. Σε συνδυασμό με μετρήσεις της έντασης των αντίστοιχων αντανακλάσεων οι συντεταγμένες των ανακλαστών αξιοποιούνται για τον υπολογισμό της υπερηχογραφικής εικόνας. Η ένταση (ενέργεια) του ανακλώμενου υπερήχου καθορίζεται από τον βαθμό γραμμικής ανομοιομορφίας της ακουστικής αντίστασης των στιβάδων και μορφωμάτων του δέρματος, δηλαδή των 'ηχητικών κατόπτρων' (reflectors) που θα συναντήσει το κύμα κατά την διαδρομή του: όσο μεγαλύτερη η διαφορά στην ακουστική αντίσταση ανάμεσα στις δύο πλευρές, δηλαδή στο όριο δύο επαπτόμενων ιστών ή ιστικών δομικών στοιχείων (οι δύο πλευρές του 'κατόπτρου') τόσο ισχυρότερη και η ανάκλαση. Στο δέρμα, κάθε αλλαγή στη σύσταση του ιστού δυναμικά τροποποιεί και τις επιφάνειες ηχητικής ανάκλασης (διεπιφάνειες, interfaces) εντός του. Μία διεπιφάνεια είναι το φυσικό όριο ανάμεσα σε δύο υλικά με διαφορετικές ακουστικές ιδιότητες (ακουστική αντίσταση). Η ένταση της ανάκλασης σε μία διεπιφάνεια εξαρτάται από την διαφορά στην ακουστική αντίσταση (acoustic impedance) στις δύο πλευρές της και είναι ανεξάρτητη από την κατεύθυνση με την οποία θα την διαπεράσει το ηχητικό σήμα. Στην περίπτωση εμπλουτισμού της διαδρομής του υπερήχου στους ιστούς με επιφάνειες ανάκλασης και ιδιαίτερα της παρέμβασης διεπιφανειών με μεγάλη διαφορά στην ακουστική αντίσταση στις δύο πλευρές τους, η προκύπτουσα υπερηχογραφική εικόνα είναι εκείνη ενός μορφώματος πλούσιου σε υπερανακλαστικές δομές και απεικονίζεται με αποχρώσεις, που προσεγγίζουν το λευκό. Ινδιδιακές δομές και κυρίως το πλέγμα των ινών του κολλαγόνου σε συνδυασμό με τα ενσωματωμένα διάσπαρτα κυτταρικά στοιχεία συνιστούν την βιοφυσική βάση της αυξημένης ανακλαστικότητας του χορίου, ώστε να απεικονίζεται στον υπέρηχο σαν μια 'ηχογενής' στιβάδα. Από την άλλη πλευρά ηχητικά πιο ομοιογενείς περιοχές, όπως το υποδόριο λίπος, κύστες ή και τα περισσότερα νεοπλάσματα εμπεριέχουν ηχητικά κάτοπτρα σε πολύ χαμηλότερη συγκέντρωση και απεικονίζονται στο υπερηχογράφημα σαν 'ηχοδιαυγείς' (υποηχοϊκές), που στην κλίμακα του γκρι απεικονίζονται στο υπερηχογράφημα με αποχρώσεις που προσεγγίζουν το μαύρο (Εικόνες 9, 10). Τέλος, με την βοήθεια της υπερηχογραφίας μεταβολές στην συχνότητα ανάμεσα στο εκπεμπόμενο και επιστρέφον σήμα αξιοποιούνται στα πλαίσια του φαινομένου Doppler για τον *in vivo* προσδιορισμό φαινομένων ροής στους ιστούς.

Σημαντικός για την διαμόρφωση της συνολικής έντασης του ανιχνευόμενου σήματος είναι και ο βαθμός απορρόφησης και σκέδασης των υπερήχων κατά την διαδρομή τους διαμέσου των ιστών, όπως αναφέρεται παραπάνω. Καθοριστικός παράγοντας για την αναλυτική ικανότητα αλλά και το βάθος θέασης του υπερήχου είναι η συχνότητα εκπομπής.<sup>34</sup> Συσκευές υπερήχων, που εκπέμπουν σε ένα εύρος συχνότητας 6-18MHz είναι γενικά αξιοποιήσιμες για την απεικόνιση του δέρματος και βαθύτερων δομών, αγγείων και λεμφαδένων (Εικόνα 9). Συσκευές, που λειτουργούν σε ακόμα υψηλότερες συχνότητες (20-100MHz) παρέχουν μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα για τις πιο επιφανειακές στιβάδες του δέρματος αλλά με το κόστος περιορισμένης διεισδυτικής ικανότητας (=μικρότερο βάθος απεικόνισης) έχουν ήδη ευρεία



**Εικόνα 9** – Υπερηχογράφημα και τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) του νεοπλάσματος της Εικόνας 3. **A)** Υπερηχογραφική απεικόνιση (Sonoscape S2, Sonoscape Med Corp, China). Μέτρηση με κεφαλή σε συχνότητα 10MHz και υπολογιστική αύξηση της διακριτικής ικανότητας με χρήση αρμονικών συχνοτήτων (τελική διακριτική ικανότητα ισοδύναμη με 15MHz). Ο όγκος παριστάνεται ως ένα συμπαγές, εξωφυτικό, υποηχοϊκό μάρφωμα με πάχος 0,47cm, ενώ το χόριο αναγνωρίζεται ως υπερηχοϊκή περιοχή. **B)** Τομογραφία οπτικής συνοχής (NITID, Dermalumics, Spain). Ευρήματα ενδεικτικά της παρουσίας βασικοκυτταρικού καρκινώματος είναι η διαταραχή της φυσιολογικής δομής του δέρματος (απουσία επιδερμίδας), υπερανακλαστικά μορφώματα με σαφή όρια (ευρυαγγείες: πράσινο βέλος) καθώς και σχετικά υπο- (κόκκινο βέλος) ή υπερανακλαστικά (μπλέ βέλος) ελλειψοειδή μορφώματα που περιβάλλονται από υπερ- ή υποανακλαστική άλω. Λευκή ράβδος: 500µm.

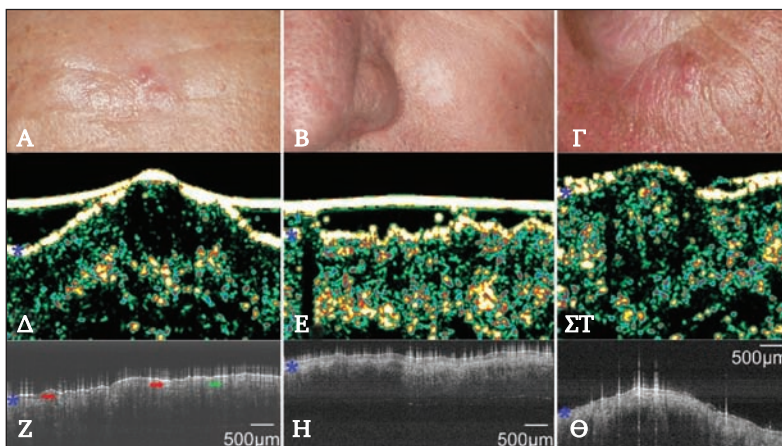
**Εικόνα 10** – Κλινικές εικόνες (πάνω σειρά), υπερηχογράφημα (Dermascan, Cortex, Denmark, 20MHz: μεσαία σειρά) και οπτική τομογραφία συνοχής, OCT (NITID, DermLumics, Spain: κάτω σειρά) τριών κλινικών περιστατικών.

**A, Δ, Z.** Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα 3 μήνες μετά από αγωγή με ανοσοκρυστοχειρουργική: μερική ανταπόκριση. **(A)** Κλινική εικόνα. **(Δ)** Υποηχοϊκό εξωφυτικό μόρφωμα στο υπερηχογράφημα. Τονίζεται ότι λόγω του μικρού πάχους δεν ήταν δυνατό να απεικονισθεί ευκρινώς με τον υπέρηχο στα 10/15MHz. **(Z)** Στην OCT εξέταση ευρήματα χαρακτηριστικά βασιλοκυτταρικού καρκινώματος:

διαταραχή της φυσιολογικής δομής του δέρματος (απουσία επιδερμίδας), υποανακλαστικές δομές με υπερανάκλαστικά οπίσθια άλω (πράσινο τόξο) καθώς και υποανακλαστικές δομές με υποανακλαστική άλω (κόκκινα τόξα).

**B, E, H.** Ουλή 36 μήνες μετά θεραπεία βασιλοκυτταρικού καρκινώματος με ανοσοκρυστοχειρουργική. **(B)** Κλινική εικόνα. **(E)** Το υπερηχογράφημα αναδεικνύει αυξημένη ηχογένεια του χορίου, συμβατή με ουλή. **(H)** Στην OCT εξέταση ομοιόμορφη επιδερμίδα (μπλέ αστερίσκος) και ομοιογενές χόριο.

**10Γ, 10ΣΤ, 10Θ.** Σμηγματογόνο αδένωμα στην αριστερή παρειά. **(Γ)** Κλινική εικόνα. **(ΣΤ)** Στο υπερηχογράφημα υπερηχοϊκή περιοχή με υποηχοϊκό περίβλημα. **(Θ)** Στην OCT απεικόνιση κάτω από μια συνεχή επιδερμίδα (μπλε αστερίσκος) υπερανάκλαστικά ελλειψοειδή μορφώματα με λεπτό διαφασικό φλοιό, υποανακλαστικό εσωτερικά και υπερανάκλαστικό εξωτερικά. Άσπρη ράβδος: 500μm.



εφαρμογή στη δερματολογία για την *in vivo* μέτρηση του βάθους διήθησης επιθηλιακών νεοπλασμάτων αλλά και αξιολόγησης των χαρακτηριστικών του χορίου και του υποδόριου (Εικόνες 9, 10).<sup>34</sup> Τα βάθη θέασης στον ιστό για τις διαφορετικές κυματικές συχνότητες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.<sup>33</sup> Ενδεικτικά το βάθος κλινικά αξιοποιήσιμης απεικόνισης μετά ψηφιακή επεξεργασία είναι 6-7mm (μέχρι και 10mm) στα 20MHz και μέχρι 3mm στα 75MHz. Συγκεκριμένα, συσκευές στα 20 MHz επιτυγχάνουν αξονική διακριτική ικανότητα 80 μm και πλάγια περίπου 200 μm. Η απεικονιστική ικανότητα βελτιώνεται με τη χρήση υπολογιστικών συστημάτων που ανιχνεύουν β-αρμονικές συχνότητες του ήχου.<sup>35</sup>

Με την χρήση υψίσουχων συσκευών απεικόνισης η υπερηχογραφική εικόνα του φυσιολογικού δέρμα-

τος χαρακτηρίζεται από ένα ισχυρό σήμα εισόδου εξαιτίας της μεγάλης διαφοράς στην ακουστική αντίσταση ανάμεσα στην κεφαλή του υπέρηχου και την επιδερμίδα, το εύρος του οποίου είναι ανεξάρτητο από το πάχος της επιδερμίδας. Κάτω από το 'σήμα εισόδου' το χόριο απεικονίζεται σαν μια σχετικά καλά οριοθετημένη, γενικά υπερηχοϊκή ταινιοειδής ζώνη, γεγονός, που επιτρέπει τον προσδιορισμό του πάχους του. Το υποδόριο απεικονίζεται σαν μία υποηχοϊκή σιβάδα, στην οποία ενσωματώνονται υπερηχοϊκές ταινιοειδείς δομές, που αντιστοιχούν σε αγγεία, μυϊκές περιτονίες και διαφραγμάτια συνδετικού ιστού. Τα εξαρτήματα του δέρματος απεικονίζονται γενικά σαν υποηχοϊκές δομές, που διατρέχουν το χόριο. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί, ότι αν και οι υπερηχογραφικές Β-απεικονίσεις τομών

Πίνακας 1	Λειτουργική συχνότητα υπέρηχου και απεικόνιση του δέρματος		
	Συχνότητα (MHz)	Βάθος διήθησης (cm)	Απεικόνιση
	5 – 7,5	>4,0	Υποδόριο, λεμφαδένες
	10 - 50	3,0 – 0,3	Επιδερμίδα, χόριο
	20	0,6 – 0,7	Επιδερμίδα, χόριο
	50 - 100	0,3 – 0,015	Επιδερμίδα

του δέρματος επιτρέπουν την αναγνώριση κάποιων μορφολογικών χαρακτηριστικών οικείων από την γνώση της ιστοπαθολογίας του, εν τούτοις δεν αντιστοιχούν αναγκαστικά σε ιστοπαθολογικά αναγνωρίσιμες δομές ούτε και πρέπει να αναζητούνται σαν τέτοιες. Πράγματι, η φυσική αρχή της υπερηχογραφίας διαφέρει σημαντικά από εκείνη της ιστοπαθολογικής μικροσκοπίας ώστε να παρέχει την δυνατότητα εφαρμογής των μεθόδων όχι ανταγωνιστικά αλλά συμπληρωματικά. Αυτό είναι τελικά ένα σημαντικό πλεονέκτημα.

Στην Δερματολογική Ογκολογία η υπερηχογραφία αξιοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της επέκτασης και του μεγέθους χωροκατακτητικών διεργασιών, την τρισδιάστατη απεικόνιση ενός όγκου, την διερεύνηση της εσωτερικής του μορφολογίας, τον τρόπο επέκτασής του στους γειτονικούς ιστούς καθώς και την αιμάτωση του, χαρακτηριστικά, που μπορεί να αξιοποιηθούν και στην διαφορική διάγνωση των παθήσεων του δέρματος.<sup>36-38</sup> Ενδοεπιδερμικές διεργασίες, όπως οι περισσότερες ακτινικές υπερκερατώσεις, δεν είναι δυνατόν να απεικονιστούν ικανοποιητικά με τον υψίσυχνο υπέρηχο καθώς η διακριτική του ικανότητα περιορίζεται σε δομές με διαστάσεις >50-60 μm. Επιπλέον, με την αντίστοιχη εκπαίδευση ο θεράπων ιατρός μπορεί με τον κατάλληλο υπέρηχο να εκτιμήσει τους επιχώριους λεμφαδένες, συμπληρώνοντας απεικονιστικά την κλινική τους εξέταση.

Οι σημαντικότεροι περιορισμοί των εφαρμογών της σύγχρονης υπερηχογραφίας στην δερματολογική ογκολογία συνίστανται στο ότι αδυνατεί να απεικονίσει ενδοεπιδερμικές αλλοιώσεις και σχετικά επίπεδα μορφώματα με πάχος <0,1 mm<sup>39</sup> καθώς και να μετρήσει το πάχος νεοπλασμάτων με εκτεταμένη κερατινοποίηση,<sup>40</sup> ενώ από την άλλη πλευρά τείνει να υπερεκτιμήσει το βάθος διήθησης (πάχος) όγκων με ιδιαίτερα ισχυρή φλεγμονώδη αντίδραση.<sup>41</sup>

## ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΕΡΑΤΙΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η υπερηχογραφία είναι μια συμπληρωματική της κλινικής εξέτασης μη-επεμβατική και επαναλήψιμη διαγνωστική μέθοδος, που επιτρέπει “σε πραγματικό χρόνο” την *in vivo* εξέταση παθολογικών διεργασιών του δέρματος. Για μια ολοκληρωμένη εξέταση είναι απαραίτητος ο εφοδιασμός με υπερηχογραφικό εξοπλισμό σε ευρύ φάσμα συχνοτήτων (5-20 MHz) για

την επαρκή απεικόνιση των δερματικών αλλοιώσεων. Η εξέταση αρχίζει κατά κανόνα με χαμηλότερες συχνοότητες (7,5 - 13 MHz) για μια σφαιρική θέαση του ιστού και συνεχίζεται με υψηλότερες (10-20 MHz) για την καλύτερη απεικόνιση πιο επιφανειακών δομών (Εικόνες 9, 10). Στο πεδίο της εξέτασης εφαρμόζεται ικανή ποσότητα γέλης ώστε να εξασφαλισθεί επαρκής ηχητική επαφή με την ελάχιστη δυνατή πίεση του δέρματος, η οποία θα μπορούσε να αλλοιώσει τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων αλλοιώσεων. Η εξέταση μιας ετερόπλευρης εντόπισης χρησιμεύει συνήθως σαν μάρτυρας. Η τεκμηρίωση της εξέτασης ενός νεοπλάσματος περιλαμβάνει: (α) υπερηχογραφικό πρότυπο και χαρακτηριστικά των ορίων του όγκου, (β) μέτρηση μέγιστης οριζόντιας διαμέτρου και πάχους, (γ) πρότυπο αγγείωσης (Doppler) και (δ) έρευνα παρακείμενων ιστών για διηθήσεις.

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των πιο συχνών μονήρων καλοήθων και κακοήθων δερματικών βλαβών. Τυπικά τα κακοήθη νεοπλάσματα του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων, απεικονίζονται ως υποχχοϊκές δομές που καταλαμβάνουν μέρος του υπερηχοϊκού χορίου, με μοναδική ίσως εξαίρεση το διάχυτα επεκτεινόμενο δερματικό λέμφωμα. Το τεχνολογικό επίπεδο του σήμερα διαθέσιμου υπερηχογραφικού εξοπλισμού επιτρέπει την επαρκή τεκμηρίωση του μεγέθους και του πρότυπου αύξησης και διήθησης των νεοπλασμάτων του δέρματος, αλλά όχι για την διαφορική διάγνωση τους. Η ανίχνευση σφύζουσας αιμάτωσης εντός και πέριξ του νεοπλάσματος θεωρείται γενικά σαν χαρακτηριστικό κακοήθειας.<sup>42</sup>

Υπερηχογραφικά το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται σαν μια άμεσα υποεπιδερμική ωοειδής υποχχοϊκή δομή, που συχνά περιέχει υπερηχοϊκά σημειακά μορφώματα.<sup>43</sup> Τα τελευταία μορφώματα, που αντιστοιχούν σε εστίες κερατινοποίησης, είναι πολύτιμο εύρημα για την διαφορική διάγνωση με το μελάνωμα. Στην περίπτωση καρκινωμάτων οζώδους και ακόμη περισσότερο αδενοειδούς-κυστικής μορφολογίας παρατηρείται συχνά μια ενίσχυση του ηχητικού σήματος όπισθεν του νεοπλάσματος, που σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά αξιοποιείται στην διάγνωση.

Τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα απεικονίζονται σαν καλά αφορισμένες, ανομοιογενώς υποχχοϊκές περιοχές με ακανόνιστα όρια και χωρίς υπερηχοϊκές εσωτερικές σημειακές δομές. Την εικόνα συμπληρώνουν ευρήματα ενδο- και περιαγγειακής σφύζουσας αιμάτωσης στην εξέταση Doppler. Η υπερκεράτωση

Πίνακας 1	Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά συνήθων μονήρων βλαβών του δέρματος	
	Διάγνωση	Υπερηχογραφική εικόνα <sup>39,43,45,69-71,72</sup>
	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	Ανομοιογενής υποηχοϊκή δομή με ακανόνιστα όρια και με υπερηχοϊκές εστίες και εσωτερική αγγείωση <sup>43</sup>
	Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	Καλά αφορισμένες, ανομοιογενώς υποηχοϊκές περιοχές με ακανόνιστα όρια και ενδο-/περιαγγειακή αιμάτωση <sup>72</sup>
	Κακόηθες μελάνωμα	Συμπαγής, καλά αφορισμένη, ομοιογενώς υποηχοϊκή δομή με λεπτό «σήμα εισόδου» <sup>71</sup>
	Δερματικό λέμφωμα	Υπερηχοϊκή περιοχή με ασαφή όρια στο διάχυτο και υποηχοϊκό μόρφωμα με ασαφή όρια στο οζώδες πρότυπο διήθησης <sup>69</sup>
	Δερματικές μεταστάσεις	Ομοιογενές, υποηχοϊκό υποδόριο μόρφωμα με πλούσια εσωτερική και περιφερική αγγείωση <sup>70</sup>
	Σμηγματοροϊκή υπερκεράτωση	Υποηχοϊκή υφή με υχόπυκνες εστίες (ψευδοκύστεις) χωρίς εμφανή αιμάτωση <sup>71</sup>
	Μελαγχρωματικοί σπίλοι	Επίπεδες έως σφαιρικές-ωοειδείς υποηχοϊκές δομές με σχετικά καλά αφορισμένα όρια
	Κερατοακάνθωμα	Μόρφωμα με σχετικά ομαλά όρια, ομοιογενή υποηχοϊκή υφή και υπερηχοϊκό σήμα εισόδου με ηχητική σκίαση <sup>45</sup>
	Πιλοματρίκωμα	Υποηχοϊκή δομή χοριο-υποδορίου εντόπισης, χαρακτηριστικά με υπερηχοϊκό πυρήνα με ακουστική σκιά (=αποιτανώσεις) <sup>39</sup>
	Λίπωμα	Υφή ομοιογενής, υπο- έως μέτρια υπερηχοϊκή
	Ίνωμα	Υφή ομοιογενής, υπερηχοϊκή
	Ξένο σώμα	Ισχυρά υπερηχοϊκές ανακλάσεις με ηχητική σκιά
	Απόστημα	Ακανόνιστα όρια και υπερηχοϊκές διαφραγματικές δομές
	Κύστη	Υφή ομοιογενής υποηχοϊκή με οπίσθια ενίσχυση του σήματος
	Αιμαγγείωμα	Χοριο-υποδόρια δομή με ανομοιογενή υπερηχοϊκή υφή

που συνήθως καλύπτει την επιφάνεια των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων ενδέχεται να εμποδίζει την μεταφορά του ήχου δημιουργώντας ισχυρή οπίσθια ηχητική σκιά,<sup>44</sup> που επιπλέον εμποδίζει την ακριβή εκτίμηση του βάθους διήθησης του νεοπλασματος. Αντίστοιχα στις ακινικές υπερκερατώσεις, τόσο η αναλυτική ικανότητα του υπερήχου όσο και η ίδια η υπερκεράτωση δεν επιτρέπουν την αναγνώριση υποκείμενης αρχόμενης ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος. Τέλος και η κλινικά σημαντική διάκριση από κερατοακάνθωμα δεν είναι δυνατή με επαρκή ασφάλεια. Εν τούτοις, επικουρικά στα υπόλοιπα κλινικά χαρακτηριστικά τα πιο ομαλά υπερηχογραφικά όρια και η όπισθεν ισχυρού σήματος εισόδου ανίχνευση κεντρικού υπερηχοϊκού 'κρατήρα' με ακουστική σκίαση είναι χαρακτηριστικά, που συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης κερατοακανθώματος.<sup>45</sup>

Γενικά, η υπερηχογραφία δεν είναι μέθοδος για

την διαφορική διάγνωση των νεοπλασμάτων του δέρματος. Η βασική κλινική αξία της υπερηχογραφίας στην δερματο-ογκολογία σήμερα είναι επικουρική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και την βελτιστοποίηση της παρακολούθησης των ασθενών, καθώς επιτρέπει την μη-επεμβατική εκτίμηση του επιπέδου διήθησης των συβάντων του δέρματος και παρακείμενων ιστών (οστών, χόνδρου, δακρυϊκών πόρων, κ.τ.λ.). Ιδιαίτερα σημαντική είναι, εξ αιτίας της εντόπισής τους, η συμβολή της υπερηχογραφίας στην μη-επεμβατική αξιολόγηση υπονύχιων μορφωμάτων.<sup>46</sup> Αναφορικά με το βάθος διήθησης και το μέγεθος των καρκινωμάτων πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει ένα εξαιρετικό επίπεδο συσχέτισης ανάμεσα στην προ-επεμβατική υπερηχογραφική μέτρηση in vivo και το ιστοπαθολογικό μέγεθος μετά την αφαίρεση της βλάβης,<sup>47,48,49-51</sup> δεδομένα που έχουν αξιοποιηθεί με επιτυχία για τον καλύτερο σχεδιασμό δερματοχειρουργι-

κών επεμβάσεων. Σε μερικές περιπτώσεις η υπερηχογραφία υπερεκτιμά το μέγεθος του νεοπλασματος. Η πιο σημαντική πηγή της παραπάνω απόκλισης είναι η αδυναμία της μεθόδου να διακρίνει τον νεοπλασματικό ιστό από παρακείμενη υπερπλασία σμηγματογόνων αδένων, ιδιαίτερα στην μύτη καθώς και από φλεγμονώδεις διηθήσεις πέριξ των νεοπλασμάτων. Πέρα από τον σχεδιασμό της χειρουργικής θεραπείας, η μη-επεμβατική μέτρηση του μεγέθους του νεοπλασματος μπορεί να αξιοποιηθεί για την επιλογή νεοπλασμάτων περιορισμένου βάθους διήθησης προκειμένου να αντιμετωπιστούν με μη-χειρουργικές μεθόδους θεραπείας<sup>52</sup> αλλά και για την έγκαιρη εντόπιση υποτροπών.<sup>53</sup> Τέλος, η υπερηχογραφική εξέταση της περιοχής πέριξ του νεοπλασματος και των περιφερικών λεμφαδενικών πεδίων συνιστά την διαγνωστική απεικονιστική εξέταση πρώτης γραμμής τόσο του (μεταστατικού) SCC<sup>54</sup> αλλά και του μελανώματος.<sup>55</sup>

Τεχνολογικές εξελίξεις στο άμεσο μέλλον αναμένεται να διευρύνουν το πεδίο εφαρμογών της υπερηχογραφίας στην δερματολογική ογκολογία. Τεχνικές με χρήση κατάλληλων σκιαγραφικών αναμένεται να βελτιώσουν την απεικόνιση των νεοπλασμάτων, π.χ. τον χαρακτηρισμό της δομής της αγγείωσής του.<sup>56</sup> Η υπερηχογραφική ελαστογραφία είναι μία σημαντική εφαρμογή, που στη βάση της μη-επεμβατικής μέτρησης του βαθμού σκλήρυνσης (ακαμψίας) του ιστού<sup>57</sup> ανοίγει νέες διαγνωστικές προοπτικές για τον χαρακτηρισμό κακοήθων νεοπλασμάτων του δέρματος,<sup>58</sup> αλλά και των λεμφαδενικών μεταστάσεών τους.<sup>59</sup>

Συμπερασματικά, η υψίσυχνη υπερηχογραφία είναι μια απλή, αξιόπιστη, οικονομική, σχετικά ευρέως διαδεδομένη, μη-επεμβατική, επικουρική-συμπληρωματική της κλινικής εξέτασης απεικονιστική μέθοδος διερεύνησης παθολογικών διεργασιών του δέρματος και των εξαρτημάτων του, ιδιαίτερα νεοπλασμάτων. Η ευρύτερη χρήση της μεθόδου στο μέλλον μαζί με αντίστοιχες τεχνολογικές εξελίξεις αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά και την διαγνωστική της αποτελεσματικότητα. Προς αυτή την κατεύθυνση θεωρείται απαραίτητη η άμεση διεύρυνση της χρήσης με διάχυση αρχικά σε όλες τις δερματολογικές κλινικές της χώρας, την παροχή μετεκπαιδευτικών ευκαιριών στο συγκεκριμένο αντικείμενο και σχετική εκπαίδευση των ειδικευομένων.

## ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΣΥΝΟΧΗΣ (OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, OCT)

Η τομογραφία οπτικής συνοχής, μια απεικονιστι-

κή μέθοδος με ήδη ευρεία αποδοχή στην οφθαλμολογία, είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος η οποία με την κατάλληλη τεχνολογική προσαρμογή παρέχει σημαντικές δομικές πληροφορίες και για το δέρμα καθώς προσφέρει ικανοποιητική διεισδυτική ικανότητα (ανάλογα με τον τύπο του ιστού 1-1,5mm) και εξαιρετική διακριτική ικανότητα που δύναται να φθάσει, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη συσκευή τα 5μm.<sup>60-63</sup> Η τομογραφία οπτικής συνοχής σπρίζεται στην φυσική αρχή της συμβολομετρίας (interferometry) όπως αξιοποιείται στην διάταξη του συμβολόμετρου (interferometer) του Michelson, το οποίο διαχωρίζει μια χωροχρονικά σύμφωνη (coherent) δέσμη μονοχρωματικού φωτός σε δύο ακτίνες, μία αναφοράς και μία η οποία προσπίπτει στο δέρμα. Το δέρμα είναι γενικά αδιαφανές και μόνο δέσμες φωτός σε μία συγκεκριμένη φασματική περιοχή (700-1300 nm: 'οπτικό παράθυρο') έχουν ικανή διεισδυτική ικανότητα για να αξιοποιηθούν για απεικονιστικούς σκοπούς. Οι διατάξεις των διαθέσιμων για κλινική εφαρμογή συσκευών βασίζονται σε υψηλής ενέργειας παλμικούς λέιζερ (ultrashort pulsed laser) στο εγγύς υπέρυθρο σαν πηγή φωτός και στην απομόνωση της άμεσα σκεδασόμενης μέσα στο δέρμα ακτινοβολίας (ενός στην πράξη ελάχιστου κλάσματος του συνόλου του μετά την πρόσκρουση στο δέρμα σκεδασόμενου φωτός) με την χρήση των κατάλληλων φίλτρων συνοχής (coherence filters). Με την ανάλυση των χαρακτηριστικών της κυματικής συμβολής της ανακλώμενης ακτινοβολίας με την δέσμη αναφοράς είναι δυνατόν να προσδιοριστούν τόσο η σχετική απόσταση του σκεδαστή από τον ανιχνευτή όσο και η σχετική ένταση της ανακλώμενης δέσμης. Με την εφαρμογή υπολογιστικών μοντέλων προκύπτει αρχικά μια μονοδιάστατη γραμμική απεικόνιση της έντασης του σήματος σαν συνάρτηση της απόστασης από τον ανιχνευτή (A-mode). Χρησιμοποιώντας τις αποχρώσεις του γκρι και σε χρωματική αναλογία με την υπερηχογραφία απεικονίζονται υπο- και υπερ-'ανακλαστικές' δομές. Με την κατάλληλη διαδικασία σάρωσης προκύπτει μια δισδιάστατη απεικόνιση επιπέδων τομής του δέρματος τόσο σε κάθετη όσο και σε οριζόντια διεύθυνση σχετικά με την επιφάνεια του δέρματος. Οι 'κάθετες' τομές κάνουν ορατή σε μία εικόνα την επιδερμίδα, το δερμο-επιδερμικό όριο και αλλαγές στην υφή της επιδερμίδας και του χορίου ανάλογη με εκείνη του B-scan υπερήχου (Εικόνες 9, 10). Με τις 'οριζόντιες' τομές απεικονίζονται επίπεδα του δέρματος σε επιλεγμένο βάθος, που επιτρέπουν την αξιολόγηση των σχέσεων των απεικονιζόμενων δομών μεταξύ τους (π.χ. κατα-

νομή και χαρακτηριστικά του αγγειακού πλέγματος). Στα πλαίσια της τελευταίας εφαρμογής, συγκεκριμένες εμπορικές συσκευές OCT για δερματολογική χρήση είναι εφοδιασμένες επιπλέον με τη δυνατότητα στοχευμένης αναγνώρισης και απεικόνισης του αγγειακού δένδρου του δέρματος σε διαφορετικό ψευδόχρωμα (ερυθρό).<sup>64</sup> Συνολικά, σύγχρονες OCT συσκευές για δερματολογική χρήση προσφέρουν ικανοποιητική διεισδυτική ικανότητα (ανάλογα με τον τύπο του ιστού 1-2mm) και εξαιρετική αξονική διακριτική ικανότητα 3-15  $\mu\text{m}$ . Σημειωτέον, ότι η οριζόντια διακριτική ικανότητα της μεθόδου είναι ανεξάρτητη από την κάθετη (και επομένως το μήκος κύματος της εφαρμοζόμενης δέσμης) καθώς εξαρτάται αποκλειστικά από την διάμετρο της δέσμης μέτρησης και δύναται να φθάσει στις σύγχρονες συσκευές αποστάσεις <10 $\mu\text{m}$ .<sup>62</sup>

### ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΕΡΑΤΙΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΣΥΝΟΧΗΣ

Στην οπτική τομογραφία συνοχής το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από σαφείς και διακριτές αλλαγές στη δομή του δέρματος, που εμφανίζονται σε διαφορετικά ποσοστά και έχουν συσχετισθεί με την ιστολογική εικόνα. Αυτές αφορούν στην διαταραχή της δομής της επιδερμίδας, την εμφάνιση υποανακλαστικών δομών με αυξημένη ανάκλαση στην περιφέρεια καθώς και εντελώς υποανακλαστικές δομές (Εικόνες 9, 10). Επιπλέον είναι δυνατή η απεικόνιση των μικρών αγγείων του όγκου ως γραμμοειδείς υποανακλαστικές δομές στην περιφέρεια του νεοπλάσματος. Η ακτινική υπερκεράτωση και το αρχόμενο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζονται από την απουσία των χαρακτηριστικών δομών του βασικοκυτταρικού καρκινώματος, την ύπαρξη υπερανακλαστικών γραμμών στην επιδερμίδα και ενίοτε την ασαφοποίηση του δερμοεπιδερμικού ορίου.<sup>60,65</sup>

Η τομογραφία οπτικής συνοχής είναι σήμερα μια τελευταίας γενεάς απεικονιστική μέθοδος για την εξέταση του δέρματος σε περίοδο επιταχυνόμενης τεχνολογικής ωρίμανσης. Τεχνικές εξελίξεις τόσο στο υλικό όσο και στο λογισμικό του εξοπλισμού έχουν αυξήσει σημαντικά την διακριτική ικανότητα της OCT σε επίπεδο συγκρίσιμο με εκείνο της συνεστιακής μικροσκοπίας ανάκλασης, αλλά με το συγκριτικό πλεονέκτημα μιας σημαντικά μεγαλύτερης διεισδυτικής ικανότητας, συγκρίσιμης με εκείνη υψίσυχνου υπερήχου.<sup>66</sup> Η δυναμική απεικόνιση της λει-

τουργικότητας του αγγειακού πλέγματος του δέρματος με την εφαρμογή κατάλληλων σκιαγραφικών για OCT (OCT αγγειογραφία) ανοίγει νέους τρόπους προσέγγισης της φυσιολογίας και παθολογίας του δέρματος.<sup>67</sup> Τέλος, όπως είναι αναμενόμενο, η ωρίμανση εφαρμογών που βασίζονται στην επεξεργασία και ανάλυση εικόνας αναμένεται να διευρύνουν σημαντικά τις δυνατότητες της τομογραφίας οπτικής συνοχής σαν διαγνωστικό εργαλείο της δερματολογικής ογκολογίας στο άμεσο μέλλον.<sup>68</sup>

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Δερματολογία αποτελεί μια Ιατρική Ειδικότητα όπου θα σημειωθεί έκρηξη στα επόμενα χρόνια αναφορικά με την είσοδο νέων και την επέκταση χρήσης παλαιότερων τεχνικών απεικόνισης της επιφάνειας του δέρματος καθώς και υποεπιδερμικών δομών με στόχο την αναγνώριση ανατομικών νοσολογικών προτύπων. Η επιπλέον εκμετάλλευση των πληροφοριών που περιέχουν αυτές οι απεικονιστικές μέθοδοι για την επιτυχή αυτοματοποιημένη διάγνωση και αξιολόγηση της θεραπείας θα ενισχύσουν το ρόλο τους στην καθημερινή κλινική πρακτική.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Perednia DA. What dermatologists should know about digital imaging. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:89-108.
2. MacFarlane D, Shah K, Wysong A, et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: Diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76:579-88.
3. Humphreys TR, Shah K, Wysong A, et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: When is imaging necessary? *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76:591-607.
4. Marek AJ, Chu EY, Ming ME, Kovarik CL. Assessment of smartphone applications for total body digital photography-guided skin exams by patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:1063-4.
5. Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin. *Dermatology.* 2012; 224:134-9.
6. Spyridonos P, Gaitanis G, Bassukas ID, Tzaphlidou M. Gray Hausdorff distance measure for medical image comparison in dermatology: Evaluation of treatment effectiveness by image similarity. *Skin Res Technol.* 2013; 19:e498-506.
7. Spyridonos P, Gaitanis G, Tzaphlidou M, Bassukas ID. Spatial fuzzy c-means algorithm with adaptive fuzzy expo-

- nent selection for robust vermilion border detection in healthy and diseased lower lips. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014; 114:291-301.
8. Gaitanis G, Tronnier M, Zioga A, et al. A neglected basal cell carcinoma in a young patient :successful treatment with immunocryosurgery. *Int J Adv Med.* 2015; 2:406-10.
  9. Spyridonos P, Gaitanis G, Likas A, Bassukas ID. Automatic discrimination of actinic keratoses from clinical photographs. *Comput Biol Med.* 2017; 88:50-9.
  10. Spyridonos P, Gaitanis G, Bassukas ID, Tzaphlidou M. Evaluation of vermilion border descriptors and relevance vector machines discrimination model for making probabilistic predictions of solar cheilosis on digital lip photographs. *Comput Biol Med.* 2015; 63:11-8.
  11. Perednia BDA. Teledermatology:one application of telemedicine. *Bull Med Libr Assoc.* 1995; 83:42-7.
  12. Moreno-Ramvrez D, Argenziano G, Report S. Teledermatology and mobile applications in the management of patients with skin lesions. *Acta Derm Venereol.* 2017; 2016:31-35.
  13. Quigley EA, Tokay BA, Jewell ST, et al. Technology and technique standards for camera-acquired digital dermatology images. *JAMA Dermatology.* 2015; 151:883-90.
  14. Yung A. Digital cameras in dermatology | DermNet New Zealand. <https://www.dermnetnz.org/topics/digital-cameras>. Accessed August 19, 2017.
  15. Allred SR, Olkkonen M. The effect of background and illumination on color identification of real, 3D objects. *Front Psychol.* 2013; 4:821.
  16. Bajaj S, Marchetti MA, Navarrete-Dechent C, et al. The Role of Color and Morphologic Characteristics in Dermoscopic Diagnosis. *JAMA Dermatology.* 2016; 152:676-82.
  17. Maymone MBC, Neamah HH, Wirya SA, et al. Background and room illumination in color identification of skin lesions:A cross-sectional study. *JAMA Dermatology.* 2017; 153:1059-61.
  18. Halpern AC, Marghoob AA, Bialoglow TW, et al. Standardized positioning of patients (poses) for whole body cutaneous photography. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:593-8.
  19. Finnane A, Curiel-Lewandrowski C, Wimberley G, et al. Proposed Technical Guidelines for the Acquisition of Clinical Images of Skin-Related Conditions. *JAMA Dermatology.* 2017; 153:453-7.
  20. Pan Y, Gareau DS, Scope A, et al. Polarized and nonpolarized dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2008; 144:828-9.
  21. Phillips SB, Kollias N, Gillies R, et al. Polarized light photography enhances visualization of inflammatory lesions of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37:948-52.
  22. Muccini JA, Kollias N, Phillips SB, et al. Polarized light photography in the evaluation of photoaging. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33:765-9.
  23. Bae EJ, Seo SH, Kye YC, Ahn HH. A quantitative assessment of the human skin surface using polarized light digital photography and its dermatologic significance. *Skin Res Technol.* 2010; 16:270-4.
  24. Diepgen TL, Eysenbach G. Digital images in dermatology and the Dermatology Online Atlas on the World Wide Web. *J Dermatol.* 1998; 25:782-7.
  25. Scheinfeld N. Photographic images, digital imaging, dermatology, and the law. *Arch Dermatol.* 2004; 140:473-6.
  26. Nielson C, West C, Shimizu I. Review of digital image security in Dermatology. *Dermatol Online J.* 2015 Oct 16; 21(10). pii:13030/qt6224361t.
  27. Mahar PD, Foley PA, Sheed-Finck A, Baker CS. Legal considerations of consent and privacy in the context of clinical photography in Australian medical practice. *Med J Aust.* 2013; 198:48-9.
  28. Ashique KT, Kaliyadan F, Aurangabadkar SJ. Clinical photography in dermatology using smartphones:An overview. *Indian Dermatol Online J.* 2015; 6:158-63.
  29. Kunde L, McMeniman E, Parker M. Clinical photography in dermatology:ethical and medico-legal considerations in the age of digital and smartphone technology. *Australas J Dermatol.* 2013; 54:192-7.
  30. Masood A, Al-Jumaily AA. Computer aided diagnostic support system for skin cancer:a review of techniques and algorithms. *Int J Biomed Imaging.* 2013; 2013:323268.
  31. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017; 542:115-8.
  32. Rallan D, Harland CC. Ultrasound in dermatology-basic principles and applications. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28:632-8.
  33. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology:Principles and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:478-87.
  34. Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G, et al. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011; 25:375-82.
  35. Tranquart F, Grenier N, Eder V, Pourcelot L. Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol.* 1999; 25:889-94.
  36. Hinz T, Ehler LK, Hornung T, et al. Preoperative characterization of basal cell carcinoma comparing tumour thickness measurement by optical coherence tomography, 20-MHz ultrasound and histopathology. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92:132-7.
  37. Mogensen M, Nürnberg BM, Forman JL, et al. In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound. *Br J Dermatol.* 2009; 160:1026-33.
  38. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *JD-DG.* 2015; 13:863-75.
  39. Wortsman X, Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:247-56.
  40. Schmid-Wendtner M-H, Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch Dermatol.* 2005; 141:217-24.
  41. Mandava A, Konathan R, Neelala K. Utility of high-resolution ultrasonography and colour Doppler in the assess-

- ment of pigmented skin lesions. *Ultrasound*. 2012; 20:155-60.
42. Szymańska E, Nowicki A, Mlosek K, et al. Skin imaging with high frequency ultrasound - preliminary results. *Eur J Ultrasound*. 2000; 12:9-16.
  43. Uhara H, Hayashi K, Koga H, Saida T. Multiple hypersonographic spots in basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007; 33:1215-9.
  44. Schmid-Wendtner M-H, Dill-Móller D. Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27:44-51.
  45. Ruiz-Villaverde R, Garrido-Colmenero C, Dvaz-Martinez MA, et al. Sonographic features of keratoacanthoma. May ultrasound be a useful tool to differentiate it from squamous cell carcinoma? *Int J Dermatol*. 2016; 55:e220-3.
  46. Quintana-Codina M, Creus-Vila L, Iglesias-Plaza A, et al. Sonographic appearance of subungual squamous cell carcinoma in the hand. *J Clin Ultrasound*. May 2017. doi:10.1002/jcu.22506.
  47. Bobadilla F, Wortsman X, Mupo C, et al. Pre-surgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: correlation with histology. *Cancer Imaging*. 2008; 8:163-72.
  48. Nassiri-Kashani M, Sadr B, Fanian F, et al. Pre-operative assessment of basal cell carcinoma dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology. *Skin Res Technol*. 2013; 19:e132-8.
  49. Jambusaria-Pahlajani A, Schmults CD, Miller CJ, et al. Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2009; 35:9-15.
  50. Song WJ, Choi HJ, Lee YM, et al. Clinical analysis of an ultrasound system in the evaluation of skin cancers: correlation with histology. *Ann Plast Surg*. 2014; 73:427-33.
  51. Serrone L, Solivetti FM, Thorel MF, et al. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res*. 2002; 12:287-90.
  52. Smucler R, Kriz M, Lippert J, Vlk M. Ultrasound guided ablative-laser assisted photodynamic therapy of basal cell carcinoma (US-aL-PDT). *Photomed Laser Surg*. 2012; 30:200-5.
  53. Hernandez-Ibañez C, Aguilar-Bernier M, Fúnez-Liébaña R, et al. The usefulness of high-resolution ultrasound in detecting invasive disease in recurrent basal cell carcinoma after nonsurgical treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105:935-9.
  54. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015; 51:1989-2007.
  55. Catalano O. Critical analysis of the ultrasonographic criteria for diagnosing lymph node metastasis in patients with cutaneous melanoma: a systematic review. *J Ultrasound Med*. 2011; 30:547-60.
  56. Chami L, Lassau N, Chebil M, Robert C. Imaging of melanoma: usefulness of ultrasonography before and after contrast injection for diagnosis and early evaluation of treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011; 4:1-6.
  57. Coutts LV, Miller NR, Harland CC, Bamber JC. Feasibility of skin surface elastography by tracking skin surface topography. *J Biomed Opt*. 2013; 18(12):121513.
  58. Dasgeb B, Morris MA, Mehregan D, Siegel EL. Quantified ultrasound elastography in the assessment of cutaneous carcinoma. *Br J Radiol*. 2015; 88 (1054):20150344.
  59. Aoyagi S, Izumi K, Hata H, et al. Usefulness of real-time tissue elastography for detecting lymph-node metastases in squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34:e744-7.
  60. Olsen J, Themstrup L, De Carvalho N, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016; 16:44-9.
  61. Themstrup L, Banzhaf CA, Mogensen M, Jemec GBE. Optical coherence tomography imaging of non-melanoma skin cancer undergoing photodynamic therapy reveals subclinical residual lesions. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014; 11:7-12.
  62. Sattler E, Kästle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt*. 2013; 18(6): 61224.
  63. Ulrich M, Von Braunmuehl T, Kurzen H, et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: An observational study. *Br J Dermatol*. 2015; 173:428-35.
  64. Blatter C, Weingast J, Alex A, et al. In situ structural and microangiographic assessment of human skin lesions with high-speed OCT. *Biomed Opt Express*. 2012; 3(10): 2636.
  65. Boone MALM, Suppa M, Pellacani G, et al. High-definition optical coherence tomography algorithm for discrimination of basal cell carcinoma from clinical BCC imitators and differentiation between common subtypes. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015; 29: 771-80.
  66. Cao T, Tey HL. High-definition optical coherence tomography - an aid to clinical practice and research in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13:886-90.
  67. Schuh S, Holmes J, Ulrich M, et al. Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 7:187-202.
  68. Annan Li A, Jun Cheng J, Ai Ping Yow AP, et al. Automated basal cell carcinoma detection in high-definition optical coherence tomography. *Conf Proc. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2016; 2016:2885-8.
  69. Giovagnorio F. Sonography of cutaneous non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Radiol*. 1997; 52:301-3.
  70. Giovagnorio F, Valentini C, Paonessa A. High-resolution

- and color doppler sonography in the evaluation of skin metastases. *J Ultrasound Med.* 2003; 22:1017-22.
71. Harland CC, Kale SG, Jackson P, et al. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *Br J Dermatol.* 2000; 143:281-9.
72. Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Maj M, et al. Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma. *J Dermatol Case Rep.* 2015; 9:89-97.

---

**Αλληλεπικοινωνία:** Π. Σπυρίδωνος

Πανεπιστημιούπολη, 45110 Ιωάννινα

Τηλ 26510 07782

Email: pspyrid@cc.uoi.gr

## Φασματοσκοπία Raman: Αρχές και προοπτικές στην αντιμετώπιση νεοπλασμάτων του δέρματος

**Κουρκουμέλης Ν.** | Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
**Γαϊτάνης Γ.** | Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Ιωαννίνων, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων  
**Μπασούκας Ι.Δ.** | Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Ιωαννίνων, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

### Περίληψη

Στα πλαίσια της αναγκαιότητας για την ανάπτυξη καινοτόμων μη επεμβατικών τεχνικών για την έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση παθήσεων του δέρματος, η φασματοσκοπία Raman έχει εξελιχθεί σε ένα ελπιδοφόρο εργαλείο για την *in vivo* αξιολόγηση σε πραγματικό χρόνο, των νεοπλασμάτων του δέρματος. Η φασματοσκοπία Raman μπορεί να ανιχνεύσει και να προσδιορίσει άμεσα μεγάλο αριθμό μακρομορίων σε μία μέτρηση, με υψηλή χημική ειδικότητα (specificity), χωρίς χρώση ή σκιαγραφικό υλικό. Αν και αρκετές μελέτες έχουν ήδη δείξει ότι παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα τόσο *ex vivo* όσο και *in vivo*, η φασματοσκοπία Raman εξακολουθεί να μην έχει σημαντική πρόσβαση στο κλινικό περιβάλλον.

Η παρούσα ανασκόπηση, εξετάζει τις φυσικές αρχές της φασματοσκοπίας Raman σε βιολογικά υλικά, υπογραμμίζοντας τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της τεχνικής. Επιπλέον, γίνεται μια σύντομη επισκόπηση της βιβλιογραφίας *ex vivo* και *in vivo* εφαρμογών στην διάγνωση παθήσεων του δέρματος. Τέλος, καταγράφεται το κενό μεταξύ πειραματικών δεδομένων και κλινικής εφαρμογής, μαζί με τις μακροπρόθεσμες προοπτικές μεταγραφικής έρευνας.

### *Raman spectroscopy: Principles and perspectives in the treatment of skin neoplasms*

*Kourkoumelis N., Gaitanis G., Bassukas ID.*

### Summary

Skin cancers are the most frequent neoplasm in humans. It is imperative to develop novel and improved non-invasive strategies for the early detection and diagnosis of skin cancer. To this end, the clinical implementation of Raman spectroscopy has emerged as a promising complementary approach for the real-time diagnosis and *in vivo* evaluation of skin neoplasms. Raman spectroscopy can probe a variety of macromolecules in a single measurement with high chemical specificity and without staining. Multiple studies have shown that it is capable of delivering accurate results both *ex vivo* and *in vivo*. Yet, it is still not routinely used in the clinical setting.

This review discusses the physical basis of Raman spectroscopy of biological materials, presenting the advantages and limitations of this technique for skin diagnostics. Moreover, an overview of *in vivo* and *ex vivo* research studies is given. Finally, the gap between the demonstrated potential and the clinical implementation is discussed, along with some long-term prospects for translational research.

**ΛΕΞΕΣ ΚΛΕΙΔΙΑ** • Φασματοσκοπία Raman, νεοπλάσματα δέρματος, καρκίνος δέρματος

**KEY WORDS** • Raman spectroscopy, skin cancer, skin neoplasms

Στην δερματολογία, η διαγνωστική προσέγγιση εστιάζει στην ανάλυση των μορφολογικών και μοριακών αλλαγών στις συβάδες του δέρματος, με κεντρική μέθοδο αναφοράς την ιστοπαθολογική ανάλυση βιοψιών. Η τελευταία, αν και ευρέως διαθέσιμη, μειονεκτεί σε τρία σημεία: δεν παρέχει πληροφορία πραγματικού χρόνου, τείνει να είναι υποκειμενική ως προς την επιλογή του δείγματος ιστού και επιπλέον, ως επεμβατική μέθοδος, σχετίζεται και με κάποιον βαθμό επιβάρυνσης του ασθενούς. Η φασματοσκοπία Raman αποτελεί μια υποσχόμενη τεχνική για τη διάγνωση νεοπλασμάτων και προ-καρκινικών αλλοιώσεων του δέρματος. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στη δυνατότητα να ανιχνεύει φασματοσκοπικά αποτυπώματα ιστών σε σύντομο χρόνο (δευτερόλεπτα) χωρίς να απαιτεί χημική ή άλλη επεξεργασία των υπό εξέταση δειγμάτων. Παρόλα αυτά, η απόσταση μεταξύ των δυνατοτήτων της φασματοσκοπίας Raman και της κλινικής εφαρμογής, παραμένει σημαντική έως σήμερα. Πράγματι, η χρήση της φασματοσκοπίας Raman στη δερματολογική πράξη είναι ακόμη συγκριτικά περιορισμένη και οι εφαρμογές επικεντρώνονται κυρίως στην επιστημονική έρευνα παρά στη κλινική διαγνωστική. Στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση παρουσιάζονται οι αρχές του φαινομένου Raman και της εφαρμογής του στη μελέτη νεοπλασμάτων του δέρματος. Επίσης, θα προσεγγιστούν οι προοπτικές της φασματοσκοπίας Raman στη δερματολογική κλινική πρακτική.

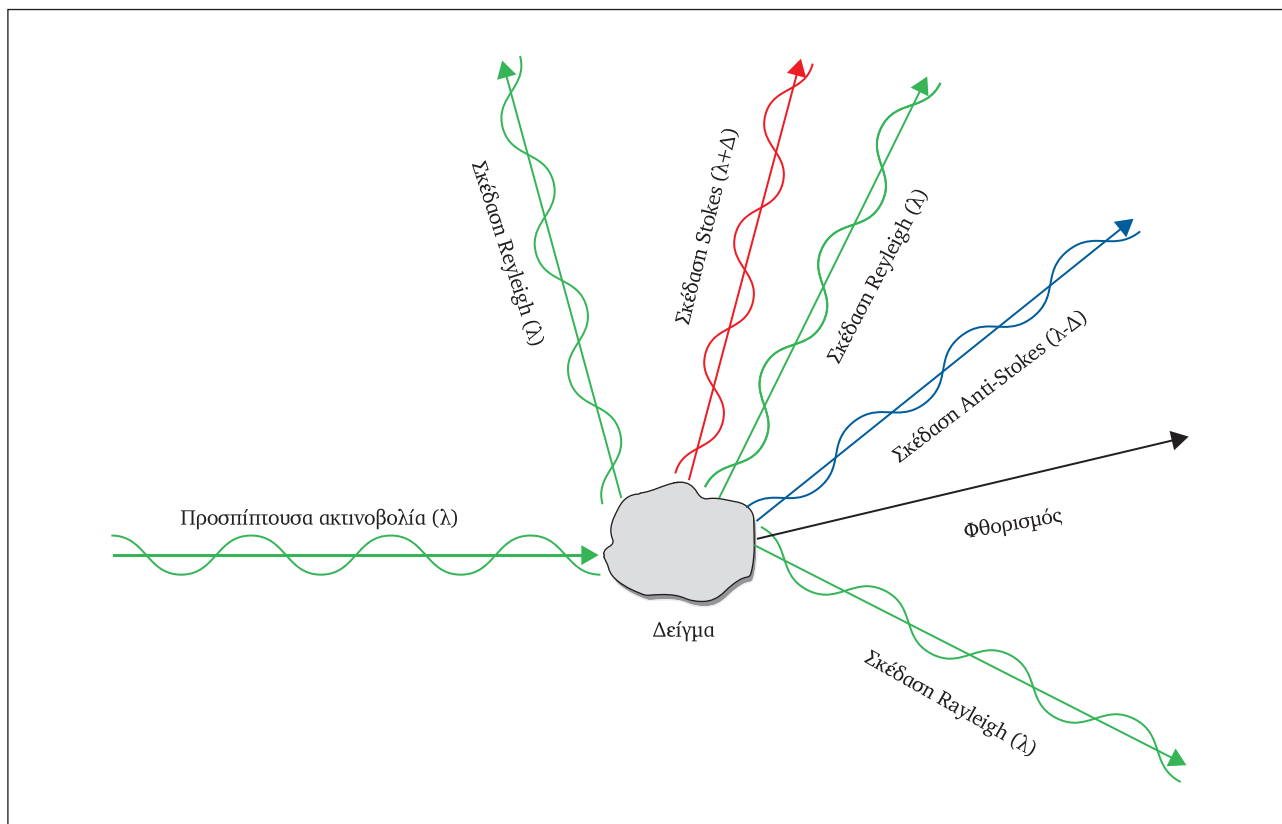
## ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN;

Ο όρος «φασματοσκοπία» χαρακτηρίζει το σύνολο των τεχνικών οπτικής αρχής για τη μελέτη της ύλης μέσω των φαινομένων αλληλεπίδρασής της με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Η φασματοσκοπία Raman βασίζεται στις φυσικές συνέπειες της ανελαστικής σκέδασης στο δείγμα-ιστό, μονοχρωματικού φωτός (συνηθέστερη πηγή: laser συνεχούς, στην περιοχί ορατού ή εγγύς υπερύθρου).

Γενικά, κατά την αλληλεπίδραση ύλης με ακτινοβολία, τα προσπίπτοντα φωτόνια υφίστανται απορρόφηση, σκέδαση, ή απλά διαπερνούν τον ιστό. Αν η ενέργεια του φωτονίου είναι ίση με τη διαφορά ενέργειας μεταξύ βασικής και διεγερμένης κατάστασης ενός μορίου, τότε η απορρόφηση οδηγεί το μόριο σε διέγερση και η επαναφορά στη βασική κατάσταση συνοδεύεται από φθορισμό (εκπομπή φωτονίου μι-

κρότερης ενέργειας, Εικόνα 1). Η σκέδαση, αντίθετα, προέρχεται από την αλληλεπίδραση των φωτονίων με το ηλεκτρονιακό νέφος των ατόμων. Δύο τύποι σκέδασης είναι εφικτοί: ελαστική, Rayleigh, και ανελαστική, Raman. Κατά την ελαστική σκέδαση Rayleigh το σκεδαζόμενο φως έχει το ίδιο μήκος κύματος με το προσπίπτον. Αντίθετα, κατά την ανελαστική σκέδαση Raman, η προσπίπτουσα στο δείγμα ακτινοβολία προκαλεί τη δόνηση των πυρήνων των ατόμων και τη σκέδαση του φωτός με μικρότερη ή μεγαλύτερη ενέργεια (σκέδαση Stokes και anti-Stokes αντίστοιχα) σε σχέση με την προσπίπτουσα φωτεινή δέσμη. Η ενεργειακή διαφορά (μετατόπιση Raman, Raman shift) είναι ενδεικτική του τρόπου δόνησης συγκεκριμένων χημικών δεσμών που παρουσιάζουν πολωσιμότητα, και επομένως, το φάσμα της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας αντικατοπτρίζει τη χημική σύσταση του δείγματος. Σήμερα, η φασματοσκοπία Raman συνιστά την πιο διαδεδομένη μέθοδο (μαζί με τη φασματοσκοπία υπερύθρου) για εφαρμογές της λεγόμενης «δονητικής φασματοσκοπίας». Σε θερμοκρασία δωματίου, η σκέδαση Stokes είναι κυρίαρχη και αυτή είναι που κατά τεκμήριο μετράται με τη μορφή φάσματος έντασης σκέδασης vs. μετατόπισης Raman. Η μετατόπιση Raman, συνήθως, εκφράζεται σε κυματάρθιμους (wavenumbers) σε μονάδες  $\text{cm}^{-1}$  (joule προς h·c, όπου h, η σταθερά Planck και c, η ταχύτητα του φωτός).

Για την ανάλυση βιολογικών δειγμάτων, η περιοχί ενδιαφέροντος εστιάζεται κυρίως στο εύρος του φάσματος μεταξύ  $400\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ , όπου εντοπίζονται οι δονήσεις πρωτεϊνικών δεσμών ( $1500\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ ), υδατανθράκων ( $470\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ ), φωσφορικών ομάδων του DNA ( $980, 1080$  και  $1240\text{ cm}^{-1}$ ), και άλλων βιομορίων. Εξειδικευμένες τεχνικές βασισόμενες στην αρχή της φασματοσκοπίας Raman όπως Coherent Anti-Stokes Raman Spectroscopy (CARS), Spatially Offset Raman Spectroscopy (SORS), Stimulated Raman Spectroscopy (SRS), Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS), και Tip Enhanced Raman Spectroscopy (TERS), αξιοποιούν επιμέρους φυσικές παραμέτρους της αλληλεπίδρασης του φωτός με βιολογικές δομές, είναι στην παρούσα φάση ακόμη μακράν του να εισαχθούν στην ρουτίνα της κλινικής πράξης και δεν θα τις διαπραγματευθούμε περεταίρω στην παρούσα ανασκόπηση. Αντίστοιχα, και η μέθοδος απεικονιστικής χαρτογράφησης Raman, αν και είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική καθώς συνδυάζει μορφολογική και βιοχημική ανάλυση, υπολείπεται σε προδιαγραφές



**Εικόνα 1** – Σχηματική αναπαράσταση της σκέδασης του φωτός. Η σκέδαση Raman είναι ένα φαινόμενο μικρής πιθανότητας με μόνο 1 στα  $10^8$  φωτόνια να σκεδάζονται ανελαστικά. Ο φθορισμός προκύπτει από την ηλεκτρονική μετάβαση σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη και την επακόλουθη αποδιέγερση με εκπομπή φωτός σε μεγαλύτερο μήκος κύματος.

*in vivo* μελέτης λόγω της, ακόμη σήμερα, χρονοβόρας σάρωσης του δείγματος, που είναι ασυμβίβαστη με την εφαρμογή στην πράξη και δεν θα σχολιαστεί εκτενώς.

## ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ RAMAN ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η φασματοσκοπία Raman έχει σημαντικά πλεονεκτήματα για την εφαρμογή της στη δερματολογική διαγνωστική. Βασίζεται στο γεγονός, ότι κάθε χημική ένωση έχει χαρακτηριστικό φάσμα Raman (fingerprinting) και ότι επιπλέον με την κατάλληλη οργάνωση οι μετρήσεις είναι δυνατές τόσο σε μακροσκοπικό (σε δείγματα ή επιφάνειες μεγέθους mm) όσο και σε μικροσκοπικό-κυτταρικό επίπεδο. Από την άλλη πλευρά, πρόκειται για μία μη καταστροφική και μη επεμβατική μέθοδο, όπου η ισχύς και το μήκος κύματος της εφαρμοζόμενης ακτινοβολίας παίζει σημαντικό ρόλο. Γενικά, προσφέρει υψηλή χημική

ειδικότητα (specificity) και έχει το πλεονέκτημα ότι παρέχει πληροφορίες χωρίς την ανάγκη χρώσης ή κάποιας άλλης φυσικο-χημικής επεξεργασίας του ιστού. Επίσης, παρέχει αποτελέσματα σε πραγματικό χρόνο (real-time analysis), και καθώς είναι βιοσυμβατή και οι μετρήσεις δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από την παρουσία του ύδατος στους ιστούς, είναι μια μέθοδος ιδιαίτερα κατάλληλη για την *in vivo* ανάλυση δομικών στοιχείων και βιοχημικών διεργασιών στο δέρμα. Επιπλέον, με την χρήση της μεθόδου υπάρχει η δυνατότητα να ανιχνεύονται ταυτόχρονα μεγάλος αριθμός διαφορετικών βιομορίων και επομένως, είναι μια τεχνική που δυνητικά μπορεί να εφαρμοστεί στην διερεύνηση κάθε είδους δερματοπάθειας. Συνολικά, η φασματοσκοπία Raman επιτρέπει την ποιοτική και ποσοτική χημική ανάλυση και ταξινόμηση βιολογικών δειγμάτων ανάλογα με την χημική τους σύσταση, καθώς και δυνατότητα απεικόνισης βιολογικών δειγμάτων με σχετικά μικρό κόστος εφαρμογής και συντήρησης της οργάνωσης.

## ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ RAMAN ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

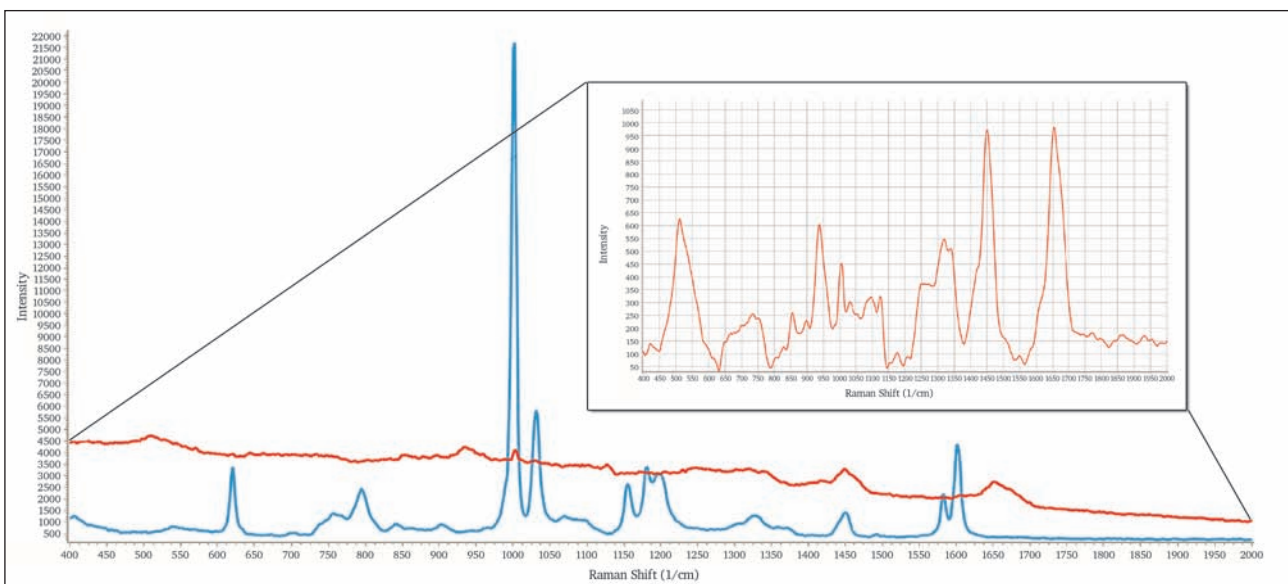
Η φασματοσκοπία Raman αξιοποιεί ένα φαινόμενο σκέδασης μικρής πιθανότητας και επομένως, τυπικά χαρακτηρίζεται ως τεχνική χαμηλής ευαισθησίας (sensitivity). Οι ισχυρές κορυφές (bands) σε ένα φάσμα Raman αντιστοιχούν σε αλλαγές στη μοριακή πολωσιμότητα και συνεπώς, δείγματα πλούσια σε μη πολικές ομάδες ή/και αρωματικούς δακτυλίους, που εμφανίζουν ισχυρό απεντοπισμό ηλεκτρονίων, χαρακτηρίζονται από ισχυρότερα φασματικά αποτυπώματα. Για παράδειγμα, φάρμακα η δομή των οποίων συνήθως περιλαμβάνει χημικούς δακτυλίους είναι σχετικά εύκολο να εντοπιστούν ακόμα και σε μικρές ποσότητες. Αντίθετα, το δέρμα είναι ένας βιολογικός ιστός με πολύπλοκη χημική σύσταση, ένα σύνθετο μείγμα βιομορίων με μεγάλη ποικιλία χημικών δεσμών διαφορετικής Raman ενεργότητας και συχνά χαμηλής συγκέντρωσης. Άμεση συνέπεια είναι η μέτρηση πολύπλοκων φασμάτων, με ισχυρό σήμα υποβάθρου και γενικά ασθενείς κορυφές και επομένως, με χαμηλό αξιοποιήσιμο σήμα (signal-to-noise ratio, SNR) (Εικόνα 2).

Στην πράξη, ένα τυπικό φάσμα Raman αποδίδει ένα σύνολο δεδομένων με ικανή πληροφορία αντίχτυσης ακόμη και ελάχιστων βιοχημικών αποκλίσεων και επομένως δυνατότητα διάκρισης υγιών

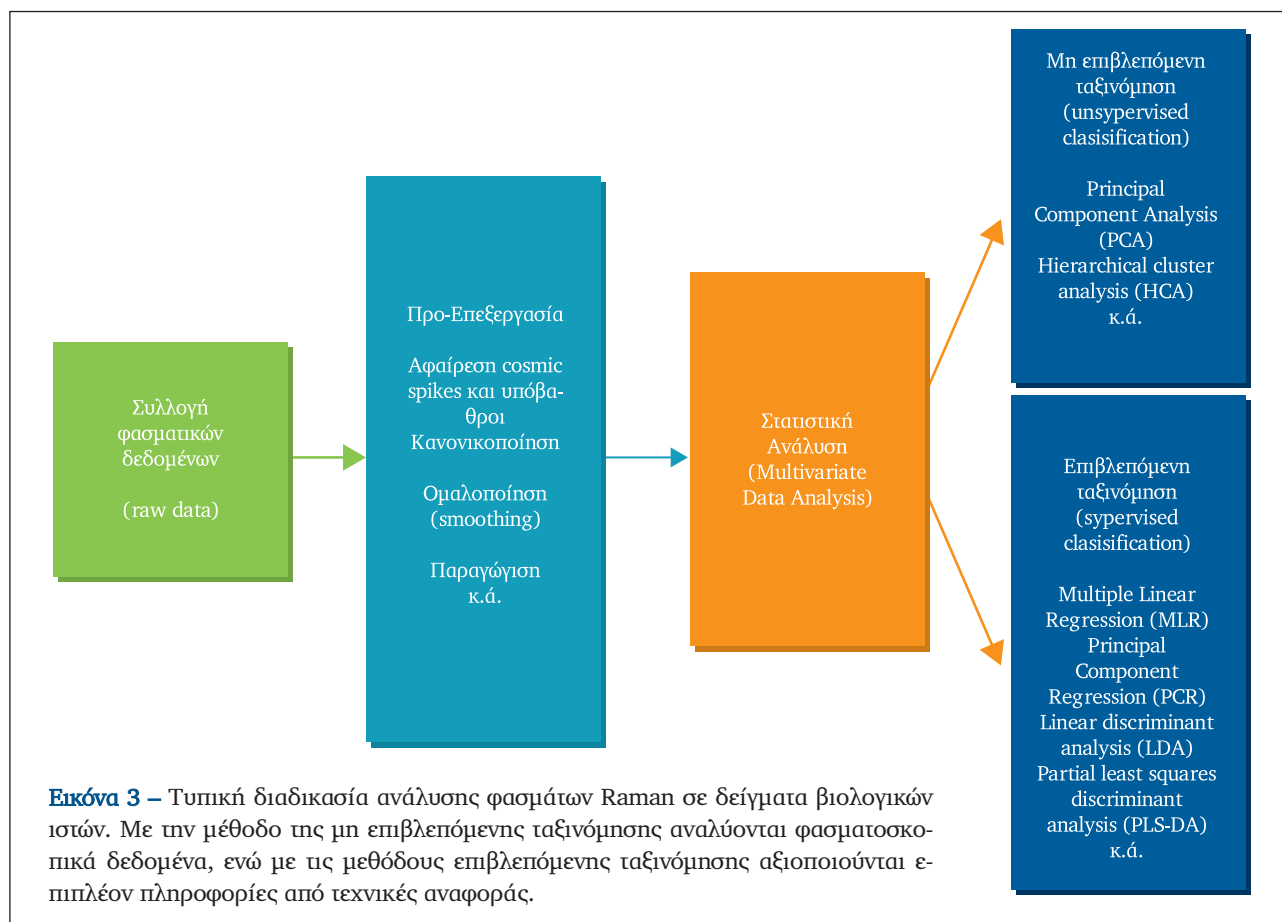
από παθολογικούς ιστούς. Λόγω της εξαιρετικής πολυπλοκότητας του φάσματος, οι βιοχημικές μεταβολές συνήθως δεν αντιστοιχούν σε εύκολα αναγνωρίσιμες κορυφές και δεν είναι δυνατόν να εντοπιστούν με απλή επισκόπηση του φάσματος. Για τον εντοπισμό τους απαιτείται επιπροσθέτως ανάλυση του φάσματος με κάποια μέθοδο πολύ-παραμετρικής στατιστικής μεθοδολογίας, η οποία τυπικά ακολουθεί το ενδιαμέσο βήμα προ-επεξεργασίας του σήματος. Το τελευταίο αποσκοπεί κυρίως στην ενίσχυση του πραγματικού σήματος, ενώ η στατιστική ανάλυση στοχεύει στην μείωση των διαστάσεων των δεδομένων (data reduction) και στην κατηγοριοποίηση των φασμάτων σε κλάσεις συγγένειας (clustering). Ο αλγόριθμος ανάλυσης φασμάτων Raman βιολογικών δειγμάτων περιγράφεται σχηματικά στην Εικόνα 3.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του δέρματος είναι ο πιο διαδεδομένος και ο πιο δαπανηρός στη θεραπεία τύπος καρκίνου με ραγδαία αυξανόμενη επίπτωση τις τελευταίες δεκαετίες. Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει την εφαρμογή της φασματοσκοπίας Raman σε δείγματα παθήσεων δέρματος *ex vivo*, αλ-



**Εικόνα 2** – Τυπικό φάσμα Raman (i) πολυστυρένιο (μπλε) και (ii) δέρμα ωλένης (κόκκινο) μετρημένο με 785 nm diode laser σε χρόνο 2 sec (Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής και Κλινική Δερματικών και Αφροδίσιας Νόσων, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων). Στην ένθετη εικόνα το φάσμα Raman του δέρματος μετά από μαθηματική επεξεργασία.



λά η δυναμική της τεχνικής εκφράζεται καλύτερα σε *in vivo* μελέτες τόσο επιθηλιακών όσο και μελανοκυτταρικών νεοπλασμάτων.

Οι *ex vivo* μελέτες κυριάρχησαν στα αρχικά στάδια της εφαρμογής της φασματοσκοπίας Raman στις παθήσεις του δέρματος. Οι Gniadecka et al. μελέτησαν επιθηλιακά νεοπλάσματα και καλοήθεις βλάβες και πέτυχαν 97% και 98% ευαισθησία και ειδικότητα στη διάκριση BCC και 85% και 99% στη διάκριση MM από αντίστοιχες καλοήθεις βλάβες. Ανάλογα οι Nijssen et al. ανακοίνωσαν 100% ευαισθησία και 93% ειδικότητα στη διάκριση BCC από υγιές δέρμα και απέδειξαν ότι η φασματοσκοπία Raman είναι ικανή να εντοπίσει και τα όρια της βλάβης στο δέρμα, στη βάση της μειωμένης συνεισφορά του κολλαγόνου στο φάσμα στο επίπεδο του νεοπλάσματος. Ανάλογα αποτελέσματα ανακοίνωσαν στη συνέχεια και οι Larraona-Puy et al., οι οποίοι μέσω απεικονιστικής τεχνικής Raman σάρωσαν δείγματα 50 x 50  $\mu\text{m}^2$  και πέτυχαν να διακρίνουν τα όρια του BCC με 90% ευαισθησία και 85% ειδικότητα. Τέλος και οι De Oliveira Nunes et al. διέκριναν

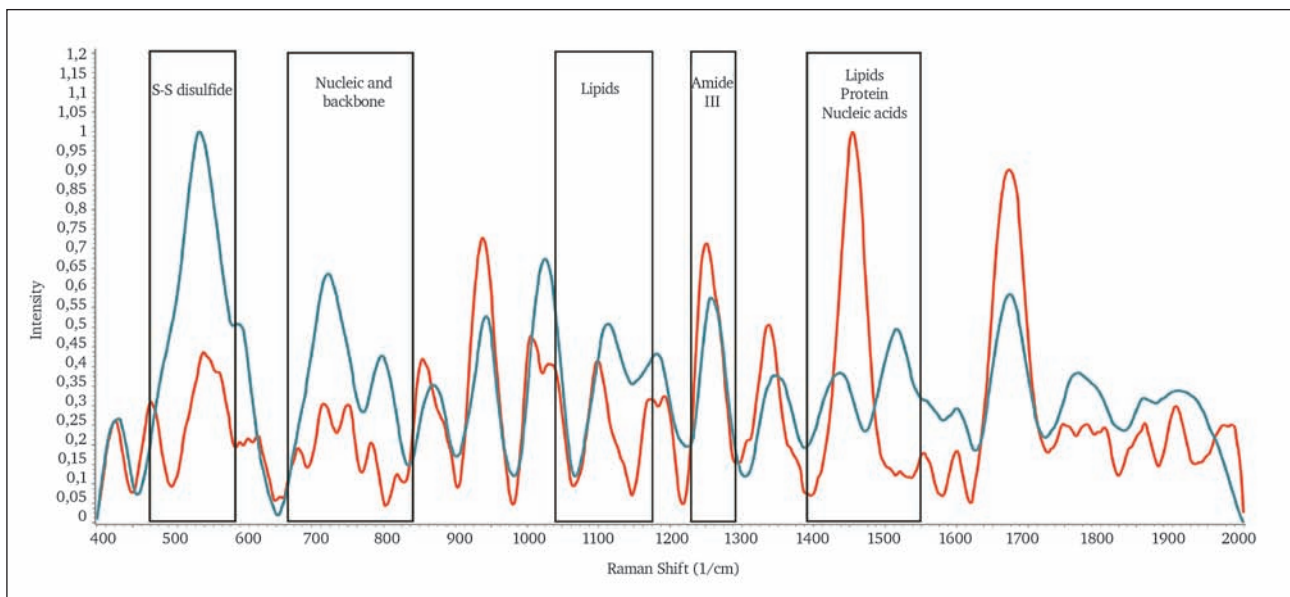
BCC από υγιές δέρμα με 100% ακρίβεια αλλά με τον απαγορευτικό για την κλινική πράξη χρόνο μέτρησης των 4 λεπτών.

Συνολικά, οι αντίστοιχες *in vivo* μελέτες συνοδεύονται από χαμηλότερα επίπεδα διακριτικής ικανότητας. Οι Liu et al. δημοσίευσαν την πιο εκτενή μελέτη φασματοσκοπικής ανάλυσης Raman παθήσεων του δέρματος *in vivo*: συνολικά 453 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος (SCC), ακτινική υπερκεράτωση (AK), κακοήθες μελάνωμα (MM) και μια σειρά από καλοήθεις βλάβες. Δεν κατόρθωσαν να απομονώσουν κάποια μοναδική χαρακτηριστική κορυφή στο φάσμα, που να διακρίνει καλοήθεις από κακοήθεις δερματικές βλάβες και συμπεραίνουν ότι μια ικανοποιητική διάκριση ανάμεσά τους μπορεί να βασιστεί μόνο στην τεκμηρίωση σύνθετων μεταβολών των φασμάτων, που ανιχνεύονται μόνο μέσω πολυ-μεταβλητής ανάλυσης. Συγκριτικά, το πάσχον δέρμα σκεδάει ασθενέστερα σε σχέση με το υγιές και η ένταση του σήματος στο φάσμα είναι μειωμένη πιθανώς λόγω της αυξημένης διάσπασης του κολ-

λαγόνου (χαρακτηριστικές κορυφές: 920-940  $\text{cm}^{-1}$ , 1220-1280  $\text{cm}^{-1}$ , 1640-1685  $\text{cm}^{-1}$ ) στην πάσχουσα περιοχή (Εικόνα 4). Με την εφαρμογή PCA (Principal Component Analysis) επεξεργασίας των δεδομένων, επιτεύχθηκε 100% ευαισθησία στην διάκριση μεταξύ MM και υγιούς δέρματος και 90% και 85% ευαισθησία για την διάκριση SCC και BCC από το υγιές δέρμα αντίστοιχα.

Οι Zhao et al. μελέτησαν *in vivo* φάσματα σε 289 ασθενείς με BCC, SCC και MM και περιγράφουν 91% ευαισθησία και 75% ειδικότητα στη διάκριση κακοήθων από καλοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα και 97% ευαισθησία και 78% ειδικότητα στη διάκριση MM από αντίστοιχες καλοήθεις μελαγχρωματικές δερματικές βλάβες. Για να ερμηνεύσουν την συγκριτικά καλύτερη διακριτική ικανότητα της μεθόδου στις μελαγχρωματικές βλάβες διατύπωσαν την υπόθεση ότι το χρώμα του δέρματος συμβάλει στην πιο αποτελεσματική ανάλυση των φασμάτων Raman. Στη συνέχεια όμως, οι Philipsen et al. κατέρριψαν τον τελευταίο ισχυρισμό και επίσης ισχυρίστηκαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση της κορυφής του νερού στα BCC και MM σε σχέση με το υγιές δέρμα. Προσδιόρισαν την διαγνωστική ακρίβεια των MM σε 93.3% και των BCC σε 88.0% σε σχέση με το υγιές δέρμα και διατύπωσαν την άποψη ότι η κορυφή που αντιστοιχεί στο αμίδιο III είναι η κυρίως αξιοποιήσιμη φασματική περιοχή για

τον αποτελεσματικό διαχωρισμό των MM από τα BCC. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί και με προηγούμενες *ex vivo* μελέτες. Οι Silveira et al. προσέγγισαν το πρόβλημα της διάκρισης υγιούς και παθολογικού (BCC και SCC) δέρματος υπολογίζοντας έναν πολυπαραμετρικό αλγόριθμο με συντελεστές βαρύτητας για τις χαρακτηριστικές φασματικές περιοχές επιλεγμένων επιμέρους συστατικών του δέρματος (πρωτεΐνες, νουκλεϊνικά οξέα, λιπίδια, μελανίνη και αιμοσφαιρίνη) και επέτυχαν 72.3% ακρίβεια με ευαισθησία 80.9% και ειδικότητα 65.0%. Πρόσφατα, η ίδια ερευνητική ομάδα βελτίωσε την ανάλυση των φασμάτων παρατηρώντας ότι τα BCC νεοπλάσματα εμφανίζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση σε λιπίδια ενώ τα SCC σε πρωτεΐνες και λιπίδια σε σύγκριση με το υγιές δέρμα. Η ανάλυση με τον προτεινόμενο αλγόριθμο οδήγησε σε 82.2% ακρίβεια στον εντοπισμό BCC, SCC, και AK με 89.1% ευαισθησία και 94.3% ειδικότητα. Οι Schleusener et al. χρησιμοποιώντας PLS-DA (Partial Least Squares-Discriminant Analysis) κατάφεραν να διακρίνουν BCC και SCC από υγιές δέρμα με ακρίβεια 73% και 85% αντίστοιχα ενώ πιο αποτελεσματική ήταν η διάκριση του MM από μελαγχρωματικούς σπύλους (ακρίβεια: 91%). Οι Lieber et al. επεσήμαναν και αξιοποίησαν την συστηματική σημαντική διασπορά στη συγκέντρωση των λιπιδίων και πρωτεϊνών στα δείγματα επιτυγχάνοντας 100%



**Εικόνα 4** – Κανονικοποιημένα, *in vivo* φάσματα BCC (μπλέ) και υγιούς δέρματος (κόκκινο) κεφαλής. Σημαντικές διαφορές (πλαίσινα) παρατηρούνται στις κορυφές δόνησης που αντιστοιχούν στο αμίδιο III, στα λιπίδια, στα νουκλεϊνικά οξέα και στους δισουλφιδικούς δεσμούς (Κουρκουμέλης και συνεργάτες, αδημοσίευστα αποτελέσματα).

ευαισθησία και 91% ειδικότητα στην διάκριση BCC και SCC από το υγιές δέρμα αντίστοιχα και με ακρίβεια 95%. Τέλος οι Zakharov et al. χρησιμοποιώντας μαθηματική ανάλυση με συντελεστές βαρύτητας για επιλεγμένες κορυφές του φάσματος, πέτυχαν 88.9% ευαισθησία και 87.8% ειδικότητα στη διάκριση ανάμεσα στο BCC και το MM.

Με χρήση συνεστιακής μικροσκοπίας Raman, οι Lieber et al. ανέλυσαν δείγματα δέρματος *ex vivo* ως συνάρτηση της απόστασης από την επιφάνεια ανά 20 μm και μέχρι συνολικό βάθος 100 μm και διαπίστωσαν ότι η επιτυχής διάκριση νεοπλασμάτων από το υγιές δέρμα εξαρτάται σημαντικά από το βάθος του επιπέδου της δειγματοληψίας στον ιστό. Αρκετά ενθαρρυντικό για τις *in vivo* εφαρμογές είναι το εύρημα τους, ότι η διακριτική ικανότητα μειώνεται όσο απομακρυνόμαστε από την επιφάνεια του δέρματος. Ενώ η διάκριση είναι εφικτή με ακρίβεια 100% στην πιο επιφανειακή στιβάδα του ιστού μέχρι 20 μm, η διακριτική ικανότητα μειώνεται προοδευτικά στα κατώτερα στρώματα και μηδενίζεται πρακτικά στις μετρήσεις σε βάθος 100 μm.

## ΓΙΑΤΙ ΚΑΘΥΣΤΕΡΕΙ Η ΚΑΘΙΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ RAMAN ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΑ;

Με την εφαρμογή της φασματοσκοπίας Raman στις παθήσεις του δέρματος διαθέτουμε την δυνατότητα ανίχνευσης βιομορίων (πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες και νουκλεϊνικά οξέα) και ανίχνευσης ανεπαίσθητων αλλά χαρακτηριστικών βιοφυσικών αλλαγών που συντελούνται κατά την εκδήλωση της ασθένειας στους ιστούς, όπως επιγενετικές τροποποιήσεις και μεταβολές πρωτεϊνικής σηματοδότησης. Αν και η αποτελεσματική ταξινόμηση νεοπλασμάτων είναι δεδομένη, η αδυναμία εφαρμογής ενός μόνο πρωτοκόλλου ανάλυσης των φασμάτων Raman στο δέρμα αποτελεί μειονέκτημα για την ευρεία εισαγωγή της τεχνικής στην κλινική πράξη. Είναι εμφανές ότι στην παρούσα περίοδο, η φασματοσκοπία Raman δεν μπορεί να είναι υποψήφια ως τεχνική αναφοράς αλλά μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο ως συμπληρωματική μη επεμβατική διαγνωστική τεχνική. Η πλειονότητα των ευρημάτων στη βιβλιογραφία αναφέρεται σε μελέτες τύπου “proof of principle”, με συγκριτικά περιορισμένο στατιστικό δείγμα και χαμηλή επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων (reproducibility). Ωστόσο, μελέτες με επαρκή στατιστική δύναμη (power) και αναφορά στα διαστή-

ματα εμπιστοσύνης (CI) είναι απαραίτητες για την προώθηση και αποδοχή της φασματοσκοπίας Raman στην κλινική πράξη.

Σήμερα, καταβάλλεται σημαντική προσπάθεια ως προς την καθιέρωση πρωτοκόλλων μελέτης βιολογικών δειγμάτων με φασματοσκοπία Raman ώστε να ωριμάσουν οι συνθήκες για μια συναίνεση (consensus) στη διαδικασία της εξέτασης που θα επιτρέψει επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις ερευνητικές ομάδες.

Επιπλέον, για την εφαρμογή της φασματοσκοπίας Raman στο κλινικό περιβάλλον απαιτείται η διαθεσιμότητα κατάλληλα διαμορφωμένης σκοτεινής αίθουσας, ώστε να ελαχιστοποιείται η συνεισφορά του υποβάθρου στο σήμα. Αυτό ενδέχεται να προκαλεί αίσθημα δυσφορίας στον ασθενή ενώ προφανώς δυσκολεύει τον χειριστή στην ανίχνευση του σημείου εξέτασης.

Τέλος, απαραίτητη είναι η προσεκτική προσαρμογή του πρωτοκόλλου στους διεθνείς κανονισμούς ασφάλειας έκθεσης σε ακτινοβολία Laser (ANSI Z136, ICNIRP, και IEC 60825-1) για όλους τους παρευρισκομένους με προστασία του οφθαλμού με κατάλληλα γυαλιά.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η φασματοσκοπία Raman έχει δοκιμαστεί με επιτυχία ως διαγνωστικό εργαλείο νεοπλασμάτων του δέρματος, με την διακριτική ικανότητα υγιούς δέρματος από κακοήθη νεοπλάσματα να αγγίζει το 100% σε δείγματα *ex vivo*. Λόγω των περιορισμών της εφαρμογής *in vivo* στο κλινικό περιβάλλον, η διαγνωστική ακρίβεια μειώνεται αλλά παραμένει σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά της δερματοσκόπησης, με το επιπρόσθετο πλεονέκτημα της αντικειμενικότητας. Με τα σημερινά δεδομένα, τα πρωτογενή μη-επεξεργασμένα δεδομένα ενός φάσματος Raman του δέρματος δεν είναι διαγνωστικά καθώς το πολύπλοκο σήμα δεν περιέχει κορυφές χαρακτηριστικές της υποκείμενης πάθησης. Απαιτείται το ενδιάμεσο βήμα της επεξεργασίας των δεδομένων με μαθηματικές και πολυπαραμετρικές στατιστικές μεθόδους που αναδεικνύουν τις αποκλίσεις στην βιοφυσική/βιοχημική σύσταση του πάσχοντος ιστού. Η μεταφορά της φασματοσκοπίας Raman στην κλινική πράξη κρίνεται ιδιαίτερα απαιτητική τόσο σε απαραίτητες υποδομές (εργαστηριακές, οργανολογικές, προσωπικό) όσο και σε εκτεταμένες φάσεις III κλινικές μελέτες με επαρκή στατιστική ισχύ. Η υιοθέτηση της

τεχνικής στο κλινικό περιβάλλον απαιτεί ακόμα σημαντική προσπάθεια, αλλά καθώς παρουσιάζει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα, καθίσταται ιδιαίτερα ελκυστική παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημιουργηθεί διεθνή επιστημονικά δίκτυα, όπως τα «Raman4Clinics» (<http://www.raman4clinics.eu/>) και «Clinical Infrared and Raman Spectroscopy for Medical Diagnosis» (CLIRSPEC, <http://clirspec.org/>), με σκοπό την προώθηση τεχνικών Raman στη κλινική διαγνωστική. Στο άμεσο μέλλον, τα μειονεκτήματα της φασματοσκοπίας Raman είναι πιθανόν να ελαχιστοποιηθούν, γεγονός που θα διευκολύνει την αποδοχή της μεθόδου στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Προϋποθέσεις για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι: (i) Διασύνδεση της φασματοσκοπίας Raman με άλλες διαγνωστικές τεχνικές οπτικής αρχής, ώστε το βιοχημικό αποτύπωμα να εμπλουτιστεί με επιπρόσθετα μορφολογικά δεδομένα, και (ii) Αναβάθμιση της οργανολογίας (οπτικές ίνες, διακριτική ικανότητα ανιχνευτή), ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα των φασμάτων και να ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος διαδικασίας συλλογής και ανάλυσης των φασματικών δεδομένων.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μέρος της έρευνας των συγγραφέων συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης - ΕΤΠΑ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ – ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ – ΗΠΕΙΡΟΥ 2007-2013» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ 2007-2013)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bunaciu AA, Aboul-Enein HY, Fleschin S. Vibrational spectroscopy in clinical analysis. *Appl Spectr Rev* 2015; 50:176-91.
- Kourkoumelis N, Spectroscopy for biosciences. *Contemporary Physics* 2015; 56:480-2.
- Movasaghi Z, Rehman S, Rehman I.U. Raman spectroscopy of biological tissues. *Appl Spectrosc Rev* 2007; 42:493-541.
- Kourkoumelis N, Gaitanis G, Velegraki A, Bassukas ID. Nail Raman spectroscopy: a promising method for the diagnosis of onychomycosis. An ex vivo pilot study. *Med Mycol* 2017 (accepted)
- Eberhardt K, Stiebing C, Matthaus C, et al. Advantages and limitations of Raman spectroscopy for molecular diagnostics: an update. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15: 773-87.
- Byrne HJ, Knief P, Keating ME, Bonnier F. Spectral pre and post processing for infrared and Raman spectroscopy of biological tissues and cells. *Chem Soc Rev* 2016; 45:1865-78.
- Bocklitz T, Walter A, Hartmann K, Rosch P, Popp J. How to pre-process Raman spectra for reliable and stable models? *Anal Chim Acta* 2011; 704:47-56.
- Elka A, Moulia V, Spyridonos P, Kourkoumelis N. The effect of irradiance and integration time in in vivo normal skin Raman measurements assessed by multivariate statistical analysis. *Biomed Spectrosc Imag* 2016; 5:217-23.
- Guy GP, Jr., Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med* 2015; 48:183-7.
- Loescher LJ, Janda M, Soyer HP, et al. Advances in skin cancer early detection and diagnosis. *Semin Oncol Nurs*. 2013; 29:170-81.
- Kourkoumelis N, Balatsoukas I, Moulia V, et al. Advances in the in vivo Raman spectroscopy of malignant skin Tumors using portable instrumentation. *Int J Mol Sci* 2015; 16:14554-70.
- Gniadecka M, Philipsen PA, Sigurdsson S, et al. Melanoma diagnosis by Raman spectroscopy and neural networks: structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue. *J Invest Dermatol* 2004; 122:443-9.
- Nijssen A, Bakker Schut TC, Heule F et al. Discriminating basal cell carcinoma from its surrounding tissue by Raman spectroscopy. *J Invest Dermatol* 2002; 119(1):64-9.
- Larraona-Puy M, Ghita A, Zoladek A et al. Development of Raman microspectroscopy for automated detection and imaging of basal cell carcinoma. *J Biomed Opt* 2009; 14:054031.
- Nunes LdO, Martin AA, Silveira Jr. L, Zampieri M. FT-Raman spectroscopy study for skin cancer diagnosis. *Spectroscopy* 2003; 17:597-602.
- Lui H, Zhao J, McLean D, Zeng H. Real-time Raman spectroscopy for in vivo skin cancer diagnosis. *Cancer Res* 2012; 72:2491-500.
- Salomatina E, Jiang B, Novak J, Yaroslavsky AN. Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range. *J Biomed Opt* 2006; 11:064026.
- Zhao J, Lui H, McLean DI, Zeng H. Real-time Raman spectroscopy for non-invasive skin cancer detection - preliminary results. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008; 2008:3107-9.
- Philipsen PA, Knudsen L, Gniadecka M, et al. Diagnosis of malignant melanoma and basal cell carcinoma by in vivo NIR-FT Raman spectroscopy is independent of skin pigmentation. *Photochem Photobiol Sci* 2013; 12:770-6.
- Choi J, Choo J, Chung H, et al. Direct observation of spectral differences between normal and basal cell carcinoma (BCC) tissues using confocal Raman microscopy. *Biopolymers* 2005; 77:264-72.
- Silveira FL, Pacheco MTT, Bodanese B, et al. Discriminating model for skin cancer diagnosis in vivo through Raman spectroscopy Proc. SPIE Photonic Therapeutics and Diagnostics IX 2013; 85650Y.

22. Silveira FL, Pacheco MT, Bodanese B, et al. Discrimination of non-melanoma skin lesions from non-tumor human skin tissues in vivo using Raman spectroscopy and multivariate statistics. *Lasers Surg Med* 2015; 47:6-16.
23. Schleusener J, Gluszczyńska P, Reble C, et al. In vivo study for the discrimination of cancerous and normal skin using fibre probe-based Raman spectroscopy. *Exp Dermatol* 2015; 24:767-72.
24. Lieber CA, Majumder SK, Ellis DL, et al. In vivo non-melanoma skin cancer diagnosis using Raman microspectroscopy. *Laser Surg Med* 2008; 40:461-7.
25. Zakharov VP, Bratchenko IA, Kozlov SV, et al. Two-step Raman spectroscopy method for tumor diagnosis. *Proc SPIE Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care IV* 2014; 9129. doi:10.1117/12.2052121.
26. Lieber CA, Majumder SK, Billheimer D, et al. Raman microspectroscopy for skin cancer detection in vitro. *J Biomed Opt* 2008; 13:024013.
27. Schleusener J, Gluszczyńska P, Reble C, et al. In vivo study for the discrimination of cancerous and normal skin using fibre probe-based Raman spectroscopy. *Exp Dermatol* 2015; 24:767-72.
28. Butler HJ, Ashton L, Bird B, et al. Using Raman spectroscopy to characterize biological materials. *Nat Protocols* 2016; 11:664-87.

---

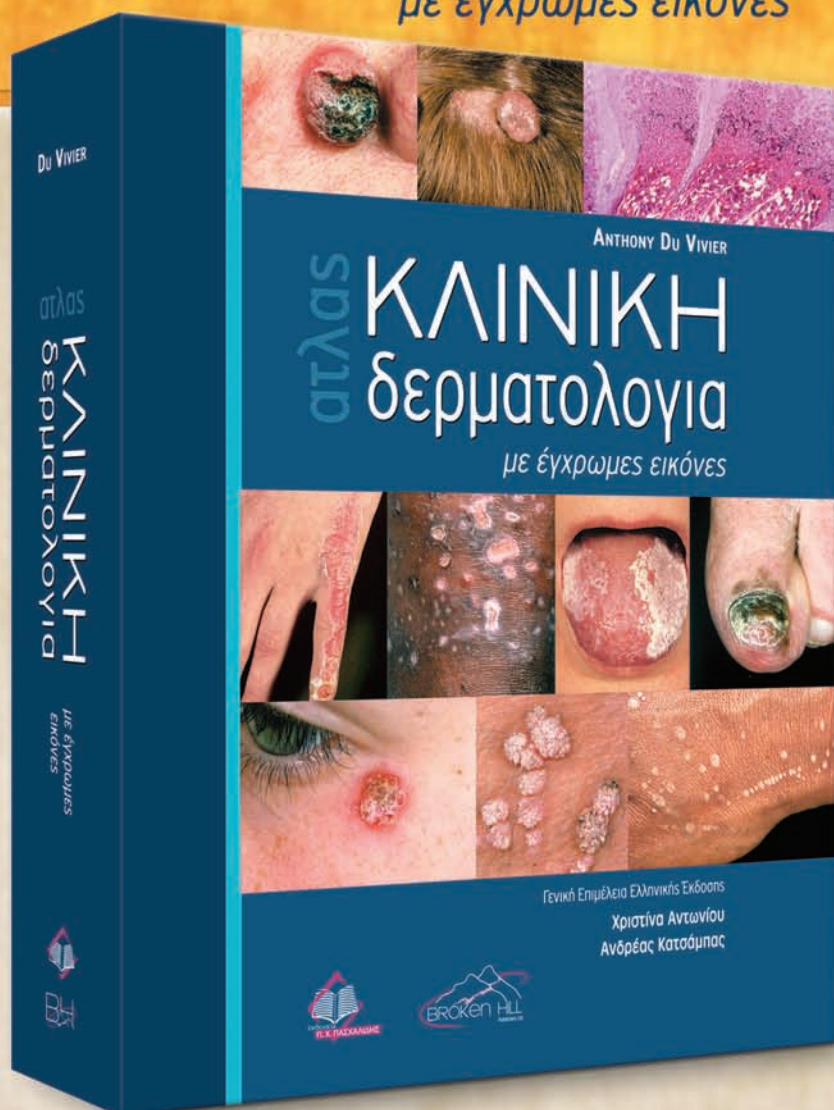
**Αλληλογραφία: Ν. Κουρκουμέλης**

Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Email: nkourkou@uoi.gr

ANTHONY DU VIVIER

# ατλας ΚΛΙΝΙΚΗ δερματολογία

με έγχρωμες εικόνες



Διάσταση: 25 x 30 • Σεϊίδες: 856 • Isbn: 978-960-489-297-6 • Τιμή: 180 €

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- κεφ. 1 Η δερματολογική διάγνωση
- κεφ. 2 Η δομή και η λειτουργία του φυσιολογικού δέρματος
- κεφ. 3 Έκζεμα
- κεφ. 4 Δερματίτιδα εξ επαφής
- κεφ. 5 Ψωρίαση
- κεφ. 6 Ροδόχρους πιτυρίαση και ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση
- κεφ. 7 Ομαλός λειχήνας και Λειχηνοειδή εξανθήματα
- κεφ. 8 Σπίλοι και αναπτυσιακές ανωμαλίες
- κεφ. 9 Καλοήθεις όγκοι του δέρματος
- κεφ. 10 Δερματικός καρκίνος εκτός του κακοήθους
- κεφ. 11 Σπίλοι και μελάνωμα
- κεφ. 12 Σπογγοειδής μυκητίαση και λεμφοϋπερπλαστικά
- κεφ. 13 Βακτηριακές και σπειροχαιτικές λοιμώξεις δέρματος
- κεφ. 14 Ιογενείς λοιμώξεις του δέρματος
- κεφ. 15 Επιπολής μυκητιάσεις του δέρματος
- κεφ. 16 Παρασιτώσεις του δέρματος
- κεφ. 17 Τροπικά νοσήματα (λοιμώξεις) του δέρματος
- κεφ. 18 Παθήσεις του δέρματος από υπερευαισθησία
- κεφ. 19 Πομφολυγώδη νοσήματα
- κεφ. 20 Νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχές ανάπτυξης του δέρματος
- κεφ. 21 Νοσήματα του συνδετικού - αγγειακού ιστού
- κεφ. 22 Συστηματικά νοσήματα και δέρμα
- κεφ. 23 Δερματικές εκδηλώσεις κυκλοφορικών διαταραχών
- κεφ. 24 Παθήσεις των Σμηγματογόνων, Ιδρωτοποιών
- κεφ. 25 Παθήσεις των ονύχων
- κεφ. 26 Παθήσεις του τριχτού της κεφαλής και των τριχών
- κεφ. 27 Διαταραχές της μελάγχρωσης του δέρματος
- κεφ. 28 Ψυχοσωματικά νοσήματα του δέρματος
- κεφ. 29 Παθήσεις της νεογνικής και της νηπιακής περιόδου
- κεφ. 30 Εγκυμοσύνη και γυναικείες παθήσεις
- κεφ. 31 Διαφορική διάγνωση
- κεφ. 32 Γλυκοκορτικοστεροειδή

**Ο** Ατλας της Κλινικής Δερματολογίας περιλαμβάνει μία συλλογή με πάνω από 2.500 έγχρωμες εικόνες συχνών δερματικών παθήσεων που συνοδεύονται από μία σειρά κειμένων πάνω στα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Το βιβλίο αυτό προκαλεί το ενδιαφέρον τόσο των γενικών ιατρών όσο και των Δερματολόγων.

Αναλύεται κάθε νοσολογική κατάσταση και προσδιορίζεται η αιτιολογία της, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η ιστοπαθολογία της.

Περιλαμβάνονται κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές εκδηλώσεις των αντιδραστικών, των αναπτυσιακών και των συστηματικών νοσολογικών καταστάσεων που αφορούν κυρίως του Δερματολόγου.

Υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στους σπίλους, το κακόηθες μελάνωμα και σε άλλους δερματικούς όγκους, για χάρη του Χειρουργού.

Υπάρχουν επίσης κεφάλαια που αφορούν τις δερματικές παθήσεις των γυναικών (συμπεριλαμβάνονται αυτές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και στις δερματικές παθήσεις της νηπιακής ηλικίας.

Τέλος σε μια προσπάθεια να βοηθηθεί η διάγνωση, δίνεται μία σειρά φωτογραφιών που απεικονίζουν παθήσεις που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση ενός εξανθήματος, που, κατά κύριο λόγο, προσβάλλει μία ειδική περιοχή του ανθρώπινου σώματος (π.χ. το πρόσωπο ή τη βουβωνική περιοχή).

ΕΚΔΟΣΕΙΣ  
**ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**BROKEN HILL**  
PUBLISHERS LTD

**Για Πληροφορίες-Παραγγελίες**

Εκδόσεις Επιστημών

Τετραπόλεως 14, Αθήνα, ΤΚ. 115 27

Τηλ.: 210 7789 125 - 210 7793 012, Fax.: 210 7759 141

email: info@inbooks.gr, site: www.inbooks.gr

## Ποιά είναι η διάγνωσή σας

**Δελλή Φ-Σ.**

**Ευθυμιάδης Κ.**

**Φλάρης Ν.**

**Μπούτης Α.**

**Μαντέκου-Λεφάκη Ι.**

*Δερματολογική Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης  
Δερματολογική Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης  
Ανατομοπαθολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη*

*Γ' Ογκολογική-Χημειοθεραπευτική Κλινική, Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσ/κη*

*Δερματολογική Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης*

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άντρας ηλικίας 74 ετών εξετάστηκε στα Εξωτερικά Ιατρεία του ΝΔΑΝΘ για την εκτίμηση ενός ογκιδίου δεξιάς βρεγματικής χώρας. Κατά την διάρκεια της κλινικής εξέτασης, στην γειτονική περιοχή παρατηρείται μια ανώμαλη μελαγχρωματική πλάκα 2.0 cm x 1.4 cm η οποία έκκεντρα παρουσιάζει ένα ογκίδιο. (Εικόνα 1). Κατά την δερματοσκόπηση παρατηρούνται, έντονα πεπαχυσμένο δίκτυο, ανώμαλες γραμμοειδείς δομές και μαύρα ρομβειδή στοιχεία γύρω από τους τριχικούς θυλάκους. Η βλάβη έχει καφέ γκρι –μαύρο χρώμα και φέρει έκκεντρο κυανόλευκο πέπλο (Εικόνα 2). Η δερματοσκοπική εικόνα του ογκιδίου για τον οποία ο ασθενής αρχικά αναζήτησε την εκτίμησή μας αποτελείται από

μπλε-γκρι περιοχές χωρίς δομικά στοιχεία στο κέντρο της βλάβης που περιβάλλονται από μία μαύρη άλω (Εικόνα 3).

Ο ασθενής δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για την διάρκεια της ύπαρξής τους, ούτε στοιχεία για την εξέλιξή τους.

Και οι δύο βλάβες αφαιρέθηκαν χειρουργικά.

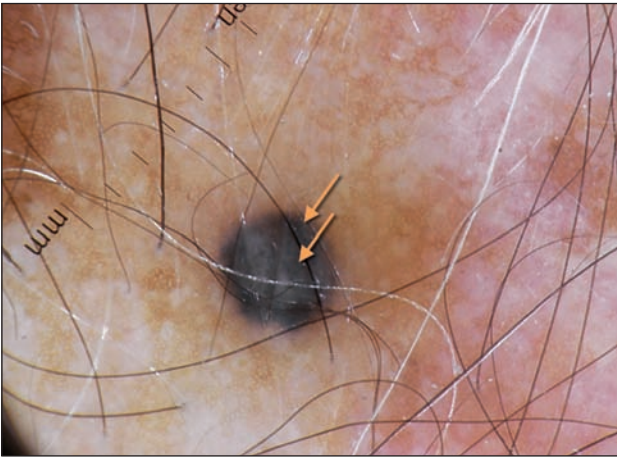
Η ιστοπαθολογική εξέταση της μελαγχρωματικής πλάκας έδειξε συρροή άτυπων μελανοκυττάρων στον δερμοεπιδερμικό σύνδεσμο και επέκτασή τους στο χόριο όπου περιβάλλονται από ήπια φλεγμονώδη διήθηση (Εικόνα 4). Η ιστοπαθολογική εξέταση του μονήρους ογκιδίου έδειξε στο χόριο σφηνοειδή συρροή μελανοκυττάρων σε σκληρωτικό στρώμα και μελάγχρωση στα όρια της βλάβης εκατέρωθεν (Εικόνες 5, 6).



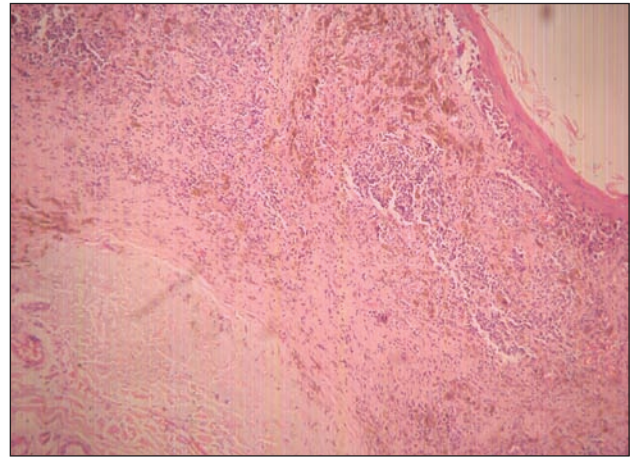
**Εικόνα 1** – Ο ασθενής παραπέμφθηκε για την εκτίμηση του μελαγχρωματικού ογκιδίου δεξιάς βρεγματικής περιοχής.



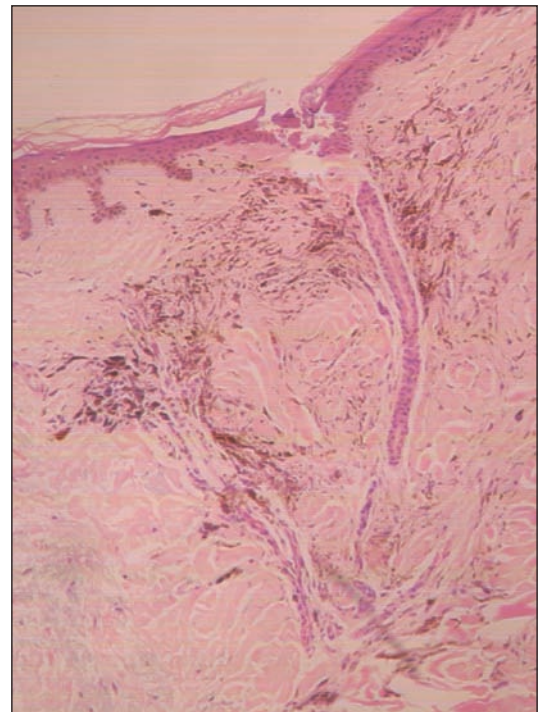
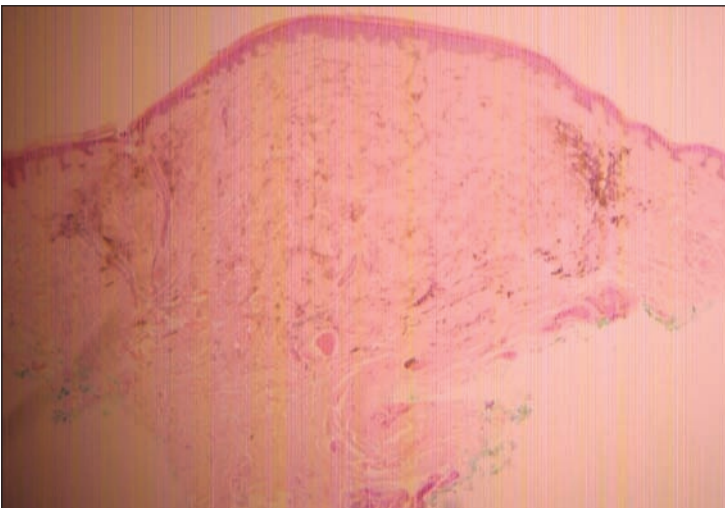
**Εικόνα 2** – Η δερματοσκοπική εικόνα της μελαγχρωματικής πλάκας πάνω στην οποία διακρίνεται η ανάπτυξη ενός οζιδίου.



**Εικόνα 3** – Η 0.3cm x 0.3cm στρογγυλή μελαγχρωματική βλάβη για την οποία παραπέμφθηκε ο ασθενής. Δερματοσκοπικά παρουσιάζει γκρι-μπλε περιοχές (καφέ βέλη) χωρίς δομικά στοιχεία.



**Εικόνα 4** – Άτυπα μελανοκύτταρα στον δερμοεπιδερμικό σύνδεσμο και επέκτασή τους στο χόριο όπου περιβάλλονται από ήπια φλεγμονώδη διήθηση.



**Εικόνες 5, 6** – Στο χόριο - σφηνοειδής συρροή μελανοκυττάρων σε σκληρωτικό στρώμα και μελάγχρωση στα όρια της βλάβης εκατέρωθεν.

*Ποια είναι η διάγνωσή σας;*



## Μακροχρόνια Εμπιστοσύνη

Αυτό είναι το δέρμα της  
**Τόσο καθαρό...**

Αυτή είναι η ζωή της  
**Τόσο διαφορετική....**

Αυτό είναι το Cosentyx

Όλες οι φράσεις βασίζονται σε καταγεγραμμένα κείμενα από εμπειρίες Δερματολόγων με μεμονωμένους ασθενείς και δεν αντιπροσωπεύουν το σύνολο των ασθενών

COS\_THATS\_ADV\_032\_Apr\_2017 GR1704632229

1. Κακόηθες μελάνωμα (ΚΜ) επί κακοήθους φακής (ΚΦ) τριχωτού κεφαλής.  
Breslow 1,0 mm Clark III
2. Κυανός σπίλος

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίπτωση του δερματικού κακοήθους μελανώματος (ΚΜ) αυξάνεται σταθερά τα τελευταία 30 τελευταία χρόνια σε όλες τις Δυτικές χώρες και αυτό συνδυάζεται με την παρόμοια αντίστοιχη αύξηση της θνησιμότητας.<sup>1,2,3,4</sup> Κλινικά η πρόγνωση του ΚΜ σχετίζεται με τον κλινικό τύπο, την παρουσία εξέλκωσης και την εντόπιση του όγκου. Ιδιαίτερα το μελάνωμα του τριχωτού της κεφαλής – που ορίζεται ως το μελάνωμα που εντοπίζεται στο έντριχο δέρμα της κεφαλής – έχει σημαντικά χειρότερη πρόγνωση από το δερματικό μελάνωμα με εντόπιση σε άλλα μέρη του σώματος.<sup>5</sup> Αυτό μπορεί να οφείλεται αφενός στην καθυστέρηση της διάγνωσης, εφόσον αυτή η περιοχή καλύπτεται από τρίχες που εμποδίζουν την εύκολη οπτική πρόσβαση, αφετέρου επειδή τα πρώτα κλινικά συμπτώματα γενικώς εμφανίζονται όταν το μελάνωμα έχει αποκτήσει ένα σημαντικό πάχος. Πολύ ενδιαφέρον έχει η σημαντική πτώση της συνολικής 5ετούς επιβίωσης σύμφωνα με την εντόπισή του, από το 86% στις άτριχες περιοχές στο 47% στις περιοχές που είναι έντριχες.<sup>6,7</sup>

Το μελάνωμα του τριχωτού της κεφαλής είναι σπάνιο: ανυπροσωπεύει το 2-5% όλων των δερματικών μελανωμάτων και είναι σημαντικά πιο συχνό στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Έχει παρατηρηθεί ότι το μελάνωμα τριχωτού κεφαλής αναπτύσσεται επί εδάφους συγγενών σπύλων στα παιδιά και σε νέους ενήλικες, ή επί κακοήθους φακής (ΚΦ) στις άτριχες φωτοεκτεθειμένες περιοχές στους υπερήλικες.

Η δερματοσκόπηση αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην διαφορική διάγνωση των μελαγχρωματικών δερματικών βλαβών. Στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν δημοσιευθεί μόνο λίγες αναφορές όπου αναλύεται η δερματοσκοπική εικόνα του μελανώματος τριχωτού κεφαλής. Εντούτοις, όταν το μελάνωμα εντοπίζεται στην ινιακή περιοχή και γενικώς στην οπίσθια περιοχή του τριχωτού της κεφαλής, φαίνεται να έχει τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά των τυπικών μελανωμάτων του κορμού και των άκρων,<sup>8</sup> ενώ όταν εντοπίζεται στην πρόσθια περιοχή συχνά τα δερματοσκοπικά ευρήματα θυμίζουν το ΚΜ επί ΚΦ.<sup>9</sup> Πιο παχιές περιοχές συχνά παρουσιάζουν μη ειδικά πρότυπα.

Η ιδιαιτερότητα του περιστατικού μας έγκειται στην παρουσία του κυανού σπύλου στην γειτονική περιοχή του ΚΜ επί ΚΦ. Τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά του κυανού σπύλου θεωρείται ότι έχουν μεγάλη διαγνωστική ειδικότητα. Αναφέρεται η τυπική μπλε-ατσάλινη μελάγχρωση χωρίς δομικά στοιχεία,<sup>10,11</sup> ή, πιο σπάνια, με την μορφή των πολλαπλών διάσπαρτων στικτών σχηματισμών ή σφαιριδίων.<sup>12</sup> Επιπλέον, ο κακοήθης μπλε σπίλος, μια σπάνια ποικιλία του μελανώματος, έχει μια σημαντική προτίμηση για το τριχωτό της κεφαλής και μπορεί να αναπτυχθεί σε ένα προϋπάρχον μπλε σπίλο κυτταρικού τύπου.<sup>13,14</sup> Η συνύπαρξη του μελανώματος επί ΚΦ με τον κυανό σπίλο είναι τόσο σπάνια, που θα μπορούσε να αμφισβητηθεί. Η ανασκόπηση στην διεθνή βιβλιογραφία τονίζει περισσότερο την πιθανότητα κατά συνέχεια ιστού ή εξ αποστάσεως μετάστασης με την κλινική και ιστολογική εικόνα κυανού σπύλου. Μόνο ειδικές τεχνικές, όπως ο τοπικός φθορισμός που στοχεύει κυρίως τα υβρίδια των χρωμοσωμάτων 6p25(RREB1), 6q23 (MYB), 11q13(CCND1) και το κεντρομερίδιο 6 (Cep6) μπορούν να επιβεβαιώσουν ή να αποκλείσουν την διάγνωση.<sup>17,18,19</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το μελάνωμα που εντοπίζεται στο τριχωτό της κεφαλής συνδυάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα τοπικής νόσου και έχει χειρότερη πρόγνωση από το μελάνωμα που εντοπίζεται σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με ευρεία χειρουργική αφαίρεση (με υγιή όρια 3cm) για τον έλεγχο της τοπικής νόσου, σε συνδυασμό με την αφαίρεση των τοπικών λεμφαδένων.<sup>7,15</sup> Το γεγονός ότι ο κακοήθης κυανός σπίλος μπορεί να εμφανιστεί de novo αλλά επίσης και σε προϋπάρχοντα κυανό σπίλο (κυτταρικού τύπου), συνηγορούν την προληπτική αφαίρεση όλων των κυανών σπύλων του τριχωτού της κεφαλής.<sup>16</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Armstrong BK, Kicker A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19-20:219-40.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer statistics* 2000; 50:7-33.
3. Armstrong BK, Kicker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol Biol* 2001; 63:8-18.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics* 2009; *CA Cancer J Clin*; 59:225-49.

5. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the surveillance, epidemiology, and end results (seer) program. *Arch Dermatol* 2008; 144:515-21.
6. Shumate CR, Carlson GW, Giacco GG, et al. The prognostic implications of location for scalp melanoma. *Am J Surg* 1991; 162:315-9.
7. Hudson DA, Krige JE. Results of 3 cm excision margin for melanoma of the scalp. *JR Coll Surg Edinb* 1995; 40: 93-6.
8. Zalaudek I, Leinweber B, Soyer HP, et al. Dermoscopic features of melanoma on the scalp. *JAAD* 2004; 51:S88-S90.
9. Zalaudek I, Giacomel SJ, Leinweber B. Scalp melanoma. Chapter 1V.10. In: *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Jorh R, eds. Berlin: Springer-Verlag, 2007: 265-9.
10. Argenziano G, Soyer HP, De Giorgi V et al. *Interactive Atlas of Dermoscopy*. *Dermoscopy: a tutorial* (Book) and CD-ROM. Edra Medical Publishing & New Media, Milan, Italy. 207(2000).
11. Ferrara G, Soyer HP, Malvey J et al. The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. *J. Cutan. Pathol.* 2007; 34:543-51.
12. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P et al. Pigmented spindle-cell nevus and Spitz nevus. In: *Color Atlas of Dermatoscopy*. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cognetta AB (Eds). Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, 1994; 66-70.
13. Granter SR, McKee PH, Calonje E, et al. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called "malignant blue nevus". *Am J Surg Pathol* 2001; 25:316-23.
14. Gayraud A, Lorenzato M, Sarcelet H, et al. Malignant blue nevus: clinicopathologic study with AgNOR measurement: seven cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 1359-64.
15. Wanebo HJ, Cooper PH, Young DV, et al. Prognostic factors in head and neck melanoma. Effect on lesion location. *Cancer* 1988; 62:831-7.
16. Connelly J, Smith JL Jr. Malignant blue nevus. *Cancer* 1991; 67:2653-7.
17. Pouryazdanparast P, Newman M, Mafee M, et al. Distinguishing epithelioid blue nevus from blue nevus-like cutaneous melanoma metastasis using fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* 2009; 33(9):1396-400.
18. Baird DS, Ioffreda MD, Helm K, et al. Lentigo maligna melanoma with local and distant blue nevus-like metastases. *AmJ Dermatopathol* 2015; 37(10):e126-8.
19. Campa M, Patel M, Aubert P, et al. Blue nevus-like metastasis of a cutaneous melanoma identified by fluorescence in situ hybridization. *AmJ Dermatopathol* 2016; 38(9):695-7.

---

#### Αλληλογραφία: Ι. Μαντέκου-Λεφάκη

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης  
Δελφών 124

54643 Θεσσαλονίκη

E-mail: ioannalefaki@yahoo.gr



# Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Οι οδηγίες προς συγγραφείς υπάρχουν online στην ιστοσελίδα του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»: <http://www.sygros-hosp.gr>. Επιλέγοντας το εικονίδιο του Περιοδικού, είναι διαθέσιμες οι πληροφορίες για το περιοδικό «Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας».

Author guidelines are available online at the site of “Andreas Syggros” Hospital: <http://www.sygros-hosp.gr>. By clicking on the Journal’s Cover, detailed information for the Journal “Hellenic Dermato-Venerological Review” are available.

## Υποβολή άρθρων

Η υποβολή των άρθρων γίνεται: • Ηλεκτρονικά: Γεωργία Κόκλα, e-mail: [grgkokla@yahoo.gr](mailto:grgkokla@yahoo.gr) • Ταχυδρομικά, στη διεύθυνση:

Για το περιοδικό

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ  
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**Υπόψη κας Γεωργίας Κόκλα**

**Νοσοκομείο “Α. Συγγρός”, Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Αθήνα**

Η εργασία υποβάλλεται σε ένα (1) αντίγραφο, καθώς και σε δισκέτα ή CD. Οι εικόνες και οι πίνακες υποβάλλονται σε δύο (2) αντίγραφα και μπορούν να είναι και έγχρωμα. Στο πίσω μέρος των εικόνων να αναγράφεται ο τίτλος της εργασίας. Τα χειρόγραφα των εργασιών που δημοσιεύονται δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ

### 1. Άρθρα σύνταξης

Σύντομα άρθρα σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με την προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.

### 2. Ανασκοπήσεις

Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις, περίπου 3000-5000 λέξεων. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις γραμμένες από έναν ή το πολύ δύο συγγραφείς.

### 3. Ερευνητικές εργασίες

Κλινικές δοκιμές ή κλινικές παρατηρήσεις και πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα αποτελέσματα. Να έχουν έκταση περίπου 3000 λέξεων.

### 4. Θεραπευτικές εργασίες

Πρόκειται για εργασίες πρωτότυπες ή ανασκοπήσεις με σκοπό να εξαχθούν θεραπευτικά αποτελέσματα.

### 5. Κλινικοεργαστηριακές μελέτες

Πρόκειται για εργασίες οι οποίες αφορούν σε μικρό ή μεγάλο αριθμό ασθενών, όπου συνδυάζεται η κλινική παρατήρηση και εμπειρία με την επιλεγμένη εργαστηριακή διερεύνηση, προκειμένου να εξαχθούν διαγνωστικά συμπεράσματα.

### 6. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Γίνονται δεκτά άρθρα, εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα ή εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μέθοδος με ελεγμένο το αποτέλεσμα.

### 7. Ιατρική επικαιρότητα και ειδικά άρθρα

Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων πάνω σε συγκεκριμένο θέμα (highlights). Συγγραφή μικρού αριθμού 3-4 σελίδων πάνω σε εξειδικευμένο θέμα. Βραχείες ενημερωτικές δημοσιεύσεις.

### 8. Γενικά θέματα

Θέματα που σχετίζονται με τις επιστήμες της υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Ιατροκοινωνικά θέματα και οικονομικές αναλύσεις που αφορούν στη Δημόσια Υγεία.

### 9. Δερματοχειρουργική

Άρθρα τα οποία δίνουν έμφαση στη χειρουργική σκοπιά της Δερματολογίας.

### 10. Γράμματα προς τη Σύνταξη

Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κλπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

### 11. Ιστοπαθολογία – Δερματολογία

Άρθρα τα οποία αναφέρονται στην ιστολογική εικόνα των δερματοπαθειών.

### 12. Αυτο-αξιολόγηση γνώσεων

Είναι γνωστή η μέθοδος της αυτο-αξιολόγησης και γίνεται με βάση τα διεθνή πρότυπα (βλ. American Academy of Dermatology).

### 13. Επιλεγμένη βιβλιογραφική ενημέρωση

Αφορά στην καταχώρηση περιλήψεων άρθρων, τα

οποία έχουν ιδιαίτερη σπουδαιότητα ή πραγματική χρησιμότητα για την ιατρική πράξη και προέρχονται από το διεθνές ιατρικό τύπο. Στόχος είναι η ιατρική πληροφόρηση όσο το δυνατόν ευρύτερου ιατρικού κοινού, που δεν έχει τη δυνατότητα προσπέλασης στο διεθνές ιατρικό τύπο. Πρότυπο: Excerpta Medica.

#### 14. Βιβλιοκριτική

#### 15. Διατριβές

#### 16. Διεθνής ενημέρωση

Ορισμένα από τα τεύχη του περιοδικού μπορούν να είναι μονοθεματικά και εκδίδονται από έναν ή δύο προσκεκλημένους, από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού, εκδότες (guest-editors), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τα τεύχη αυτά.

### ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση γράφονται στη δημοτική. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα από τη μία πλευρά των σελίδων, με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί. Περιλαμβάνουν τίτλο, περίληψη ελληνική και αγγλική, λέξεις ευρετηρίου στα ελληνικά και στα αγγλικά, δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων, κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες. Το ονοματεπώνυμο του/των συγγραφέα/ων να γράφεται ολόκληρο στην ονομαστική. Ακολουθεί η κλινική, το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία, και η διεύθυνση, το τηλέφωνο, και η ηλεκτρονική διεύθυνση του/της συγγραφέα που είναι υπεύθυνος/η για την επικοινωνία. Οι οδηγίες προς τους συγγραφείς αναθεωρούνται συνεχώς και δημοσιεύονται στο πρώτο τεύχος κάθε χρόνου.

#### Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Είναι ευθύνη των συγγραφέων να δηλώνουν την παρουσία ή απουσία σύγκρουσης συμφερόντων στην σελίδα τίτλου του άρθρου.

#### Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θεωρείται ότι μπορούν να δημοσιευτούν, με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευτεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται όμως τελικά αποτελέσματα εργασιών που δημοσιεύτηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει –κατά οποιονδήποτε τρόπο– δημοσιευτεί μερικά ή ολικά. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνοποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμάται ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης. Ό,τι δημοσιεύεται σε περιοδικό του εξωτερικού, μπορεί να αναδημοσιευτεί με γραπτή έγκριση του διευθυντή σύνταξης.

#### Περίληψη

Η περίληψη και στις δύο γλώσσες (ελληνικά, αγγλικά) να περιλαμβάνει τα μηνύματα της εργασίας το πολύ σε 200 λέξεις.

#### Λέξεις – κλειδιά

3-6 λέξεις – κλειδιά στα ελληνικά και τα αγγλικά.

#### Βιβλιογραφία

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο να αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Στο βιβλιογραφικό κατάλογο αναγράφονται μόνο αυτές που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εξής: **α. Περιοδικά.** Γράφονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων, εκτός είναι μέχρι τρεις (για πάνω από τρεις να αναγράφεται η ένδειξη και συν ή et al). Ακολουθεί ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό στην καθιερωμένη του συντομογραφία, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του άρθρου, π.χ. Scarborough D, Bisaccia E, Schven W et al. Anesthesia for the dermatologic surgeon. *Int J Dermatol* 1989; 28:629-637. Όταν πρόκειται για συμπλήρωμα, αναφέρεται αμέσως μετά το έπος, π.χ. 1989; 28 (Suppl 1): 629-630. **β. Βιβλία.** Γράφεται το επώνυμο και το αρχικό του ονόματος του συγγραφέα/ων, ο τίτλος του βιβλίου, η έκδοση, ο τόπος έκδοσης, ο εκδότης, το έτος· π.χ., Rook A, Wilkinson DS, Edling FJC et al. *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986. Όταν αναφέρεται ένα κεφάλαιο από ένα βιβλίο, γράφεται ως εξής: Επώνυμο, αρχικά ονόματος συγγραφέα, τίτλος κεφαλαίου. Στο /In: Συγγραφείς βιβλίου, τίτλος βιβλίου, τόπος έκδοσης, εκδότης, έτος, σελίδες· π.χ., Goltz R. Paget's disease, mammary and extra mammary. In: Chun AC, Edelson RL (eds) *Malignant tumors of the skin*. London: Arnold, 1999: p 294-300.

#### Φωτογραφίες

Οι φωτογραφίες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστά αρχεία .jpeg ή .tiff μορφή. Σε περίπτωση που μπορεί να αναγνωριστεί η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να αποστέλλεται **φόρμα συγκατάθεσης φωτογραφιών**. Οι λεζάντες των φωτογραφιών να παρέχονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

#### Συνοδευτική επιστολή παραχώρησης copyright

Όλα τα χειρόγραφα να συνοδεύονται από επιστολή που να υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η **συνοδευτική επιστολή** πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς, καθώς και ότι ο συγγραφέας μεταβιβάζει το copyright της εργασίας και των φωτογραφιών στη Σύνταξη του περιοδικού.