



Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των τύπων του οζώδους και επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος: αναδρομική ανάλυση δεδομένων ασθενών από τριτοβάθμιο κέντρο αναφοράς

Αικατερίνη Νιφόρου^{1,2}, Παγώνα Δ. Λάγιου², Alan Geller³, Αλέξανδρος Ι. Στρατιγός¹

¹Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

²Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

³Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

Epidemiological characteristics of invasive nodular and superficial spreading melanoma subtypes: a retrospective analysis of patient characteristics from a tertiary referral center

Aikaterini Niforou^{1,2}, Pagona D. Lagiou², Alan Geller³, Alexander J. Stratigos¹

¹Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 11527 Athens, Greece

²1st Department of Dermatology-Venereology, Andreas Sygros Hospital, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Greece

³Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το οζώδες μελάνωμα αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα ιστολογικό τύπο μελανώματος εμφανίζοντας μια πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά και κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά που συνηγορούν υπέρ δυσμενέστερης πρόγνωσης. Σημαντικός είναι ο προσδιορισμός παραγόντων καθοριστικών για την ανάπτυξη του συγκριτικά με το συχνότερο τύπο του επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή επιδημιολογικών παραμέτρων ασθενών με οζώδες μελάνωμα σε σύγκριση με ασθενείς με επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα, καθώς επίσης η διερεύνηση παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση του μελανώματος οζώδους τύπου.

Υλικό και μέθοδοι: Κατά την ανάλυση, μελετήθηκαν επιδημιολογικά δεδομένα ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρωτοπαθές μελάνωμα του οζώδους και επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου, που διαγνώστηκαν το χρονικό διάστημα από 2010 έως το 2021 και παρακολουθούνται στο Κέντρο Μελανώματος και Καρκίνου του Δέρματος του Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός».

Αποτελέσματα: Το συνολικό δείγμα της μελέτης συμπεριέλαβε τελικά 1214 άνδρες και γυναίκες, με διάγνωση πρωτοπαθούς, διηθητικού μελανώματος, οζώδους (n=171) και επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου (n=1043). Για τα μελάνωμα οζώδους και επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου, η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση βρέθηκε να είναι περίπου 61 και 55 έτη, αντίστοιχα. Ακόμη, τα οζώδη μελάνωμα ήταν παχύτερα (πάχος Breslow 3,1mm έναντι 0,88mm) σε σύγκριση με τα επιφανειακώς επεκτεινόμενα. Τα μικρού πάχους οζώδη μελάνωμα (≤ 2 mm) συγκριτικά με τα μικρού πάχους επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελάνωμα ήταν περισσότερο

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Συγκριτική επιδημιολογία, οζώδες μελάνωμα, επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα, παράγοντες κινδύνου, πάχος όγκου κατά Breslow.



πιθανό να εμφανίζουν εξέλκωση σε ιστολογικό επίπεδο (OR:2.59 95%CI:1.16,5.80) σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ενώ βρέθηκε λιγότερο πιθανό να εμφανίζουν υποστροφή (OR: 0.86, 95%CI: 0.36, 2.01) ή να αναπτύσσονται επί προϋπάρχοντος σπίλου (επίκτητου, OR:0.69, 95%CI: 0.30, 1.57, συγγενούς OR: 0.78, 95%CI: 0.20, 3.08). Η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση (OR:1.02, 95% CI:1.01,1.03) , το άρρεν φύλο (συγκριτικά με το θήλυ, OR:1.56, 95% CI:1.06, 2.30), το ανοιχτό καστανό χρώμα ματιών (έναντι του σκούρου καστανού/μαύρου, OR:1.67, 95% CI: 1.05, 2.66) και το ιστορικό έκθεσης στον ήλιο για επαγγελματικούς λόγους (παρουσία έναντι απουσίας, OR :1.67, 95% CI: 1.13, 2.50), εμφανίστηκαν ως σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες ανάπτυξης οζώδους μελανώματος, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους υπό μελέτη παράγοντες.

Συμπεράσματα: Το οζώδες μελάνωμα αποτελεί ένα διακριτό, υψηλού κινδύνου, τύπο μελανώματος με χαρακτηριστικά που έχουν προγνωστική αξία και συνεπώς θα πρέπει να αξιολογείται με ιδιαίτερη προσοχή.

ABSTRACT

Background: Nodular melanoma, the second most common type in fair-skinned individuals, is characterized by a more biologically aggressive behavior and clinoco-pathological features resulting in worst prognosis and associated survival. It is, therefore, of great importance identify the determinants of developing nodular melanoma subtype compared to the most common superficial spreading type.

Objective: The present study aims to analyze records to identify demographic, socio-economic and clinical differences among patients diagnosed with nodular melanoma subtype in comparison to patients who diagnosed with the most common subtype of superficial spreading melanoma.

Material and methods: Analysis of data of patients diagnosed with primary invasive nodular and superficial spreading melanoma subtypes; histologically confirmed, from 2010 to 2021 from Melanoma and Skin Cancer Center, at the "Andreas Sygros" Hospital of Cutaneous and Venereal diseases, was performed.

Results: In all, 1214 melanomas (Nodular melanoma, NM: 171, Superficial spreading melanoma, SSM: 1043) were included. For NM and SSM, the median age at diagnosis was found to be approximately 61 and 55 years, respectively. Breslow thickness was found to be increased in NM cases (3.1mm) in comparison to SSM cases (0.88mm). Compared to thin SSM (≤ 2 mm Breslow), thin NM were more likely to present histological ulceration (OR: 2.59, 95% CI:1.16, 5.80) in a statistical significant manner, but less likely to have presence of regression (OR: 0.86, 95%CI: 0.36, 2.01) or pre-existing nevi (acquired, OR: 0.69, 95%CI: 0.30, 1.57, congenital OR: 0.78, 95%CI: 0.20, 3.08), histologically. Increased age at diagnosis (OR:1.02, 95% CI:1.01,1.03), male gender (vs female, OR:1.56, 95% CI:1.06, 2.30), light brown eye color (vs dark, OR:1.67, 95% CI: 1.05, 2.66) and occupational sun exposure (OR :1.67, 95% CI: 1.13, 2.50) found to be significant risk factors for NM considering all possible confounding factors under study.

Conclusions: NM is a distinct, high-risk melanoma subtype presenting a prognostic significance and thus should be considered carefully.

KEYWORDS: Comparative epidemiology, nodular melanoma, superficial spreading melanoma, risk factors, Breslow thickness.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δερματικό μελάνωμα αποτελεί τον πιο επιθετικό τύπο καρκίνου του δέρματος και έναν από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους όγκους παγκοσμίως, με τα επιδημιολογικά δεδομένα να προβλέπουν μια αύξη-

ση της επίπτωσης του τις επόμενες δεκαετίες, λαμβάνοντας υπόψη τη γήρανση του πληθυσμού καθώς την αύξηση της ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης του γενικού πληθυσμού (Whiteman DC 2016).

Μεταξύ των διαφόρων τύπων, το οζώδες μελάνωμα, ο δεύτερος σε συχνότητα τύπος σε άτομα με ανοι-

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι η παρούσα μελέτη διεξήχθη απουσία σύγκρουσης συμφερόντων.

χτόχρωμο δέρμα, αντιπροσωπεύει περίπου το 14% του συνόλου των μελανωμάτων, ωστόσο είναι υπεύθυνο για περισσότερο από το 40% των θανάτων από μελάνωμα, γεγονός που αποδίδεται στο αυξημένο πάχος του όγκου κατά Breslow (Shaikh WR et al 2012, Mar V et al 2013). Το οζώδες μελάνωμα αντιπροσωπεύει σχεδόν το 50% των μελανωμάτων πάχους άνω των 2mm κατά τη στιγμή της διάγνωσης σε σύγκριση με τον πιο κοινό τύπο του επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος (superficial spreading melanoma, SSM), του οποίου το πάχος κατά τη διάγνωση είναι συνήθως (77%) κάτω του 1mm (Demierre MF et al, 2005, Geller AC et al 2009). Χαρακτηρίζεται από μια περισσότερο επιθετική βιολογική συμπεριφορά και δυσμενέστερα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά όπως αυξημένο πάχος Breslow, εξέγκωση, ταχύ ρυθμό ανάπτυξης και αυξημένο ρυθμό μιτώσεων, συγκριτικά με άλλους τύπους μελανώματος, με συνέπεια μια δυσμενέστερη πρόγνωση και σχετική επιβίωση (Greenwald HS et al, 2012, Green AC et al, 2012, 2017).

Ο επιπολασμός των μελανωμάτων αυξημένου πάχους και η συνεχής αύξηση της εμφάνισής τους δύναται να εξηγήσει τα αναφερόμενα ποσοστά θνησιμότητας παγκοσμίως, αναδεικνύοντας την ανάγκη εντατικών προληπτικών παρεμβάσεων (Nikolaou V and Stratigos AJ, 2014). Συγκεκριμένα τα μελανώματα πάχους άνω των 2 mm αντιπροσωπεύουν το 46% των μελανωμάτων που διαγιγνώσκονται στην Ανατολική Ευρώπη, σε σύγκριση με το 19% του συνόλου των μελανωμάτων που διαγιγνώσκονται στη Δυτική Ευρώπη (Forsea AM 2020).

Πέρα από την παρακολούθηση των επιδημιολογικών τάσεων, είναι ιδιαίτερα σημαντική η έμφαση στην ταυτοποίηση παραγόντων που σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης των μελανωμάτων αυτών αυξημένου πάχους, και ιδιαίτερα εκείνων του οζώδους ιστολογικού τύπου. Η παρούσα αναδρομική μελέτη αφορά στην ανάλυση δεδομένων ασθενών που διαγιγνώσκονται με τον τύπο του οζώδους συγκριτικά με το συνηθέστερο τύπο του επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος με σκοπό τη διερεύνηση σημαντικών επιδημιολογικών χαρακτηριστικών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς με διάγνωση μελανώματος που είναι εγγεγραμμένοι στη Κέντρο Μελανώματος και Καρκίνου του Δέρματος του Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός» αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης, η οποία εγκρίθηκε από το επισημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου.

Ειδικότερα, η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με

ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρωτοπαθές μελάνωμα του οζώδους και επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου που διαγνώσθηκαν κατά τη χρονική περίοδο 2010-2021. Στην παρούσα ανάλυση δε λήφθηκαν υπόψη δεδομένα ασθενών με διάγνωση άλλων τύπων μελανώματος από τους υπό μελέτη (μελάνωμα επί κακοήθους φακής, μελάνωμα των άκρων, μελάνωμα των βλενογόνων ή μη ταξινομημένο) ή περιπτώσεις μεταστατικού μελανώματος. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν περαιτέρω ασθενείς με διάγνωση επιφανειακού (in situ) μελανώματος. Από το τελικό δείγμα των επιλέξιμων ασθενών, αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς είχαν ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με τις κύριες μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις (ηλικία και φύλο). Τελικά, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε δεδομένα 1214 ανδρών και γυναικών, με διηθητικό οζώδες και επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα.

Μετά την ενυπόγραφη συγκατάθεση των συμμετεχόντων, πληροφορίες σχετικά με τα βασικά κοινωνικο-δημογραφικά στοιχεία, καθώς και ιστολογικά δεδομένα των μελανωμάτων συλλέχθηκαν με τη βοήθεια δομημένων-τυποποιημένων ερωτηματολογίων που συμπληρώθηκαν με τη μορφή συνέντευξης. Η ηλικία κατά τη διάγνωση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την αναφερόμενη ημερομηνία γέννησης και την ημερομηνία της ιστοπαθολογικής έκθεσης. Με βάση το επίπεδο, δημιουργήθηκαν τρεις κατηγορίες για την εκπαίδευση σύμφωνα με τη Διεθνή Πρότυπη Ταξινόμηση της Εκπαίδευσης. Το βάθος ανάπτυξης του όγκου, πάχος κατά Breslow, ταξινομήθηκε με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης της American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8η έκδοση), στην οποία τα πρωτοπαθή μελανώματα κατηγοριοποιούνται ως εξής: T1: ≤1mm, T2: 1.01-2.0mm, T3: 2.01-4.0mm, T4: >4mm.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την αδρή σύγκριση μεταξύ των δύο τύπων μελανώματος χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Chi-squared και η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U. Η πιθανότητα ανάπτυξης (εκφρασμένη ως odds ratio) οζώδους μελανώματος βάσει κοινωνικο-δημογραφικών και ατομικών χαρακτηριστικών εκτιμήθηκε με την εφαρμογή μοντέλων λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression). Βάσει της βιβλιογραφίας, οι μεταβλητές ενδιαφέροντος για τη συσχέτιση τους με την ανάπτυξη μελανώματος ελέγχθηκαν ξεχωριστά ως προς τη σημαντικότητά τους. Τα τελικά μοντέλα συμπεριέλαβαν όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που συσχετίστηκαν με το οζώδες μελάνωμα στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις ($p < 0.10$). Εφαρμόστηκε επιπλέον ανάλυση στρωματοποιημέ-



νης πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης προκειμένου να διερευνηθούν οι διαφορές μεταξύ των ασθενών με οζώδες μελάνωμα και των ασθενών με επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα βάσει των κατηγοριών πάχους όγκου κατά Breslow. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p-value ορίστηκε στο $p < 0.05$. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Stata, Version 13.1 (USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η κατανομή των ασθενών με οζώδες μελάνωμα και των ασθενών με επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα με βάση τα κοινωνικό-δημογραφικά τους χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Μεταξύ των 1214 ασθενών του δείγματος, 171 (14.1%) ασθενείς είχαν διάγνωση οζώδους μελάνωματος, με σημαντική υπεροχή των γυναικών 63.2%, ενώ 1043

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με διάγνωση οζώδους και επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελάνωματος στο συνολικό δείγμα (n=1214) κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου 2010-2021

	NM	SSM	p-value ^{a,b}
Σύνολο	171 (14.1)	1043 (85.9)	
Ηλικία κατά τη διάγνωση, έτη, median (IQR)	61.0 (49.0,72.0)	55.0 (43.0, 66.0)	<0.001
Ηλικία κατά τη διάγνωση, έτη			
<50	47 (27.5)	402 (38.5)	<0.001
51-70	77 (45.0)	475 (45.6)	
>70	47 (27.5)	166 (15.9)	
Φύλο			
Άνδρες	108 (63.2)	483 (46.3)	0.001
Γυναίκες	63 (36.8)	560 (53.7)	
Επίπεδο εκπαίδευσης			
Χαμηλό	46 (30.3)	227 (23.5)	0.122
Μέτριο	46 (30.3)	282 (29.2)	
Υψηλό	60 (39.4)	456 (47.3)	
Δεν αναφέρεται	19	78	
Επαγγελματική κατάσταση			
Χωρίς απασχόληση	25 (18.0)	140 (15.5)	0.452
Με απασχόληση	114 (82.0)	764 (84.5)	
Δεν αναφέρεται	32	139	
Τόπος κατοικίας (παιδική ηλικία)			
Πόλεις	87 (51.5)	630 (60.9)	0.043
Επαρχία/Νησιά	61 (36.1)	280 (27.1)	
Άλλο	21 (12.4)	124 (12.0)	
Δεν αναφέρεται	2	9	
Τόπος κατοικίας (ενήλικη ζωή)			
Πόλεις	132 (78.1)	832 (80.5)	0.767
Επαρχία/νησιά	25 (14.8)	134 (13.9)	
Άλλο	12 (7.1)	68 (6.6)	
Δεν αναφέρεται	2	9	

NM: Οζώδες μελάνωμα, SSM: Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα, εκτίμηση p-value με εφαρμογή δοκιμασίας χ^2 (^a) και μη- παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Whitney (^b)

(85.9%) ασθενείς διαγνώστηκαν με τον πιο κοινό τύπο του επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος, οι περισσότεροι από τους οποίους ήταν άνδρες (53.7%). Κατά τη διάγνωση, η μέση ηλικία των ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο οζώδες μελάνωμα ήταν τα 61 έτη (IQR: 49.0,72.0) σε σύγκριση με τη μέση ηλικία των 55 ετών (IQR:43.0, 66.0) των ασθενών με επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα ($p<0.001$). Μεταξύ των ασθενών με διάγνωση οζώδους μελανώματος, ένα μεγάλο ποσοστό (60.6%) ανέφερε χαμηλό και μεσαίο επίπεδο εκπαίδευσης, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με διάγνωση επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος είχαν μεσαίο (29.2%) και υψηλό (47.3%) επίπεδο εκπαίδευσης ($p=0.122$). Η πλειοψηφία των ασθενών με διάγνωση είτε οζώδους είτε επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου ήταν απασχολούμενοι σε εργασία και κάτοικοι αστικών περιοχών κατά την παιδική και ενήλικη ζωή. Τα αποτελέσματα αυτά, ωστόσο, εξυπηρετούν μόνο περιγραφικούς σκοπούς, καθώς δεν έχουν ληφθεί υπόψη πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες.

Τα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των δύο τύπων μελανώματος παρατίθενται στον Πίνακα 2. Το διάμεσο πάχος Breslow των περιπτώσεων οζώδους μελανώματος εμφανίζεται στατιστικά σημαντικά υψηλότερο συγκριτικά με το πάχος του επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος [3.1 mm (IQR:1.9, 4.9) έναντι 0.88 mm (IQR: 0.54, 1.75), $p<0.001$]. Η εμφάνιση μελανώματος *de novo* εμφανίζεται σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με τη διάγνωση του οζώδους τύπου σε σύγκριση με τα επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελάνωμα (56.2% έναντι 30.4%, αντίστοιχα, $p<0.001$), με τα τελευταία να διαπιστώνεται ότι αναπτύσσονται περισσότερο σε έδαφος προϋπάρχοντος σπύλου (59.3%). Η συχνότερη εντόπιση των οζωδών καθώς και των επιφανειακώς επεκτεινόμενων μελανωμάτων αφορά τον κορμό (43.5% και 46.8% , αντίστοιχα). Παρουσία εξέλκωσης φάνηκε να υπάρχει σε ποσοστό 61.4% των περιπτώσεων μελανώματος οζώδους τύπου σε αντίθεση με εκείνες του επιφανειακώς επεκτεινόμενου, όπου εμφανίσθηκε σε ποσοστό 26.7%. Διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των μελανωμάτων και των δύο ιστολογικών τύπων χαρακτηρίζεται από παρουσία μτώσεων αλλά απουσία υποστροφής σε ιστολογικό επίπεδο.

Δεδομένου ότι τα οζώδη μελάνωμα τείνουν να διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο, με μόνο λίγες περιπτώσεις ($n=8$) πάχους μικρότερου του 1 mm να παρατηρούνται στο δείγμα, το όριο για την ανάλυση επαναπροσδιορίσθηκε αντίστοιχα στα 2 mm. Τα αποτελέσματα του μοντέλου πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης για τα χαρακτη-

ριστικά των δύο τύπων μελανώματος με διαστρωμάτωση ως προς το πάχος του όγκου κατά Breslow (όπως ορίσθηκε παραπάνω) παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Στο δείγμα της παρούσας μελέτης, τα μικρού πάχους οζώδη μελάνωμα (≤ 2 mm πάχος Breslow) συγκριτικά με τα μικρού πάχους επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελάνωμα ήταν περισσότερο πιθανό να εμφανίζουν εξέλκωση σε ιστολογικό επίπεδο (OR: 2.59, 95% CI:1.16, 5.80). Επιπλέον, ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίζουν υποστροφή (OR: 0.86, 95%CI: 0.36, 2.01) ή εμφάνιση επί προϋπάρχοντος σπύλου (επίκτητου, OR:0.69, 95%CI: 0.30, 1.57, συγγενούς OR: 0.78, 95%CI: 0.20, 3.08), ωστόσο χωρίς τα ευρήματα αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά. Ομοίως, αναφορικά με τα μελάνωμα αυξημένου πάχους (>2 mm πάχος Breslow), ο οζώδης τύπος συγκριτικά με τον επιφανειακώς επεκτεινόμενο τύπο συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με απουσία υποστροφής σε ιστολογικό επίπεδο (OR: 0.35, 95% CI: 0.17, 0.74) και απουσία προϋπάρχοντος σπύλου (επίκτητου, OR: 0.24, 95%CI: 0.13, 0.44; συγγενούς, OR: 0.33, 95%CI: 0.13, 0.81). Επιπλέον, σε σύγκριση με τα επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελάνωμα, τα οζώδη βρέθηκε περισσότερο πιθανό να εντοπίζονται στην κεφαλή και τον τράχηλο (OR: 1,76, 95% CI: 0,74, 4,18; οριακά σημαντικό εύρημα)

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης (OR, 95% CIs) για την εμφάνιση μελανώματος οζώδους τύπου βάσει δημογραφικών και ατομικών χαρακτηριστικών των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση, το άρρεν φύλο, το ανοιχτό καστανό χρώμα ματιών και το ιστορικό έκθεσης στον ήλιο για επαγγελματικούς λόγους, που υποδηλώνει μια χρόνια-αθροιστική έκθεση, εμφανίστηκαν ως σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες ανάπτυξης οζώδους μελανώματος, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους υπό μελέτη παράγοντες. Συγκεκριμένα, οι άνδρες είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης οζώδους μελανώματος σε σύγκριση με τις γυναίκες (OR:1.56, 95% CI:1.06, 2.30). Ομοίως, αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση κατά ένα έτος φάνηκε να σχετίζεται με 2% αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης οζώδους μελανώματος, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους υπό μελέτη παράγοντες (OR:1.02, 95% CI:1.01,1.03). Ελέγχοντας ως τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες υπό μελέτη, τα άτομα που ανέφεραν έκθεση στον ήλιο για επαγγελματικούς λόγους ήταν περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν οζώδες μελάνωμα σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είχαν αυτό το ιστορικό έκθεσης (OR :1.67, 95% CI: 1.13, 2.50).



ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των τύπων του οζώδους (n=171) και επιφανειακώς επεκτεινόμενου (n=1043) μελανώματος κατά την περίοδο 2010 ως 2021.

	NM No. (%)	SSM No. (%)	p- value ^{a,b}
Ανατομική εντόπιση			
Κεφαλή και τράχηλος	39 (22.9)	105 (10.1)	
Κορμός	74 (43.5)	487 (46.8)	
Άνω άκρα	25 (14.7)	192 (18.4)	
Κάτω άκρα	31 (18.3)	250 (24.0)	<0.001
Άλλο	1 (0.6)	7 (0.7)	
Δεν αναφέρεται	1	2	
Πάχος Breslow (mm), median (IQR)	3.1 (1.9, 4.9)	0.88 (0.54, 1.75)	<0.001
Πάχος Breslow, mm			
≤1.0	8 (4.8)	585 (56.6)	
1.01-2.0	38 (22.8)	247 (23.9)	
2.01-4.0	65 (38.9)	140 (13.5)	<0.001
>4	56 (33.5)	62 (6.0)	
Δεν αναφέρεται	4	9	
Εμφάνιση μελανώματος			
<i>De novo</i>	86 (56.2)	299 (30.4)	
Επι επίκτητου σπίλου	53 (34.6)	583 (59.3)	
Επί συγγενούς σπίλου	14 (9.2)	101 (10.3)	<0.001
Δεν αναφέρεται	18	60	
Ανίχνευση από			
Ασθενή	106 (69.3)	589 (58.2)	
Συγγενή	29 (19.0)	215 (21.3)	
Ιατρό	7 (4.6)	50 (4.9)	
Δερματολόγο	10 (6.5)	156 (15.4)	0.021
Άλλο	1 (0.6)	2 (0.2)	
Δεν αναφέρεται	18	31	
Μέγιστη διάμετρος (cm), median (IQR)	1.5 (1.0, 2.2)	1.3 (0.9, 2.0)	0.123
Εξέλκωση (ιστολογικά)			
Απουσία	63 (38.6)	729 (73.3)	
Παρουσία	100 (61.4)	266 (26.7)	0.001
Δεν αναφέρεται	8	48	
Υποστρόφη (ιστολογικά)			
Απουσία	115 (81.0)	647 (68.8)	
Παρουσία	27 (19.0)	293 (31.2)	0.003
Δεν αναφέρεται	29	103	
Μιτώσεις (ιστολογικά)			
Απουσία	5 (3.1)	191 (19.4)	
Παρουσία	158 (96.9)	795 (80.6)	<0.001
Δεν αναφέρεται	8	57	
Περινευριδιακή διήθηση (ιστολογικά)			
Απουσία	92 (86.8)	658 (95.1)	
Παρουσία	14 (13.2)	34 (4.9)	0.001
Δεν αναφέρεται	65	351	
Αγγειακή διήθηση (ιστολογικά)			
Απουσία	101 (66.5)	793 (82.8)	
Παρουσία	51 (33.5)	165 (17.2)	<0.001
Δεν αναφέρεται	19	85	

NM: Οζώδες μελάνωμα, SSM: Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα, εκτίμηση p-value με εφαρμογή δοκιμασίας χ^2 (^a) και μη- παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Whitney (^b)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των οζωδών και επιφανειακώς επεκτεινόμενων μελανωμάτων βάσει του πάχους όγκου κατά Breslow

	≤2.0mm (n=878)		>2.0mm (n=323)	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Φύλο				
Γυναίκες	Reference		Reference	
Άνδρες	1.42 (0.65, 3.11)	0.377	1.54 (0.84, 2.82)	0.162
Ηλικία κατά τη διάγνωση, έτη	0.99 (0.97, 1.02)	0.695	1.01 (0.99, 1.03)	0.199
Ανατομική εντόπιση				
Κάτω άκρα	Reference		Reference	
Κεφαλή και τράχηλος	12.95 (1.39, 120.13)	0.024	1.76 (0.74, 4.18)	0.097
Κορμός	8.74 (1.12, 67.92)	0.038	0.92 (0.43, 1.96)	0.943
Άνω άκρα	9.52 (1.16, 78.17)	0.036	1.82 (0.68, 4.92)	0.203
Εμφάνιση μελανώματος				
De novo	Reference		Reference	
Επι επίκτητου σπίλου	0.69 (0.30, 1.57)	0.373	0.24 (0.13, 0.44)	<0.001
Επί συγγενούς σπίλου	0.78 (0.20, 3.08)	0.727	0.33 (0.13, 0.81)	0.016
Εξέλκωση (ιστολογικά)				
Απουσία	Reference		Reference	
Παρουσία	2.59 (1.16, 5.80)	0.020	1.28 (0.70, 2.34)	0.430
Υποστροφή (ιστολογικά)				
Απουσία	Reference		Reference	
Παρουσία	0.86 (0.36, 2.01)	0.721	0.35 (0.17, 0.74)	0.006
Μιτώσεις (ιστολογικά)				
Απουσία	Reference		-	-
Παρουσία	2.53 (0.73, 8.74)	0.141		

^a πολυπαραγοντική ανάλυση λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μεταβλητές του πίνακα. 95% CI: 95% διάστημα εμπιστοσύνης

Όσον αφορά τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, τα άτομα με ανοιχτό καστανό χρώμα ματιών φάνηκε να έχουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης μελανώματος οζώδους τύπου συγκριτικά με τα άτομα με μαύρο χρώμα ματιών (OR:1.67, 95% CI: 1.05, 2.66), ενώ εκείνα που χαρακτηρίζονταν από ανοιχτόχρωμο τύπο δέρματος είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης οζώδους μελανώματος σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν σκούρο χρώμα δέρματος (OR:0.42, 95% CI: 0.18, 0.97), μετά τον έλεγχο για όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες υπό μελέτη. Οι ασθενείς με υψηλό μορφωτικό επίπεδο βρέθηκε να έχουν μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης οζώδους μελανώματος σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλό (OR:0.65, 95%CI: 0.43,0.98, data not shown). Ωστόσο οι διαφορές δε βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικές στο μοντέλο πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, που έλαβε υπόψη όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν δεδομένα ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μελάνωμα οζώδους και επιφανειακώς επεκτεινόμενου με σκοπό τη σύγκριση κλινικών και ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών των μελανωμάτων αυτών καθώς και τη ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη οζώδους μελανώματος.

Από την ανάλυση του δείγματος της μελέτης, τα οζώδη μελανώματα βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο πάχος Breslow συγκριτικά με τα επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελανώματα (3.1 mm έναντι 0.88 mm, αντίστοιχα), εύρημα που συμφωνεί και με άλλες δημοσιευμένες μελέτες της βιβλιογραφίας (Chamberlain AJ 2002, Demierre MF 2005, Mar V 2013, Smithson SL 2015, Dessinioti C 2019). Επιπλέον, σε συμφωνία και με τα ευρήματα πρόσφατης διεθνούς πολυκεντρικής μελέτης (Dessinioti C 2019),



ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (OR)^a και 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (95% CI) για την ανάπτυξη μελανώματος οζώδους τύπου συγκριτικά με μελανώματος επιφανειακώς επεκτεινόμενου τύπου βάσει δημογραφικών και ατομικών χαρακτηριστικών (n=1214)

	Odds Ratio (OR)	95% CI Lower	95% CI Higher	p-value
Φύλο				
Γυναίκες	Reference			
Άνδρες	1.56	1.06	2.30	0.024
Ηλικία κατά τη διάγνωση	1.02	1.01	1.03	0.002
Επίπεδο εκπαίδευσης				
Χαμηλό	Reference			
Μέτριο	1.04	0.64	1.69	0.876
Υψηλό	0.87	0.55	1.39	0.564
Χρώμα ματιών				
Σκούρο καστανό/Μαύρο	Reference			
Πρασινό/μπλε	1.25	0.77	2.04	0.363
Ανοικτό καστανό	1.67	1.05	2.66	0.030
Χρώμα δέρματος				
Σκούρο	Reference			
Λευκό	0.42	0.18	0.97	0.042
Ανοικτό καστανό	0.41	0.18	0.94	0.035
Έκθεση στον ήλιο για επαγγελματικούς λόγους				
Όχι	Reference			
Ναι	1.67	1.13	2.50	0.011

^aπολυπαραγοντική ανάλυση λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μεταβλητές του πίνακα

διαπιστώθηκε ότι τα μικρού πάχους μελανώματα ($\leq 2\text{mm}$ πάχος Breslow) του οζώδους τύπου σε σύγκριση με τα μικρού πάχους επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελανώματα ήταν περισσότερο πιθανό να εμφανίζουν εξέλκωση σε ιστολογικό επίπεδο. Ομοίως, αναφορικά με τα μελανώματα αυξημένου πάχους ($>2\text{mm}$ πάχος Breslow), ο οζώδης τύπος συγκριτικά με τον επιφανειακώς επεκτεινόμενο τύπο συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με απουσία υποστροφής σε ιστολογικό επίπεδο και απουσία προϋπάρχοντος σπίλου σε σύγκριση με την ανάπτυξη του όγκου *de novo*. Σύμφωνα και με ευρήματα άλλων δημοσιευμένων μελετών, η ανάπτυξη μελανώματος *de novo* έχει συσχετισθεί με τον οζώδη ιστολογικό τύπο ενώ η ανάπτυξη μελανώματος επί προϋπάρχοντος σπίλου με τον επιφανειακώς επεκτεινόμενο τύπο μελανώματος (Cymerman R 2016, Pan Y 2017, Martin-Gorgojo A 2018).

Αναφορικά με τους παράγοντες ανάπτυξης οζώδους μελανώματος, από την ανάλυση του δείγματος υπό μελέτη, η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση, το αρρεν φύλο και το ιστορικό έκθεσης στον ήλιο για επαγγελματικούς λόγους φάνηκε να αυξάνουν τον κίν-

δυνο, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, είναι γνωστό πως η ηλικία κατά τη διάγνωση καθώς και το φύλο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την ανάπτυξη οζώδους μελανώματος (Chamberlain A 2002, Geller A 2009, Bay C 2015). Εκτός από το χρώμα των οφθαλμών και τον τύπο δέρματος, κανένα άλλο φαινοτυπικό (χρώμα μαλλιών, φωτότυπος κατά Fitzpatrick) ή κλινικό χαρακτηριστικό (παρουσία μεγάλου αριθμού κλινικά καλοήθων μελανοκυτταρικών σπύλων συγκριτικά με μικρό αριθμό, παρουσία δυσπλαστικών σπύλων), καθώς ούτε το ιστορικό εγκαυμάτων, δε φάνηκε να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης οζώδους μελανώματος, ευρήματα που διαπιστώθηκαν επίσης και σε μετα-ανάλυση 36 δημοσιευμένων μελετών για τη συσχέτιση της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών με τον κίνδυνο ανάπτυξης δερματικού μελανώματος ανά ιστολογικό τύπο ή ανατομικής θέσης του μελανώματος (Caini S 2009). Τέλος, το εύρημα ότι σε σύγκριση με τα αυξημένου πάχους επιφανειακώς επεκτεινόμενα μελανώματα, τα οζώδη

μελανώματα αυξημένου πάχους βρέθηκε περισσότερο πιθανό να εντοπίζονται στην κεφαλή και τον τράχηλο φαίνεται πως επιβεβαιώνεται κι από άλλες δημοσιευμένες μελέτες (Whiteman D 2011, Dessinioti C 2019).

Συμπερασματικά, η ταυτοποίηση παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη επιθετικών τύπων μελανώματος όπως το μελάνωμα οξώδους τύπου είναι σημαντική για τη διαμόρφωση και ενίσχυση αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης με σκοπό την έγκαιρη

διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση του μελανώματος. Η διαρκής επιδημιολογική καταγραφή και η παρατήρηση διαχρονικώς των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας που σχετίζονται με το οξώδες μελάνωμα καθώς και τον πιο συχνό τύπο του επιφανειακώς επεκτεινόμενου μελανώματος μέσω της διεξαγωγής μελετών σε έγκυρες βάσεις δεδομένων αποτελεί σημαντική αρωγή στην αντιμετώπιση και και βελτίωση της πρόγνωσης του δερματικού μελανώματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bay, C., Kejs, A. M., Storm, H. H., & Engholm, G. (2015). Incidence and survival in patients with cutaneous melanoma by morphology, anatomical site and TNM stage: a Danish Population-based Register Study 1989-2011. *Cancer epidemiology*, 39(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.10.010>
- Caini, S., Gandini, S., Sera, F., Raimondi, S., Fargnoli, M. C., Bonioli, M., & Armstrong, B. K. (2009). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 45(17), 3054–3063. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.05.009>
- Chamberlain, A. J., Fritschi, L., Giles, G. G., Dowling, J. P., & Kelly, J. W. (2002). Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Archives of dermatology*, 138(5), 609–614. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.5.609>
- Cymerman, R. M., Shao, Y., Wang, K., Zhang, Y., Murzaku, E. C., Penn, L. A., Osman, I., & Polsky, D. (2016). De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(10), djw121. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw121>
- Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):745-750. doi:10.1001/archderm.141.6.745
- Dessinioti C, Dimou N, Geller AC, et al. Distinct Clinicopathological and Prognostic Features of Thin Nodular Primary Melanomas: An International Study from 17 Centers. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(12):1314-1322. doi:10.1093/jnci/djz034
- Geller, A. C., Elwood, M., Swetter, S. M., Brooks, D. R., Aitken, J., Youl, P. H., Demierre, M. F., & Baade, P. D. (2009). Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-based cancer registry in Queensland Australia. *Cancer*, 115(6), 1318–1327. <https://doi.org/10.1002/cncr.24162>
- Forsea AM. Cancer registries in Europe-going forward is the only option. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:641. Published 2016 May 12. doi:10.3332/ecancer.2016.641
- Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1462-1467. doi:10.1200/JCO.2011.38.8561
- Green AC, Viros A, Hughes MCB, et al. Nodular Melanoma: A Histopathologic Entity?. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):460-462. doi:10.2340/00015555-2855
- Greenwald HS, Friedman EB, Osman I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. *Melanoma Res*. 2012;22(1):1-8. doi:10.1097/CMR.0b013e32834e6aa0
- Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):568-575. doi:10.1016/j.jaad.2012.09.047
- Martin-Gorgojo, A., Requena, C., Garcia-Casado, Z., Traves, V., Kumar, R., & Nagore, E. (2018). Dysplastic vs. Common Naevus-associated vs. De novo Melanomas: An Observational Retrospective Study of 1,021 Patients. *Acta dermato-venereologica*, 98(6), 556–562. <https://doi.org/10.2340/00015555-2908>
- Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):11-19. doi:10.1111/bjd.12492
- Pan, Y., Adler, N. R., Wolfe, R., McLean, C. A., & Kelly, J. W. (2017). Nodular melanoma is less likely than superficial spreading melanoma to be histologically associated with a naevus. *The Medical journal of Australia*, 207(8), 333–338. <https://doi.org/10.5694/mja17.00232>
- Shaikh WR, Xiong M, Weinstock MA. The contribution of nodular subtype to melanoma mortality in the United States, 1978 to 2007. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):30-36. doi:10.1001/archdermatol.2011.264
- Whiteman, D. C., Pavan, W. J., & Bastian, B. C. (2011). 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*, 24(5), 879–897. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x>
- Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1161-1171. doi:10.1016/j.jid.2016.01.035

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Αικατερίνη Νιφόρου

Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, ΕΚΓΠΑ Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός
email: aniforo@med.uoa.gr