



## Παρουσίαση περιστατικού: 2 μη συσχετιζόμενα μελάνωμα σε έδαφος δυσπλαστικών σπίλων στον ίδιο ασθενή

Γεώργιος Σαρρής<sup>1</sup>, Ανδριανή Τσιάκου<sup>1</sup>, Θεοδώρα Δούβαλη<sup>1</sup>, Γεώργιος Μητράκος<sup>2</sup>, Βασιλική Χασάπη<sup>1</sup>, Αλέξανδρος Στρατηγός<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Ανδρέας Συγγρός"

<sup>2</sup>Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Ιδιώτης Ιατρός, Άργος, Ελλάδα

## Non-interrelated twins: case report of 2 dysplastic-nevus associated melanomas on the same patient

Georgios Sarris<sup>1</sup>, Andriani Tsiakou<sup>1</sup>, Theodora Douvali<sup>1</sup>, Georgios Mitrakos<sup>2</sup>, Vasiliki Chasapi<sup>1</sup>, Alexandros Stratigos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Dermatology – Venereology, NKUA – Andreas Syggros Hospital

<sup>2</sup>Dermatologist – Venereologist, Private Practice, Argos, Greece

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μελάνωμα είναι ένα κακόηθες νεόπλασμα μελανοκυτταρικής προέλευσης και επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς που ευθύνεται για την μεγάλη πλειοψηφία των θανάτων που σχετίζονται παγκόσμια με τους δερματικούς καρκίνους. Στην παρουσίαση περιστατικού που ακολουθεί περιγράφονται κλινικά, δερματοσκοπικά και ιστοπαθολογικά δύο μελάνωμα αναπτυσσόμενα επί δυσπλαστικών σπίλων που διαγνώστηκαν ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή, χωρίς παθογενετική συσχέτιση μεταξύ τους. Η συνύπαρξή τους αυτή καθαυτή σε συνδυασμό με τις σημαντικές διαφορές στη βιολογική τους εξέλιξη αποτελεί διαγνωστική σύμπτωση ιδιαίτερης σπανιότητας.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Μελάνωμα επί σπίλου, δυσπλαστικός σπίλος, οζώδες μελάνωμα, επιφανειακά επεκτεινόμενο μελάνωμα

### ABSTRACT

Melanoma is a malignant proliferation of melanocytic origin and aggressive biological behaviour that is associated with the great majority of skin cancer mortality globally. The following case report describes clinically, dermoscopically and histopathologically two dysplastic-nevus associated melanomas that were simultaneously diagnosed on the same patient with no pathogenetic interrelation between them. This simultaneous diagnosis, combined with the striking differences in the respective biological evolution of the two tumours, constitutes a coincidence of remarkable rarity.

**KEYWORDS:** Nevus associated melanoma, dysplastic nevus, nodular melanoma, superficially spreading melanoma



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μελάνωμα είναι μια κακοήθης νεοπλασία που προέρχεται από τα μελανοκύτταρα και αναπτύσσεται κυρίως σε δερματικούς ιστούς. Το κακοήθες μελάνωμα (KM) ευθύνεται για το 90% των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνους του δέρματος<sup>1</sup>. Σε έντονα ηλιοεκτεθειμένους πληθυσμούς ανοιχτόχρωμου δέρματος η επίπτωση του KM αυξάνεται συνεχώς και η τάση αυτή προβλέπεται να συνεχιστεί κατά τις επόμενες δεκαετίες<sup>2</sup>. Εξωδερματικά, το KM μπορεί να εμφανιστεί στους οφθαλμικούς ιστούς, στις μήνιγγες, στους βλεννογόνους, στους πνεύμονες και στον γαστρεντερικό σωλήνα<sup>1,3</sup>.

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μελανώματος διακρίνονται σε φαινοτυπικούς, γενετικούς και εξωγενείς. Ο κύριος φαινοτυπικός παράγοντας είναι οι επιρρεπείς σε ηλιακά εγκαύματα δερματικοί φωτότυποι (I και II), ενώ μεταξύ των εξωγενών παραγόντων η υπεριώδης ακτινοβολία και η διαλείπουσα ηλιοέκθεση ενοχοποιούνται συχνότερα<sup>4</sup>. Ως προς το γενετικό υπόβαθρο, οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις στον υποδοχέα 1 της μελανοκορτίνης (melanocortin-1 receptor, MC1R) θεωρούνται σημαντικότερες. Ο υψηλός αριθμός κοινών ή δυσπλαστικών σπίλων και η ύπαρξη ευμεγεθών ή γιγάντιων συγγενών σπίλων θεωρούνται φαινοτυπικοί παράγοντες με γενετικό υπόβαθρο<sup>5,6</sup>.

Το μελάνωμα κατατάσσεται ως *in situ* KM όταν παραμένει εξ ολοκλήρου στην επιδερμίδα, ενώ τα νεοπλάσματα που επεκτείνονται στο χόριο χαρακτηρίζονται ως διηθητικά. Κλινικά και ιστοπαθολογικά, τα διηθητικά KM διακρίνονται σε επιφανειακά επεκτεινόμενα (superficially spreading melanoma, SSM), οζώδη (nodular melanoma, NM), εκ κακοήθους φακής (lentigo maligna melanoma, LMM) και φακοειδή μελανώματα των άκρων (acral lentiginous melanoma, ALM)<sup>7,8</sup>.

Στο 70% των περιπτώσεων το KM αναπτύσσεται *de novo*. Στο υπόλοιπο 30% το KM αναδύεται σε έδαφος προϋπάρχοντα συγγενούς ή επίκτητου σπίλου, δυσπλαστικού ή μη<sup>9</sup>. Παρ' όλα αυτά, η συχνότητα κακοήθους εξαλλαγής ενός μεμονωμένου σπίλου κυμαίνεται μεταξύ μόλις 0,00005% και 0,003% καθ' έτος<sup>10</sup>.

Συγκριτικά με τα *de novo* KM, μελανώματα επί σπίλων (nevus-associated melanomas, NAMs) τείνουν να εμφανίζονται σε νεότερους ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό σπίλων, συχνότερα στον κορμό, με μικρότερο πάχος κατά Breslow και με μεγαλύτερα ποσοστά υποτροφής και οριζόντιου προτύπου ανάπτυξης<sup>11</sup>.

Στην περιγραφή περιστατικού που ακολουθεί, εξετάζονται δύο μη συσχετιζόμενα NAMs με σημαντικές

διαφορές στους κλινικούς, δερματοσκοπικούς και ιστολογικούς χαρακτήρες και την εξέλιξή τους. Οι συσχετισμοί με τα βιβλιογραφικά αναμενόμενα ευρήματα, και ενίοτε η απουσία τους, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 83 ετών, Καυκάσιος, προσήλθε στην κλινική μας με δύο ύποπτες μελανοκυτταρικές βλάβες με εντόπιση στο ινιακό τριχωτό της κεφαλής και στη μεσότητα της ράχης. Η ινιακή βλάβη (Εικόνα 1) είχε διαστάσεις 2,2εκ X 1,5εκ και η ραχιαία βλάβη (Εικόνα 2) 1,2εκ X 1,2εκ στον οριζόντιο άξονα.

Κλινικά, η ινιακή βλάβη παρουσίαζε ακανόνιστα όρια και μελάγχρωση, ασύμμετρες περιοχές υποστροφής και καφεοειδείς άμορφες περιοχές κεντρικά και περιφερικά, καθώς και ένα έκκεντρο άμορφο οζίδιο γκριζοκύανης απόχρωσης, με διαστάσεις 0,8εκ X 0,6εκ οριζόντια και επηρμένο κατά 0,2εκ. Κατά τη διατομή του, το οζίδιο ήταν συμπαγές, ελαστικό και ομοιόμορφης χροιάς. Ιστολογικά, η ινιακή βλάβη παρουσίαζε χαρακτηριστικά *in situ* επιφανειακά επεκτεινόμενου μελανώματος επί δυσπλαστικού σπίλου και οζώδους, κάθετα επεκτεινόμενου μελανώματος. Οι αντίστοιχοι στα παραπάνω ιστολογικά ευρήματα κλινικοί χαρακτήρες ήταν οι υποστραφείσες περιοχές και το έκκεντρο οζίδιο. Η μιτωτική δραστηριότητα ήταν εκσεσημασμένη στο διηθητικό τμήμα της βλάβης (6 μιτώσεις/χιλ<sup>2</sup>). Η επιδερμίδα ήταν διηθημένη στον επιφανειακά επεκτεινόμενο τομέα του νεοπλάσματος. Ο όγκος σταδιοποιήθηκε ως IV κατά Clark και Mihm, με πάχος 3χιλ κατά Breslow. Τα χειρουργικά όρια ήταν ελεύθερα ατυπίας ή κακοήθειας.

Η ραχιαία βλάβη ήταν καρδιόσχημη και παρουσίαζε μερική μελάγχρωση μαύρης, καφεοειδούς, κυανής και γκριζας χροιάς κυρίως περιφερικά, όρια με ακανόνιστο και κατά τόπους εξαλειφθέν περίγραμμα, καθώς και σφαιροειδείς λευκόφαιες περιοχές υποστροφής κεντρικά. Δερματοσκοπικά, πρότυπα ενδεικτικά μελανώματος όπως λευκοκύανο πέπλο, αποχρωματισμός δίκην ουλής, άτυπο δίκτυο, ακανόνιστες κηλίδες, εμφανίζονταν κυρίως περιμετρικά. Ιστολογικά, η βλάβη εμφάνιζε σχεδόν πλήρη υποστροφή. Περιφερικά βρέθηκε υπόλειμμα ήπια έως μέτρια άτυπου μικτού σπίλου. Η υπερκείμενη επιδερμίδα παρουσίαζε ακανθοκυτταρική ατροφία και υπερπλαστικά, κατά τόπους συρρέοντα μελανοκύτταρα με σοβαρό βαθμό ατυπίας, ομοιογενώς κατανεμημένα στην βασική στοιβάδα και με μικρό βαθμό παζεοειδούς εξάπλωσης εντός της επιδερμίδας. Παρατηρήθηκε επίσης



**ΕΙΚΟΝΑ 1** | Κλινικά χαρακτηριστικά ινιακής μελανοκυτταρικής βλάβης. Έκκεντρο οζώδες μελάνωμα περιβαλλόμενο από επιφανειακά επεκτεινόμενο μελάνωμα σε έδαφος δυσπλαστικού σπίλου.



**ΕΙΚΟΝΑ 2** | Κλινικά χαρακτηριστικά ραχιαίας μελανοκυτταρικής βλάβης. In situ KM και υπόλειμμα δυσπλαστικού σπίλου.

μετανάστευση άτυπων μελανοκυττάρων σε γειτονικά εξαρτήματα.

Υποεπιδερμικά, στο θηλώδες χόριο παρατηρήθηκε διάταξη και ίνωση, νεοαγγείωση και διάσπαρτα μελανοφάγα ιστοκύτταρα, εν μέρει περιβαλλόμενα από μικρά λεμφοκύτταρα. Στο περιβλαβικό δέρμα, το χόριο παρουσίαζε βασεοφιλική εκφύλιση. Στα όρια χειρουργικής εκτομής δεν βρέθηκαν στοιχεία υποτροφής ή δυσπλασίας.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρ' ότι και οι δύο όγκοι προέκυψαν από δυσπλαστικούς σπίλους με πανομοιότυπο γενετικό υπόβαθρο και θεωρητικά ακολούθησαν κοινή παθογενετική τροχιά<sup>7</sup>, το αποκλίνον κλινικό, δερματοσκοπικό και ιστοπαθολογικό αποτέλεσμα των αντίστοιχων εξελίξεών τους δείχνει ότι η σειρά των γεγονότων που διαμορφώνουν ένα μεμονωμένο KM και ο ρυθμός με τον οποίο εκτυλίσσονται οι αλλαγές της βιολογικής του συμπεριφοράς δεν αποτελούν επί του παρόντος προβλέψιμα μεγέθη.

Παρ' όλα αυτά, η τάση των NAMs να υποστρέφουν και να εξαπλώνονται επιφανειακά επαληθεύτηκε και στις δύο περιγραφείσες βλάβες, με την εξαίρεση του έκκεντρου οζιδίου στην ινιακή βλάβη του τριχωτού. Δερματοσκοπικά, τα NAMs επί επίκτητων σπύλων συσχετίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι τα de novo KM με καφεοειδείς άμορφες περιοχές, λαμπυρίζουσες λευκές γραμμώσεις, σφαιρίδια, αρνητικό δίκτυο και υποστροφή και κατά κανόνα αναπτύσσονται γειτονικά στον πρόδρομο σπίλο και εμφανίζουν υπομελαγχρωματικές περιοχές χωρίς πρότυπα, όπως το ραχιαίο KM που περιγράφηκε προηγουμένως και σε αντίθεση με τα NAMs επί συγγενών σπύλων τα οποία έχουν την τάση να αναδύονται εντός ή υπερκείμενα στον προϋπάρχοντα σπίλο<sup>12,13,14</sup>.

Σε αντιδιαστολή με τα διαδοχικά εμφανιζόμενα μελανοκυτταρικά νεοπλάσματα, τα σύγχρονα εμφανιζόμενα πρωτοπαθή μελάνωματα δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί. Το ποσοστό των ταυτόχρονα διαγνωσμένων μη συσχετιζόμενων KM στο σύνολο των KM είναι μικρό<sup>15</sup>. Με δεδομένο ότι τα de novo KM είναι υπερδιπλάσια των NAMs και ότι η πιθανότητα ενός μοναδι-



κού σπίλου να εξελιχθεί σε μελάνωμα είναι εξαιρετικά ισχνή, η ταυτόχρονη εντόπιση δύο μη συσχετιζόμενων παθογενετικά NAMs στον ίδιο ασθενή συνιστά γεγονός μοναδικής σπανιότητας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Εκφράζουμε την προσδοκία ότι μελλοντικές αναφορές

τέτοιων διαγνωστικών συμπτώσεων θα διαφωτίσουν περαιτέρω την αντίληψή μας σχετικά με τη συνολική βιολογική συμπεριφορά του κακοήθους μελανώματος, με τη βοήθεια της συσσωρευόμενης γνώσης των μοριακών μονοπατιών ενός επιθετικού όγκου που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ασθενών παγκόσμια.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022 Jul;170:236-255. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.008.
- Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816e27
- Hwang KB, Hwang KE, Jung JW, Oh SJ, Park MJ, Jeong YH et al. Primary Pulmonary Malignant Melanoma: An Unexpected Tumor. *Tuberc Respir Dis* 2015;78:272-275. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.272.
- Landi MT, Bishop DT, MacGregor S, Machiela MJ, Stratigos AJ, Ghiorzo P et al. Genome-wide association meta-analyses combining multiple risk phenotypes provide insights into the genetic architecture of cutaneous melanoma susceptibility. *Nat Genet*. 2020 May;52(5):494-504. doi: 10.1038/s41588-020-0611-8.
- Guida S, Puig S, Di Resta C, Sallustio F, Mangano E, Stabile G et al. Melanocortin-1 receptor (MC1R): a review for dermatologists. *Ital J Dermatol Venerol*. 2024 Jun;159(3):285-293. doi: 10.23736/S2784-8671.24.07839-3.
- Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987 Sep;17(3):459-68. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70230-8.
- Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Apr;144(4):500-522. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA.
- Kolla AM, Vitiello GA, Friedman EB, Sun J, Potdar A, Daou H et al. Acral Lentiginous Melanoma: A United States Multi-Center Substage Survival Analysis. *Cancer Control*. 2021 Jan-Dec;28. doi: 10.1177/10732748211053567.
- Dessinioti C, Befon A, Stratigos AJ. The Association of Nevus-Associated Melanoma with Common or Dysplastic Melanocytic Nevus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 30;15(3):856. doi: 10.3390/cancers15030856.
- Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol*. 2003 Mar;139(3):282-8. doi: 10.1001/archderm.139.3.282.
- Dessinioti C, Geller AC, Stratigos AJ. A review of nevus-associated melanoma: What is the evidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov;36(11):1927-1936. doi: 10.1111/jdv.18453.
- Reiter O, Kurtansky N, Nanda JK, Busam KJ, Scope A, Musthaq S et al. The differences in clinical and dermoscopic features between in situ and invasive nevus-associated melanomas and de novo melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):1111-1118. doi: 10.1111/jdv.17133.
- Alvarez Martinez D, Boehncke WH, Kaya G, Merat R. Recognition of early melanoma: a monocentric dermoscopy follow-up study comparing de novo melanoma with nevus-associated melanoma. *Int J Dermatol*. 2018 Jun;57(6):692-702. doi: 10.1111/ijd.13977.
- Stante M, Carli P, Massi D, de Giorgi V. Dermoscopic features of naevus-associated melanoma. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Sep;28(5):476-80. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01332.x.
- Kostaki M, Plaka M, Befon A, Dessinioti C, Kypraiou K, Chardalia V. Simultaneous melanomas in the setting of multiple primary melanomas. *Melanoma Res*. 2024 Apr 1;34(2):198-201. doi: 10.1097/CMR.0000000000000954.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Γεώργιος Σαρρής**

Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων,  
ΕΚΠΑ - Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός  
email: gjcsarris@yahoo.com