



# Κακότητες Μελάνωμα



Ιωάννης Η. Γκρινιάτσος  
Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ  
Α' Χειρ Κλινική ΛΑΙΚΟ Νοσοκομείο



Τα πρόδρομα **μελανοκύτταρα** προέρχονται από τη **νευρική ακρολοφία**.

Καθώς προχωρά η οργανογένεση κατά την ενδομήτρια ζωή, τα μελανοκύτταρα μεταναστεύουν και **εγκαθίστανται σε πολλές περιοχές του σώματος** όπως:  
δέρμα, μήνιγγες, βλεννογόνοι, ανώτερος οισοφάγος, οφθαλμός.

91%	δέρμα
5,5%	οφθαλμοί
1,5%	βλεννογόνοι
2%	άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας



# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ



Αποτελεί το 5% των νεοδιαγιγνωσκόμενων περιπτώσεων καρκίνου

Ευθύνεται για 1,5% των θανάτων από καρκίνο

Αποτελεί τον 6ο συχνότερο καρκίνο σε αμφότερα τα φύλα

1:50 άνδρες & γυναίκες θα εμφανίσουν μελάνωμα κατά τη διάρκεια του βίου τους

Αναλογία ανδρών/γυναικών = 2:1

Η υψηλότερη παγκοσμίως επίπτωση της νόσου παρατηρείται στην Αυστραλία

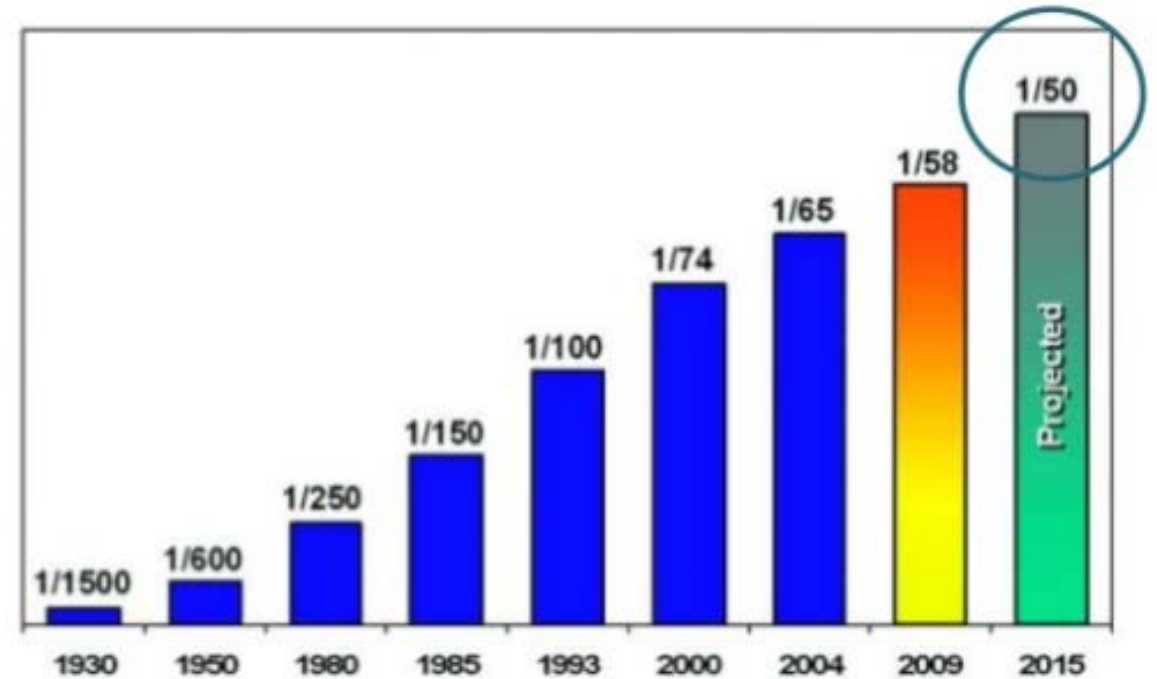
Στους άνδρες αναπτύσσεται κυρίως σε: ράχη, κεφαλή, τράχηλο

Στις γυναίκες αναπτύσσεται συνήθως σε: κάτω άκρα (κνήμες)



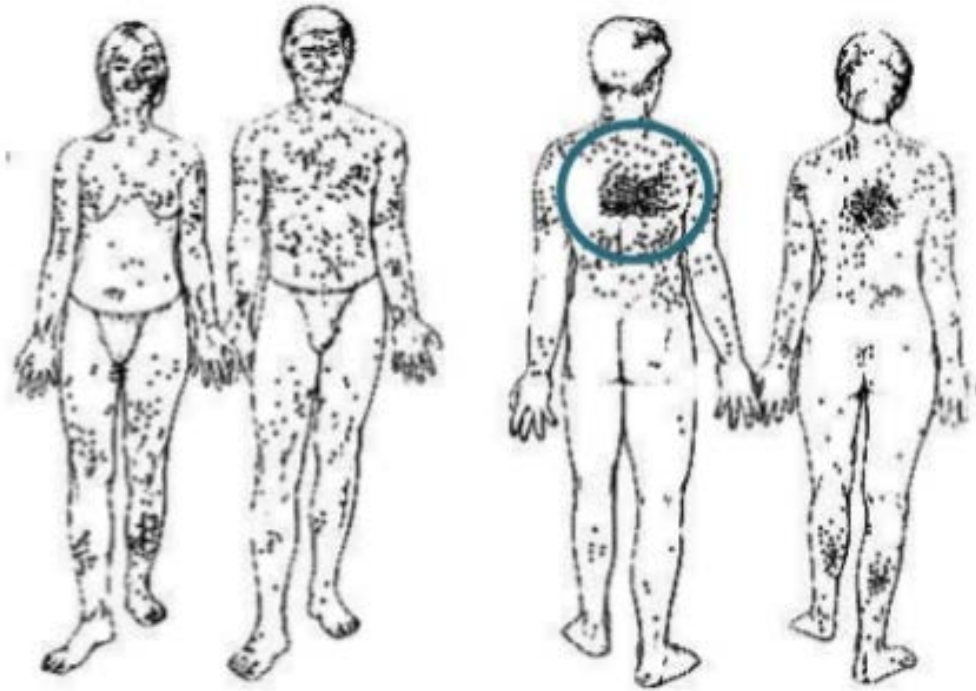
**Basal Cell : 2,800,000 (78%)**  
**Squamous: 700,000 (20%)**  
**Melanoma: 76,690 (2%)**

## Lifetime risk of an American developing invasive melanoma



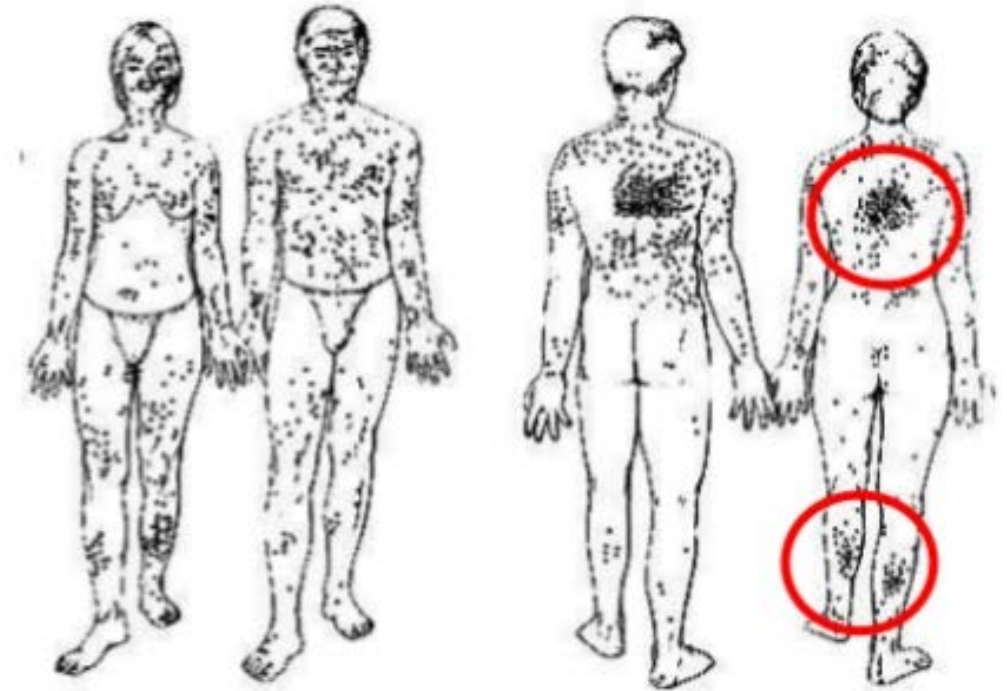


# Distribution of Skin Melanomas



**Men on their back**

# Distribution of Skin Melanomas



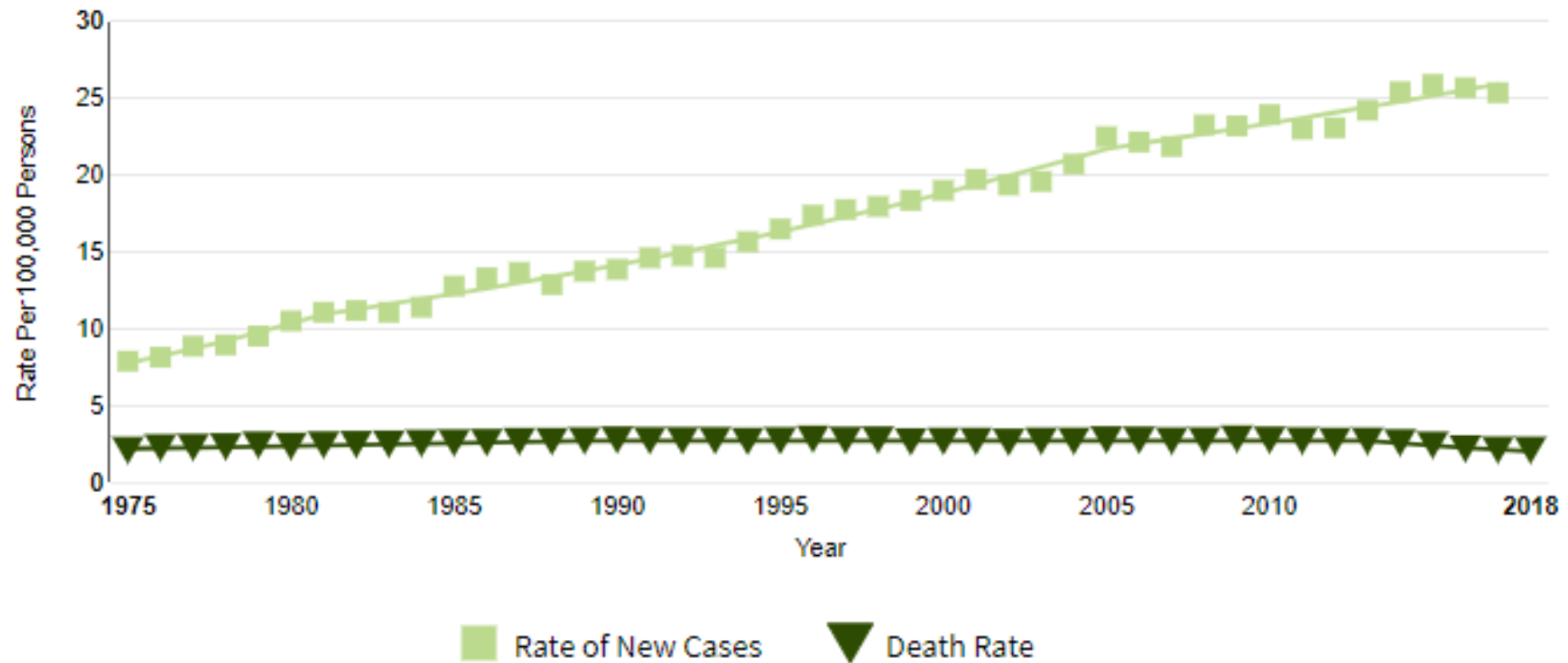
**Women on the back legs**



Estimated New Cases in 2020	100,350
% of All New Cancer Cases	5.6%
Estimated Deaths in 2020	6,850
% of All Cancer Deaths	1.1%

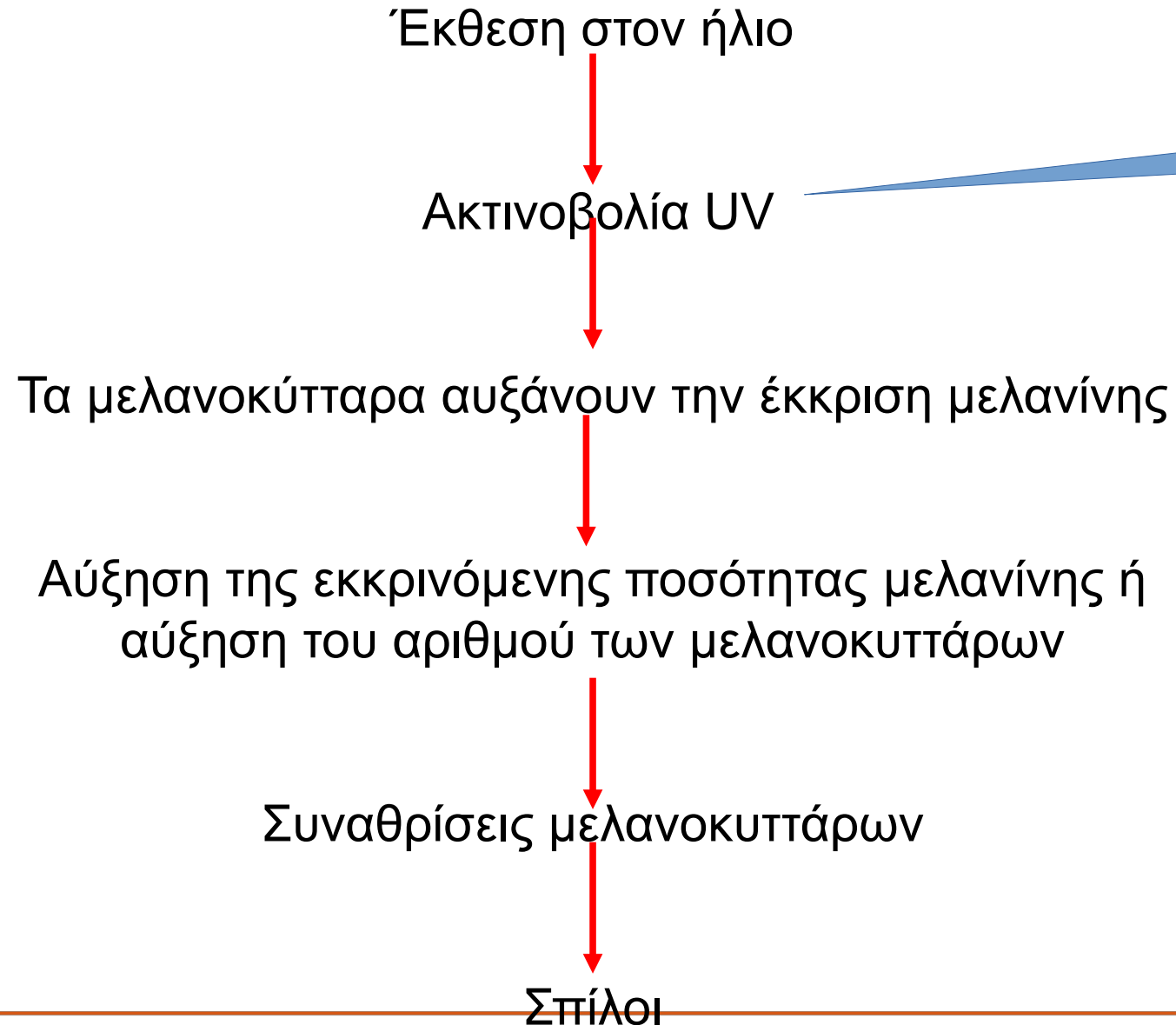


## New Cases, Deaths



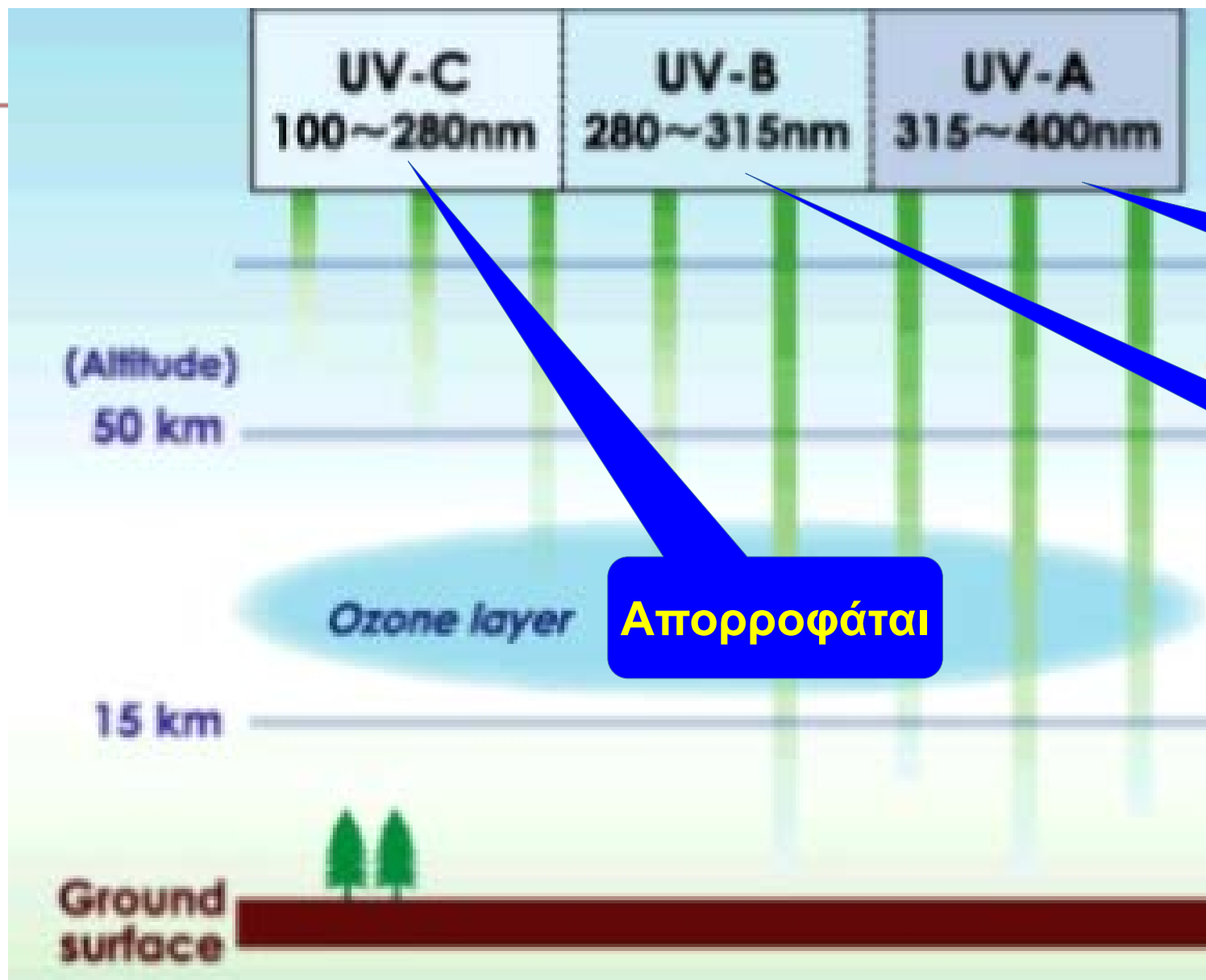


# ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



90%





**Απορροφάται**

**Χρόνιες δερματικές αλλοιώσεις**

**Ηλιακά εγκαύματα**



Ξανθό ή Κόκκινο χρώμα μαλλιών

Πράσινο ή Μπλέ χρώμα ματιών

Σύνδρομο δυσπλαστικών σπύλων

Πολλαπλοί δερματικοί σπίλοι (>100)

Ατομικό ιστορικό μελανώματος (*8πλάσια πιθανότητα ανάπτυξης και νέου*)

Οικογενειακό ιστορικό μελανώματος (*Κατά τον σωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα, 5%*)

Σοβαρά ηλιακά εγκαύματα

Χρόνιες δερματικές αλλοιώσεις

Ξηροδερμία

**Γενετική προδιάθεση**





Μεταλλάξεις στο CDKN2A ογκοκατασταλτικό γονίδιο

Μεταλλάξεις στην cyclin-dependent kinase 4

Μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη p53



# Extracellular Vesicles and Epigenetic Modifications Are Hallmarks of Melanoma Progression

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 52

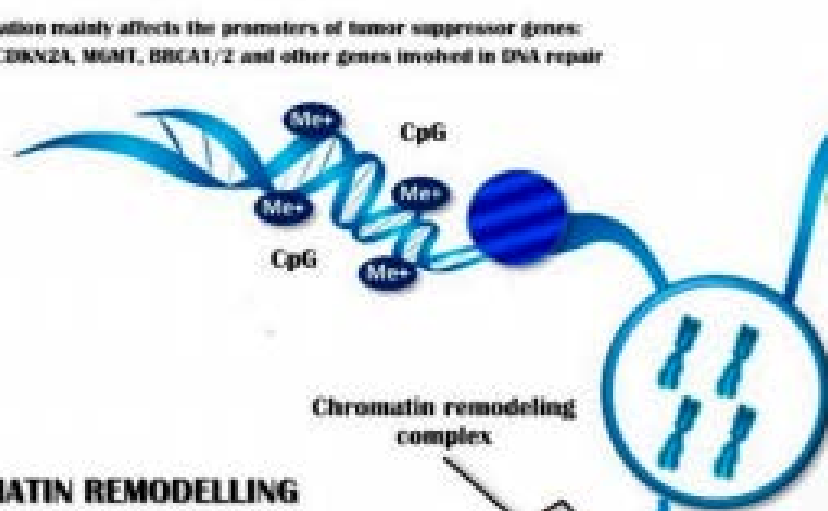


Francesco Mannavola <sup>1</sup>, Stella D'Oronzo <sup>1,2</sup>, Mauro Cives <sup>1</sup>, Luigia Stefania Stucci <sup>1</sup>,  
Girolamo Ranieri <sup>2</sup>, Franco Silvestris <sup>1</sup> and Marco Tucci <sup>1,2,\*</sup>

8-9%

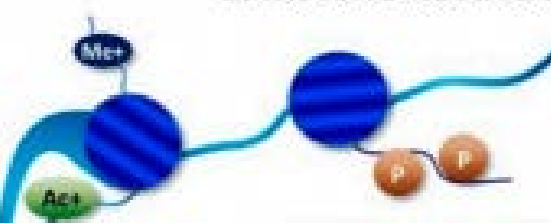
## 1. DNA METHYLATION

-DNA hypermethylation mainly affects the promoters of tumor suppressor genes:  
e.g. PTEN, RAR-β2, CDKN2A, MGMT, BRCA1/2 and other genes involved in DNA repair



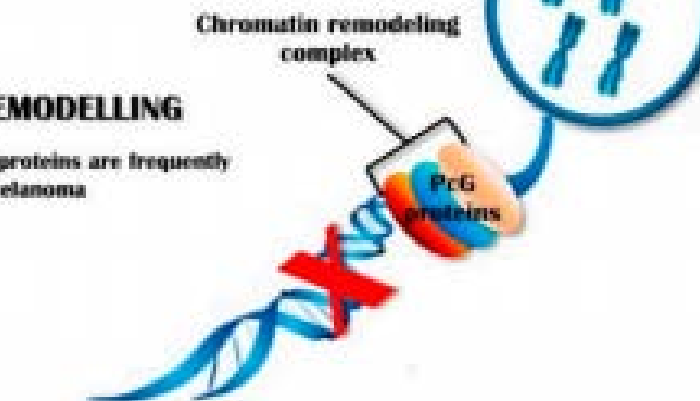
## 2. HISTONE MODIFICATIONS

-H3K27ac regulates MITF expression;  
-Histone hypoacetylation can down-regulate tumor suppressor genes (e.g. CDKN1A, P16<sup>INK4</sup>);  
-Histone methylation may contribute to melanocyte transformation into melanoma cells



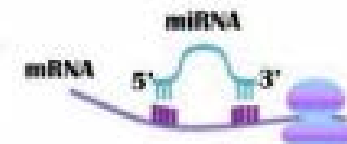
## 3. CHROMATIN REMODELLING

-EZH2, SWI/SNF and CAF1 PcG proteins are frequently deregulated in melanoma



## 4. NON CODING RNAs

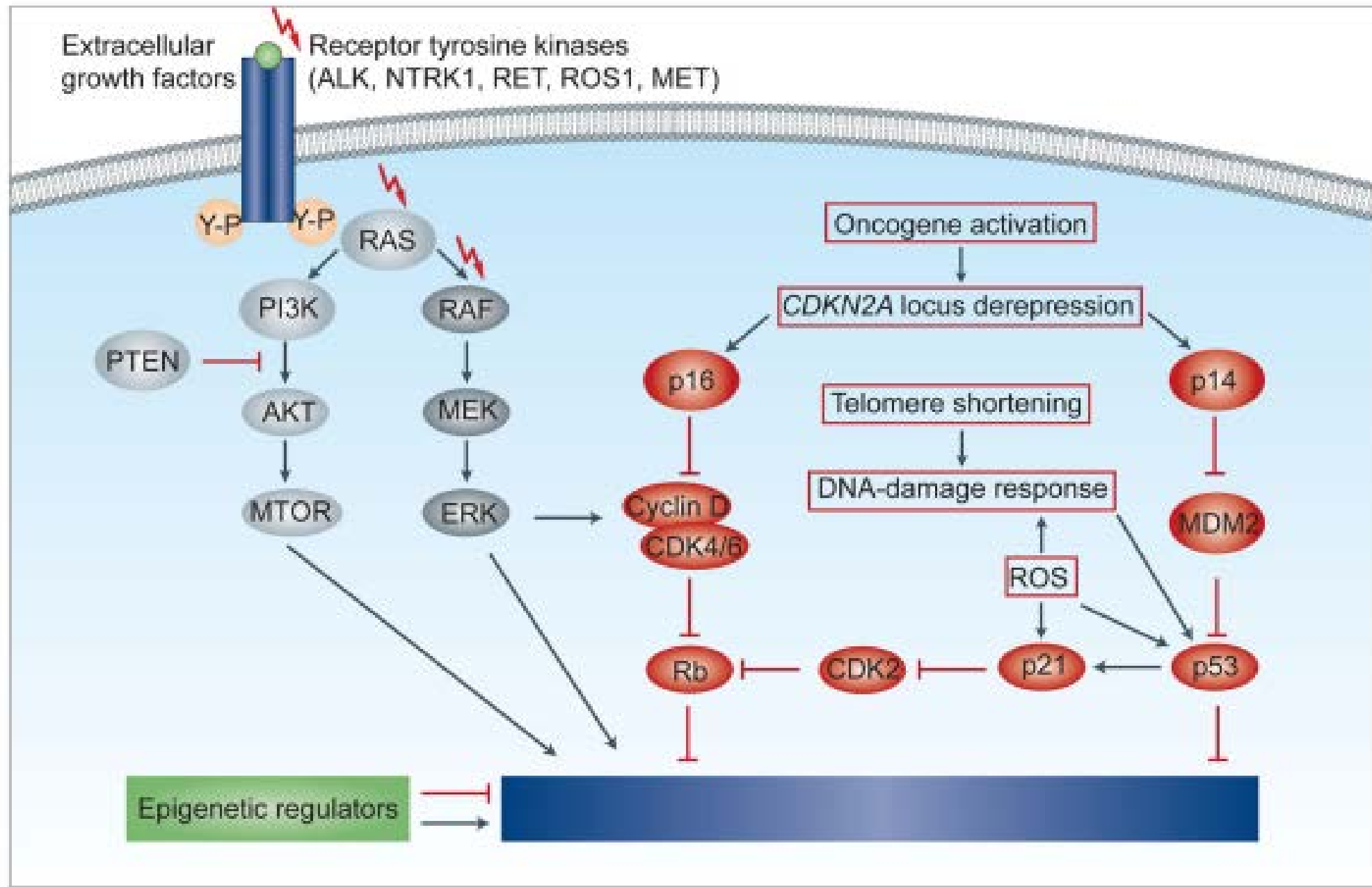
SMALL



LONG



-miR-9, miR-24-3p, miR-891a, miR-106a-5p, miR-20a-5p, miR-1908 and miR-214 have been involved in melanoma progression;  
-Among lncRNAs, SAMMSON, BANCR, HOTAIR and SPRY4-IT1 participate in melanomagenesis and metastasization



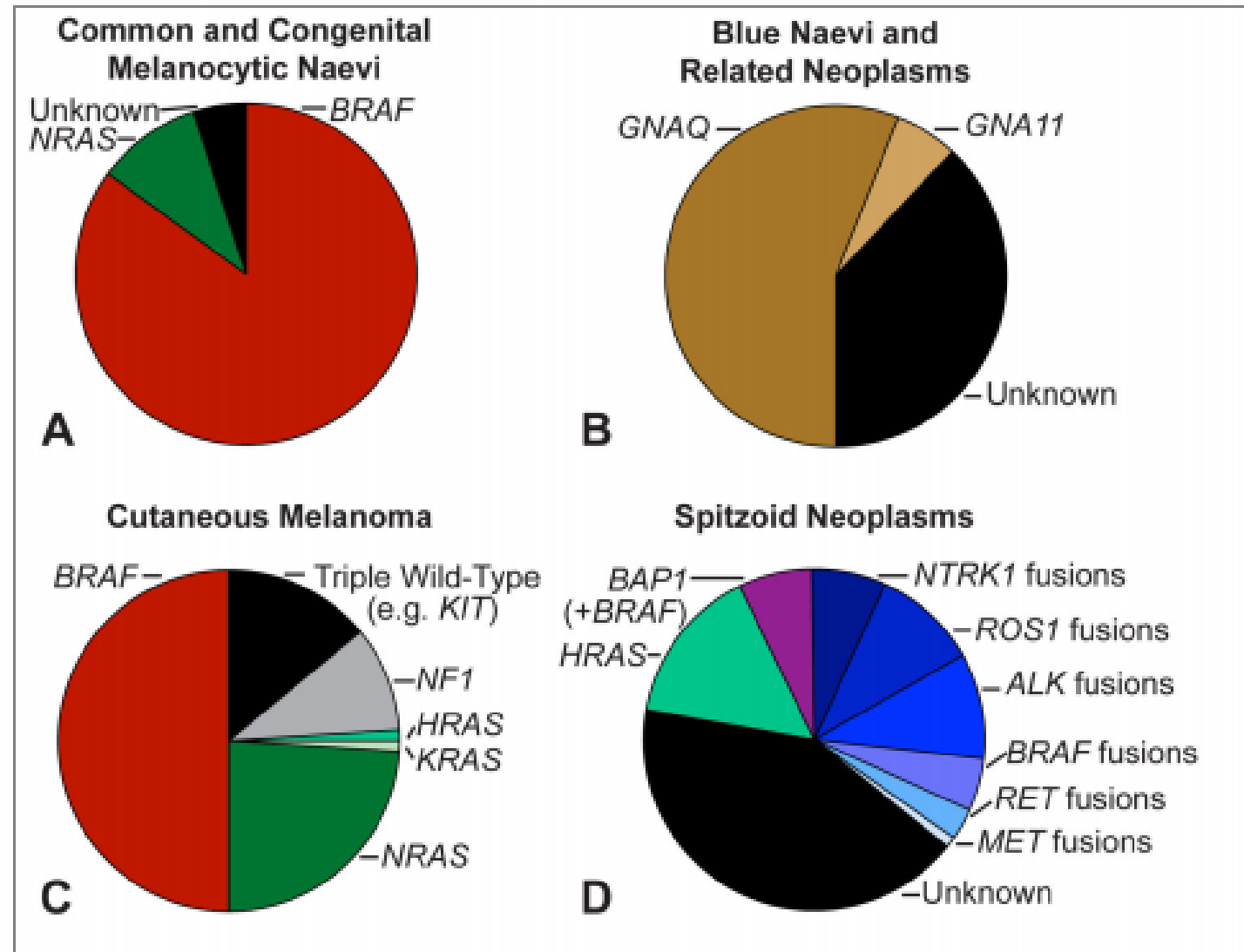


# Genomic aberrations in spitzoid tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy

Pathology. 2016 February ; 48(2): 113–131.

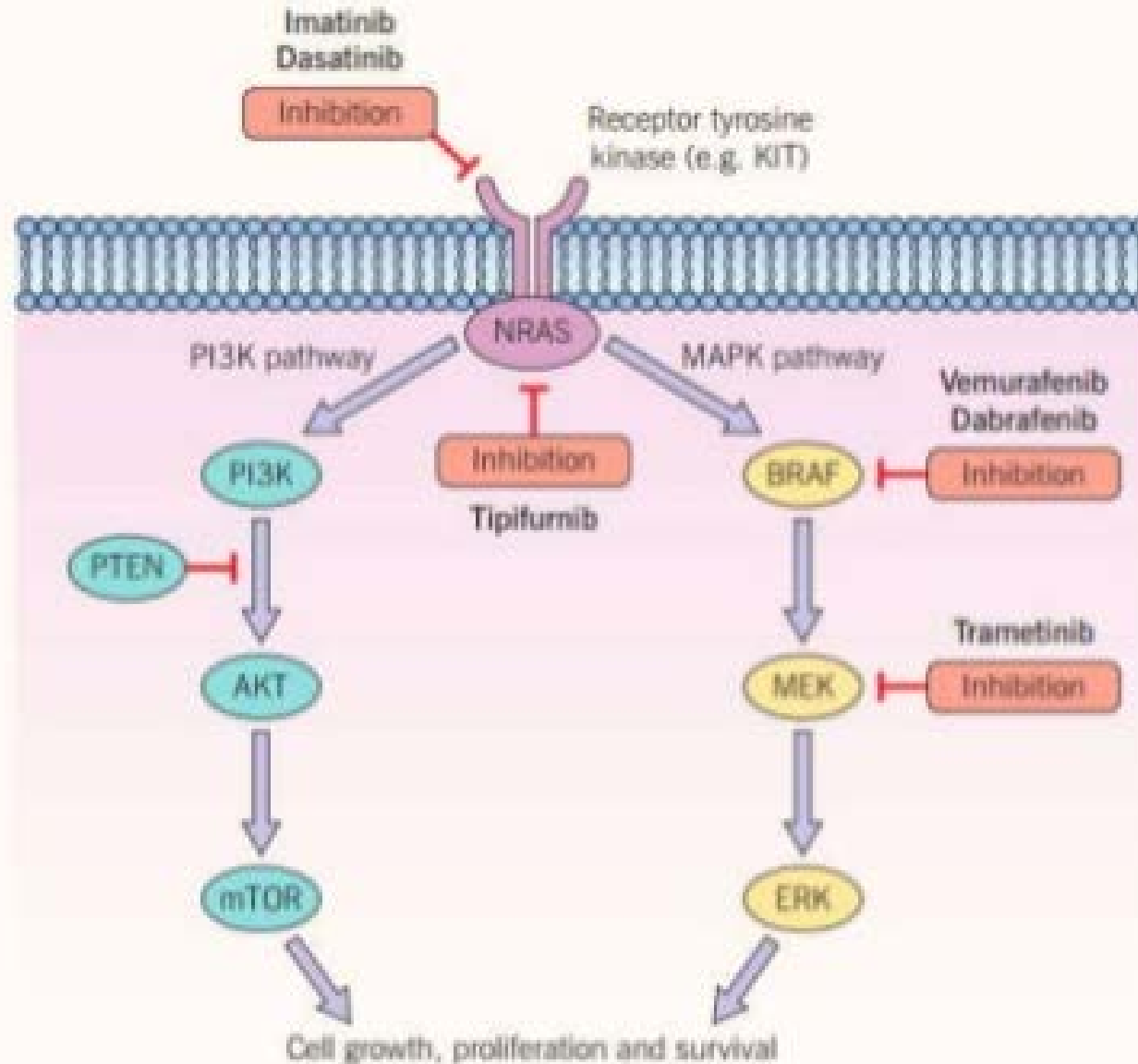


Thomas Wiesner<sup>1,2</sup>, Heinz Kutzner<sup>2,3</sup>, Lorenzo Cerroni<sup>2</sup>, Martin J. Mihm Jr<sup>4</sup>, Klaus J. Busam<sup>5</sup>, and Rajmohan Murali<sup>5,6</sup>



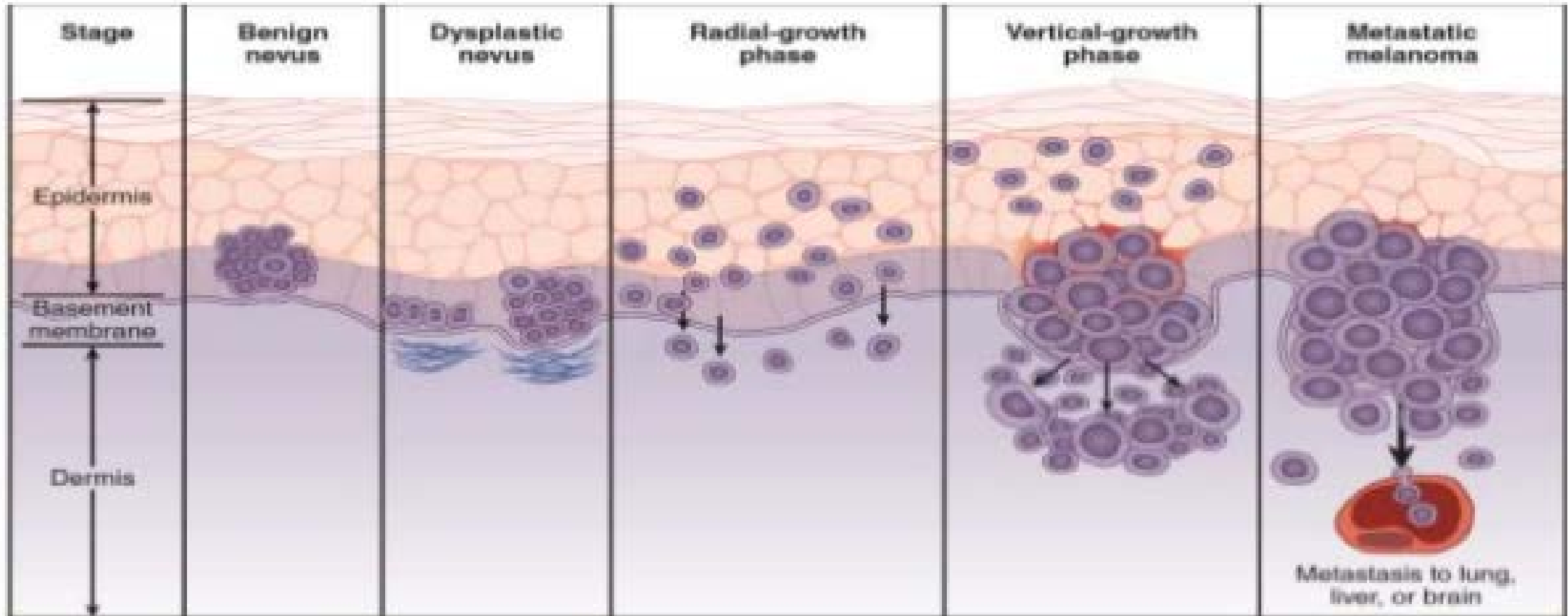


# RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) AND PI3K-AKT SIGNALING PATHWAYS





# Progression of Melanocytes to Cutaneous Melanoma







# ΥΠΟΨΙΑ ή ΥΠΟΝΟΙΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ



## A symmetry

Ο μισός σπίλος διαφέρει από τον άλλο μισό



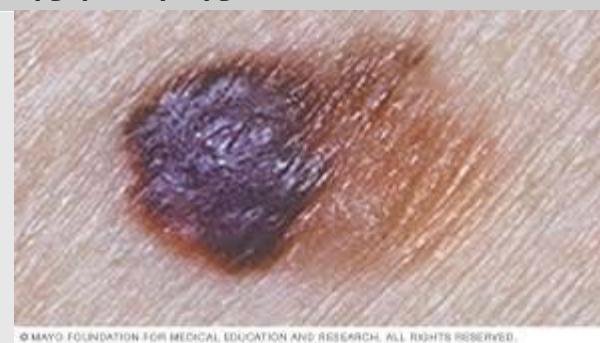
## B orders

Ανώμαλα όρια βλάβης



## C olor

Το χρώμα του σπίλου δεν είναι ίδιο σε όλη την έκταση της βλάβης



## D iameter

Μέγεθος βλάβης >6mm

## E volving

Ο σπίλος αλλάζει:

- Μέγεθος
- Χρώμα
- Σχήμα
- Μορφολογία ορίων
- με την πάροδο του χρόνου



# Επιφανειακώς επεκτεινόμενο *Superficial spreading*



70% των δερματικών μελανωμάτων

Σχετιζόμενο με έκθεση στον ήλιο

Τυπικά αναπτύσσεται στον κορμό και τα άκρα

Τυπικά εμφανίζεται ως μια μελαγχρωστική βλάβη που επεκτείνεται ακτινωτά





# Οζώδες μελάνωμα

## *Nodular melanoma*



15-20% των δερματικών μελανωμάτων

Αναπτύσσεται καθ' ύψος

Μπορεί να μην είναι μελαχρωστικό



# Lentigo maligna melanoma



10-20% των δερματικών μελανωμάτων

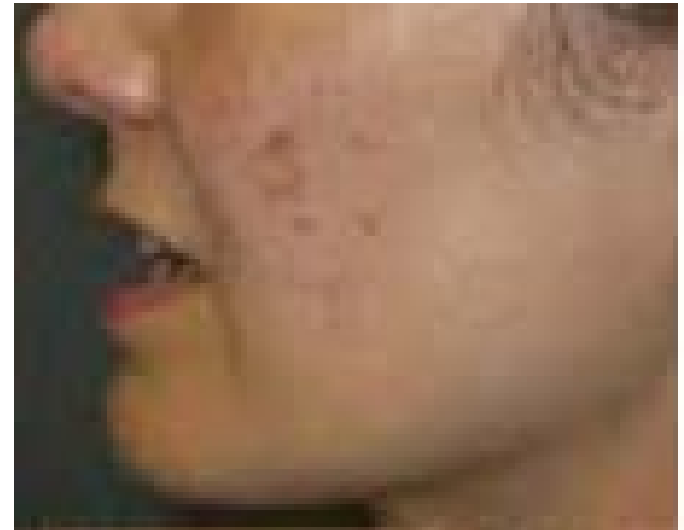
50% των μελανωμάτων του προσώπου

Αναπτύσσεται σε ηλικιωμένους

Αναπτύσσεται σε δέρμα που έχει υποστεί αλλοιώσεις από τη χρόνια έκθεση στον ήλιο

Συνήθως προϋπάρχει για πολλά χρόνια μια δερματική μελαχρωστική βλάβη προσώπου, η οποία κάποια στιγμή αλλάζει χαρακτηριστικά

Αναπτύσσεται αργά





# Acral lentiginous melanoma



Αναπτύσσεται στις παλάμες και στα πέλματα

Αναπτύσσεται στο όριο επιδερμίδας-χορίου





# Διαφορική διάγνωση



Σμηγματορροϊκή κεράτωση



Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα





Αιμαγγείωμα δέρματος



Μπλέ στίλος





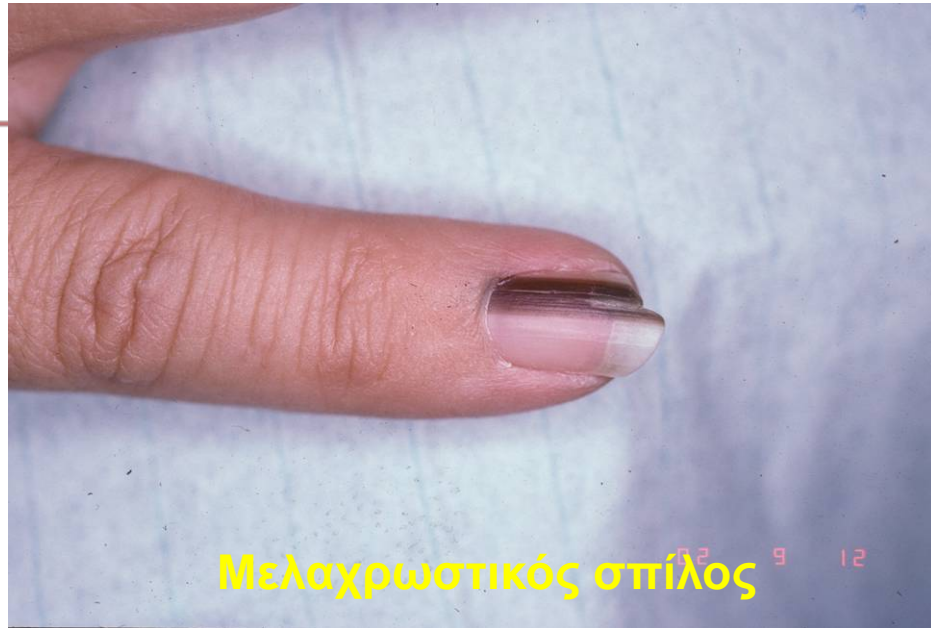
Δυσπλαστικός σπίλος



Πυογενές κοκκίωμα











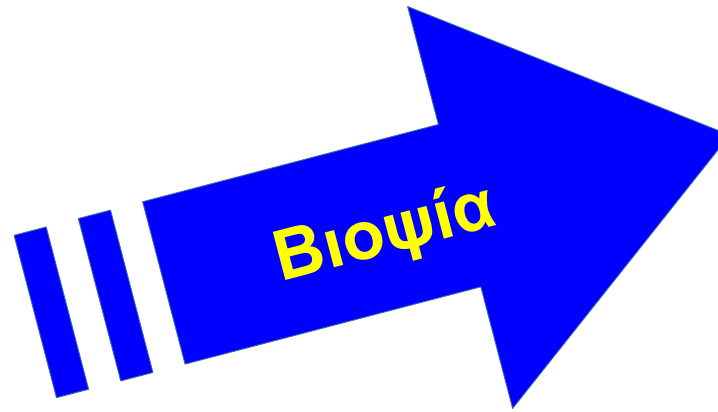
# ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Κάθε μελαχρωστική βλάβη η οποία:

Αλλάζει σε μέγεθος  
Αλλάζει σε χρώμα

Εμφανίζει ξαφνικά εξέλκωση  
Αιμορραγεί  
Προστίθεται κνησμός  
Γίνεται επώδυνη

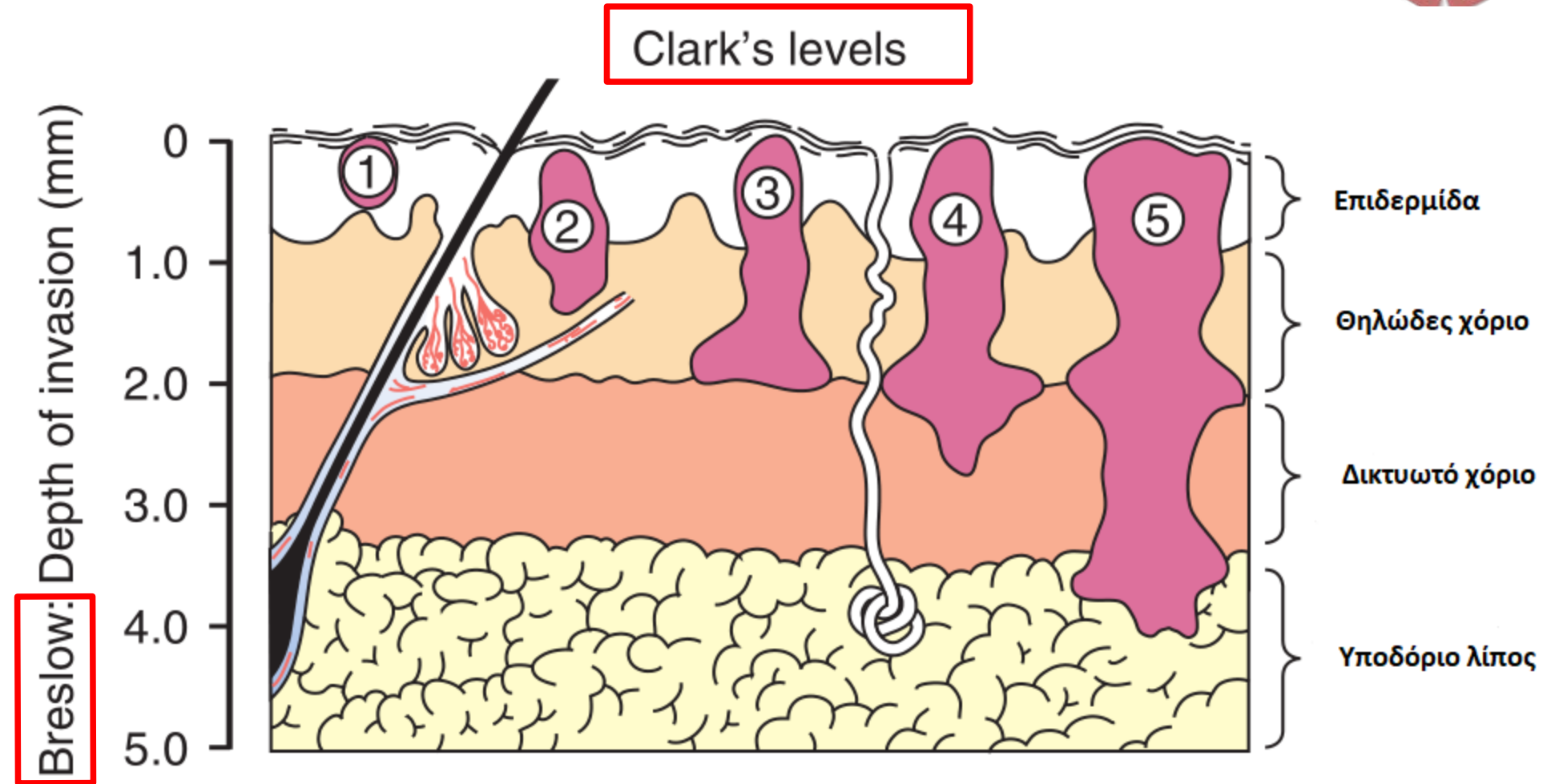


**Ολικού πάχους  
εκτομή της βλάβης**

**Εντός μακροσκοπικώς  
υγιών ορίων 1-2mm**

**Με συναφαίρεση  
επιδερμίδας-χορίου**

Βάθος μελανώματος	Όρια εκτομής βιοψίας
In situ	0,5 cm
<1 mm	1,0 cm
1,01-2 mm	1-2 cm
>2 mm	2 cm





<b>Level</b>	<b>Clark</b>	<b>Breslow</b>
I	Μελάνωμα που περιορίζεται στην επιδερμίδα (in situ)	<0,75mm
II	Μελάνωμα που επεκτείνεται στο θηλώδες χόριο	0,76-1,5mm
III	Μελάνωμα που επεκτείνεται μέχρι το όριο θηλώδους-δικτυωτού χορίου χωρίς να διηθεί το δικτυωτό χόριο	1,51-4,00mm
IV	Μελάνωμα που επεκτείνεται στο δικτυωτό χόριο	>4,00mm
V	Μελάνωμα που επεκτείνεται στον υποδόριο ιστό	-----



## Primary tumor (pT)

pTX: thickness cannot be assessed (e.g. curettage specimen)

pT0: no evidence of primary tumor (unidentified or completely regressed primary)

pTis: melanoma in situ

pT1a: < 0.8 mm thickness without ulceration

pT1b: < 0.8 mm thickness with ulceration

0.8 - 1.0 mm thickness with or without ulceration

pT2a: > 1.0 - 2.0 mm thickness without ulceration

pT2b: > 1.0 - 2.0 mm thickness with ulceration

pT3a: > 2.0 - 4.0 mm thickness without ulceration

pT3b: > 2.0 - 4.0 mm thickness with ulceration

pT4a: > 4.0 mm thickness without ulceration

pT4b: > 4.0 mm thickness with ulceration



## Regional lymph nodes (pN)

pNX: cannot be assessed (staging procedure not performed or previously removed)

pN0: no regional metastasis

pN1a: 1 nodal metastasis, clinically occult (no in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN1b: 1 nodal metastasis, clinically detected (no in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN1c: negative for nodal metastasis (positive in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN2a: 2 to 3 nodal metastases, clinically occult (no in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN2b: 2 to 3 nodal metastases, clinically detected (no in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN2c: 1 nodal metastasis, clinically occult or detected (positive for in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN3a: 4 or more nodal metastasis, clinically occult (no in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN3b: 4 or more nodal metastasis, clinically detected (no in transit / satellite / microsatellite metastasis)

pN3c: 2 or more nodal metastasis (positive for in transit / satellite / microsatellite metastasis)



## Distant metastasis (pM)

pM0: no evidence of distant metastasis

pM1a(0): distant metastasis to skin, soft tissue (including muscle) or nonregional lymph node; LDH level not elevated

pM1a(1): distant metastasis to skin, soft tissue (including muscle) or nonregional lymph node; LDH level elevated

pM1b(0): distant metastasis to lung; LDH level not elevated

pM1b(1): distant metastasis to lung; LDH level elevated

pM1c(0): distant metastasis to non CNS viscera; LDH level not elevated

pM1c(1): distant metastasis to non CNS viscera; LDH level elevated

pM1d(0): distant metastasis to CNS; LDH level not elevated

pM1d(1): distant metastasis to CNS; LDH level elevated





# AJCC clinical prognostic stage groups (cTNM)



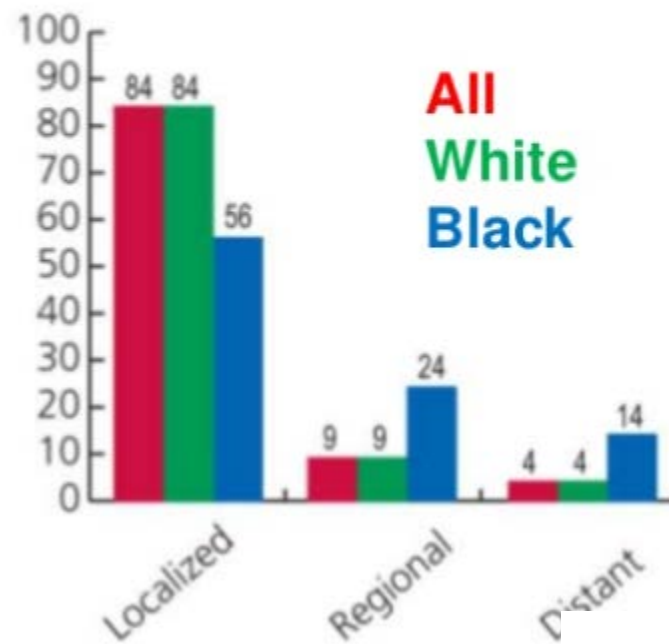
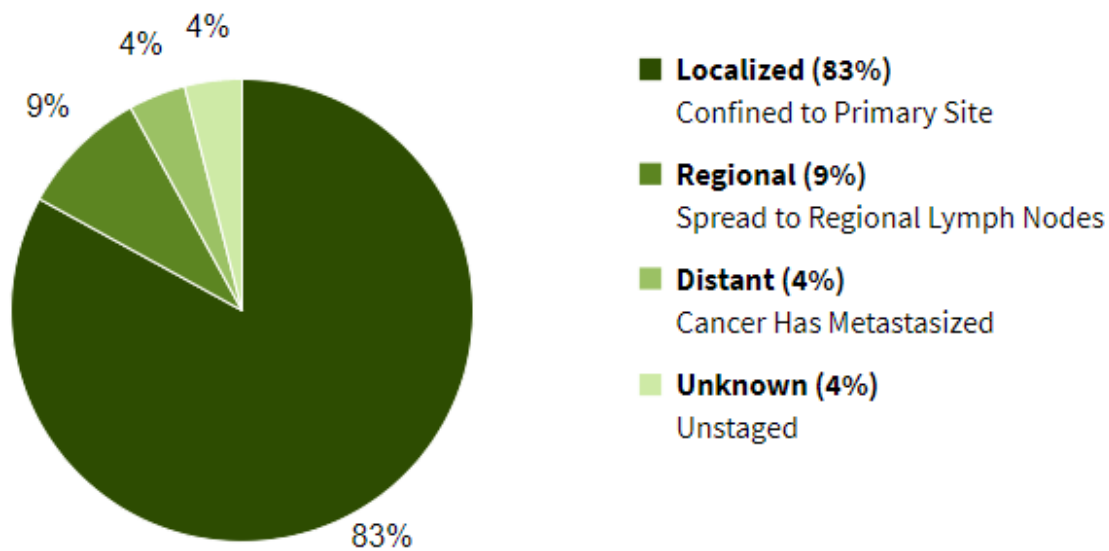
<b>Stage group 0:</b>	Tis	N0	M0
<b>Stage group IA:</b>	T1a	N0	M0
<b>Stage group IB:</b>	T1b - T2a	N0	M0
<b>Stage group IIA:</b>	T2b - T3a	N0	M0
<b>Stage group IIB:</b>	T3b - T4a	N0	M0
<b>Stage group III:</b>	Any T	≥ N1	M0
<b>Stage group IV:</b>	Any T	Any N	M1



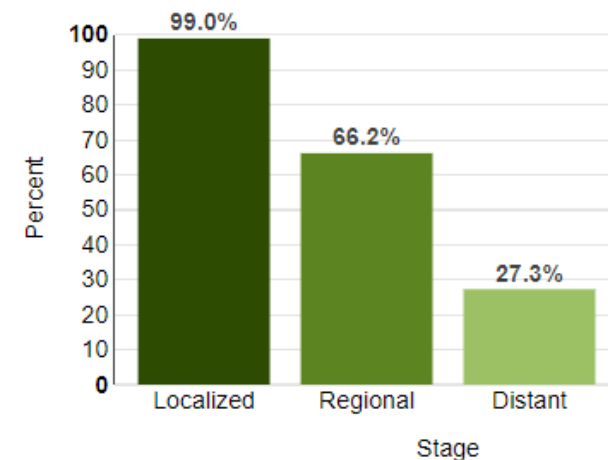
# Stage Distribution Melanoma by Race, United States, 2003 to 2009.

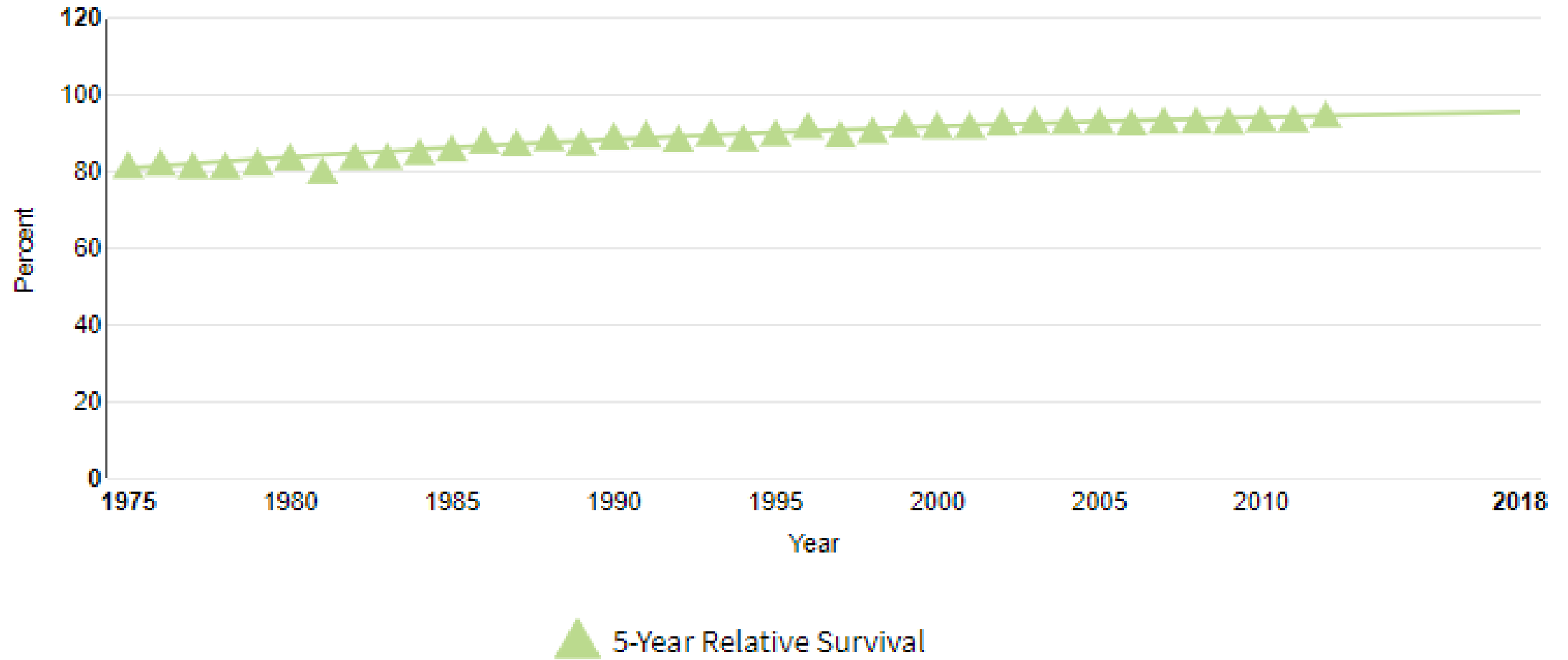


Percent of Cases by Stage



5-Year Relative Survival







## AJCC pathological prognostic stage groups (pTNM)

<b>Stage group 0:</b>	Tis	N0	M0
<b>Stage group IA:</b>	T1a - T1b	N0	M0
<b>Stage group IB:</b>	T2a	N0	M0
<b>Stage group IIA:</b>	T2b - T3a	N0	M0
<b>Stage group IIB:</b>	T3b - T4a	N0	M0
<b>Stage group IIC:</b>	T4b	N0	M0
<b>Stage group IIIA:</b>	T1a - T2a	N1a - N2a	M0
<b>Stage group IIIB:</b>	T0	N1b - N1c	M0
	T1a - T2a	N1b - N2b	M0
	T2b - T3a	N1a - N2b	M0
<b>Stage group IIIC:</b>	T0	N2b - N3c	M0
	T1a - T3a	N2c - N3c	M0
	T3b - T4a	N1a - N3c	M0
	T4b	N1a - N2c	M0
<b>Stage group IIID:</b>	T4b	N3a - N3c	M0
<b>Stage group IV:</b>	Any T	Any N	M1

**TABLE 1**  
**STAGES OF MELANOMA**



Stage	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
<b>IIA</b>	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
<b>IIB</b>	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T4a T1-T4a	N1a N2a	M0 M0
<b>IIIB</b>	T1-T4b T1-T4b T1-T4a T1-T4a T1-T4a	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0
<b>IIIC</b>	T1-T4b T1-T4b T1-T4b Any T	N1b N2b N2c N3	M0 M0 M0 M0
<b>IV</b>	Any T	Any N	M1



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

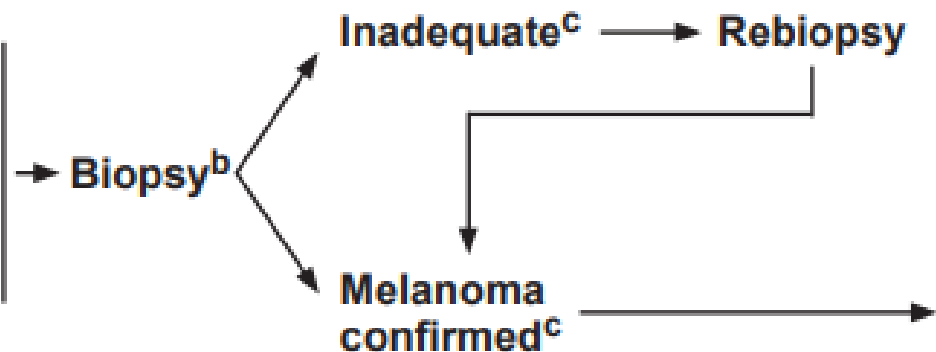
# NCCN Guidelines Version 4.2020

## Cutaneous Melanoma

### NCCN Evidence Blocks™

#### CLINICAL PRESENTATION

- Suspicious skin lesion
- Assessment of melanoma-related risk factors<sup>a</sup>



#### PATHOLOGY REPORT<sup>b,d,e</sup>

- Breslow thickness
- Ulceration status (present or absent)
- Dermal mitotic rate (#/mm<sup>2</sup>)<sup>f</sup>
- Assess deep and peripheral margin status
- Microsatellitosis<sup>g,h,i</sup> (present or absent)
- Pure desmoplasia<sup>j</sup> if present
- Lymphovascular/angiolympathic invasion<sup>i</sup>

#### PRELIMINARY WORKUP

- H&P with attention to locoregional area, draining lymph nodes
- Complete skin exam



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 4.2020

## Cutaneous Melanoma

### NCCN Evidence Blocks™

#### CLINICAL STAGE

Stage 0 in situ

Stage IA

(<0.8 mm thick,  
no ulceration)<sup>k</sup>

#### WORKUP<sup>d,e</sup>

- H&P
- Routine imaging/lab tests not recommended
- Imaging<sup>l</sup> only to evaluate specific signs or symptoms<sup>m</sup>

#### PRIMARY TREATMENT

Wide excision<sup>p,q</sup>  
(category 1 for stage IA)

Stage IB (T1b)  
(<0.8 mm thick  
with ulceration or  
0.8–1.0 mm thick  
± ulceration)<sup>k</sup>

- H&P
- Routine imaging/lab tests not recommended
- Imaging<sup>l</sup> only to evaluate specific signs or symptoms<sup>m</sup>

Discuss and  
consider  
sentinel node  
biopsy<sup>j,n,o</sup>

Wide excision<sup>p,q</sup>  
(category 1)

Wide excision<sup>p,q</sup>  
(category 1)  
with sentinel  
node biopsy<sup>r,s</sup>

Sentinel  
node  
negative

Sentinel  
node  
positive



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 4.2020

## Cutaneous Melanoma

### NCCN Evidence Blocks™

#### CLINICAL STAGE

#### WORKUP<sup>d,e</sup>

#### PRIMARY TREATMENT

Stage IB (T2a) or II  
(>1 mm thick, N0)<sup>t</sup>

- H&P
- Routine imaging/lab tests not recommended
- Imaging<sup>l</sup> only to evaluate specific signs or symptoms<sup>m</sup>

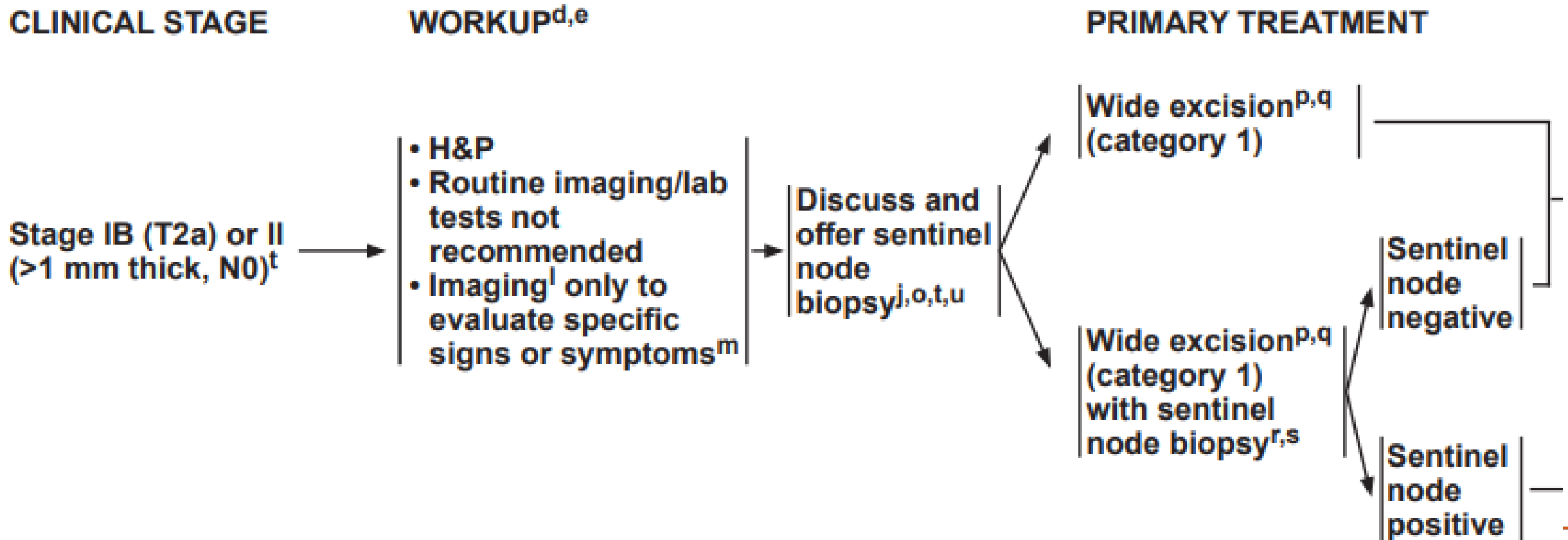
Discuss and offer sentinel node biopsy<sup>j,o,t,u</sup>

Wide excision<sup>p,q</sup>  
(category 1)

Wide excision<sup>p,q</sup>  
(category 1)  
with sentinel node biopsy<sup>r,s</sup>

Sentinel node negative

Sentinel node positive





National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 4.2020

## Cutaneous Melanoma

### NCCN Evidence Blocks™

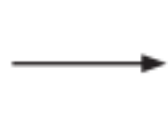
[NCCN](#)

#### CLINICAL/ PATHOLOGIC STAGE<sup>x</sup>

#### WORKUP

#### PRIMARY TREATMENT<sup>aa</sup> ADJUVANT TREATMENT

Stage IIIA  
(sentinel node  
positive)



- Consider imaging<sup>l</sup> for baseline staging
- Imaging<sup>l</sup> to evaluate specific signs or symptoms
- Consider *BRAF* mutation testing<sup>z</sup>



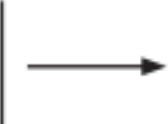
Nodal basin  
ultrasound (US)  
surveillance<sup>bb</sup>  
(preferred)  
or  
Completion lymph  
node dissection  
(CLND)



#### Options<sup>cc</sup>

- Systemic therapy
  - ▶ Preferred regimens
    - ◊ Nivolumab<sup>dd,ee,ff,gg,hh</sup>
    - ◊ Pembrolizumab<sup>dd,ee,ff,gg,hh</sup>
    - ◊ Dabrafenib/trametinib<sup>dd,ff,hh,ii,jj</sup> for patients with *BRAF* V600-activating mutation
- Observation<sup>cc,dd</sup>

Stage IIIB/C/D  
(sentinel node  
positive)<sup>x</sup>



- Imaging<sup>l</sup> for baseline staging and to evaluate specific signs or symptoms
- *BRAF* mutation testing<sup>z</sup>



Nodal basin  
ultrasound (US)  
surveillance<sup>bb</sup>  
(preferred)  
or  
Completion lymph  
node dissection  
(CLND)



#### Options<sup>cc</sup>

- Systemic therapy
  - ▶ Preferred regimens
    - ◊ Nivolumab<sup>dd,ee,ff,gg,hh</sup>
    - ◊ Pembrolizumab<sup>dd,ee,ff,gg,hh</sup>
    - ◊ Dabrafenib/trametinib<sup>dd,ff,hh,ii,jj</sup> for patients with *BRAF* V600-activating mutation
- Observation<sup>cc,dd</sup>

[See Evidence Blocks on ME-7A](#)





National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 4.2020

## Cutaneous Melanoma

### NCCN Evidence Blocks™

#### CLINICAL/ PATHOLOGIC STAGE

#### WORKUP

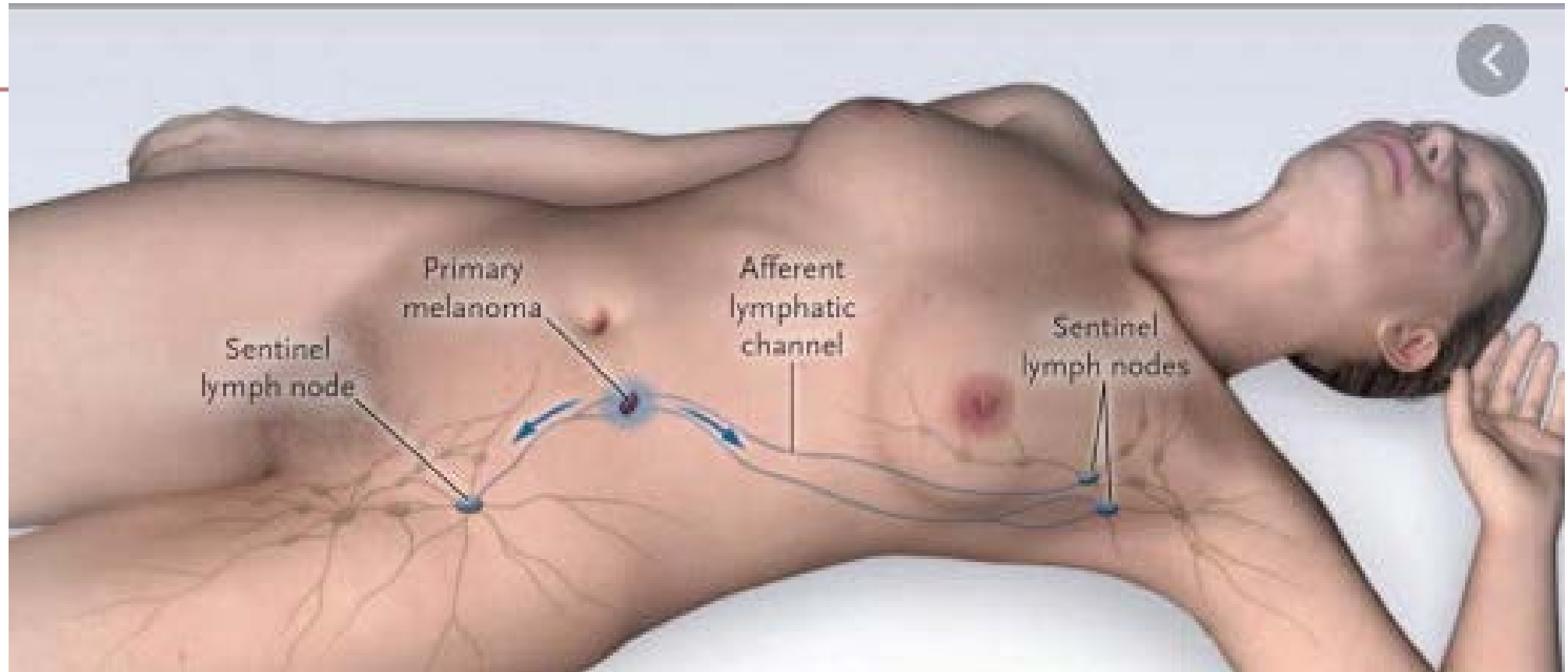
#### PRIMARY TREATMENT

Stage III  
(clinically positive  
node[s])<sup>y</sup>

- Core biopsy or FNA preferred if feasible. If needle biopsy is not possible, incisional or excisional biopsy is acceptable
- Imaging<sup>l</sup> for baseline staging and to evaluate specific signs or symptoms
- *BRAF* mutation testing<sup>z</sup>

Wide excision of primary tumor<sup>p</sup> (category 1)<sup>y</sup>  
+ therapeutic lymph node dissection (TLND)<sup>kk</sup>









## MAJOR INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTORS FOR SURVIVAL IN MULTIVARIATE ANALYSES

Prognostic Factor	Commentary
Tumor thickness	≤1 mm, low risk; >1 mm, higher risk melanoma
Ulceration	Worse prognosis with ulceration
Mitotic rate	Worse prognosis with ≥1 mitoses/mm <sup>2</sup>
Age	Worse prognosis with older age
Sex	Men have poorer prognosis (only for localized disease)
Anatomic site	Trunk, head, and neck associated with poorer prognosis than extremities
Number of involved lymph nodes	Cutoff points: 1, 2–3, 4 or more lymph nodes
Regional lymph node tumor burden	Macroscopic (palpable) nodal metastases with poorer prognosis than microscopic (nonpalpable) nodal metastases
Site of distant metastases	Visceral metastases associated with poorer prognosis than nonvisceral metastases (skin, subcutaneous, distant lymph nodes)



## Breslow Depth

## 20 Year Survival

<0.25mm	98.3%
0.25 - .49mm	98.1%
0.50 – 0.74mm	96.2%

## 5 Year Melanoma Survival

	Ulceration	No Ulceration
<b>Depth</b>		
<1.0mm	91%	95%
1.01 – 2.0mm	77%	89%
2.01 – 4.0mm	63%	79%
> 4mm	45%	67%
<b>Nodes Involved</b>		
1	52%	69%
2 – 3	50%	63%
4 or +	37%	27%



### Observed Survival For Melanoma of the Skin

Cases Diagnosed in 2003 - 2006

Data from 1447 Programs (National)

WARNING: The information within this graphic is not to be used for clinical decision making.

