

## Οι δυσπλαστικοί σπίλοι

Στεφανάκη Ε.  
Στρατιγός Α.  
Κατσάμπας Α.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα

### Περίληψη

Οι δυσπλαστικοί σπίλοι αποτελούν ξεχωριστή κλινικοπαθολογική οντότητα που προμηνύει αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη μελανώματος. Αποτελούν μέρος φάσματος, στο ένα άκρο του οποίου βρίσκονται οι κοινοί σπίλοι και στο άλλο το μελάνωμα, ενώ σπάνια μεταπίπτουν σε μελάνωμα. Υπάρχει γενετική βάση κυρίως σε περιστατικά οικογενούς μελανώματος. Η διάγνωση τίθεται κλινικά και δεν απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση. Χειρουργική αφαίρεση πρέπει να γίνεται μόνο για να αποκλειστεί η πιθανότητα μελανώματος.

### *Dysplastic nevi*

*Stefanaki E., Stratigos A., Katsambas A.*

### Summary

Dysplastic nevi represent a distinct clinicopathological entity that portends increased risk for the development of cutaneous melanoma. They are part of a spectrum, with banal nevi at one end and melanoma at the other, although they rarely progress to melanoma. There is a genetic background, mostly in cases of familial melanoma. Diagnosis is made clinically and there is no need for histopathologic confirmation. Surgical removal is required only to exclude the possibility of melanoma.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Δυσπλαστικοί σπίλοι, μελάνωμα, αντιμετώπιση

**KEY WORDS** • Dysplastic nevi, melanoma, treatment

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1978, ο Wallace Clark και οι συνεργάτες του περιέγραψαν για πρώτη φορά την παρουσία άτυπων σπύλων σε μέλη οικογενειών με μελάνωμα.<sup>1</sup> Αρχικά ονόμασαν την κατάσταση αυτή "σύνδρομο σπύλων B-K" από τα αρχικά των επιθέτων των 2 οικογενειών που μελετήθηκαν. Από τότε έχουν

δοθεί διαφορετικά ονόματα για τις βλάβες αυτές και το αντίστοιχο σύνδρομο, όπως άτυποι σπίλοι (και σύνδρομο), σύνδρομο οικογενούς άτυπου σπύλου και μελανώματος (Familiar Atypical Mole and Melanoma Syndrome - FAMM syndrome), σπίλοι του Clark (και σύνδρομο) και - η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ορολογία - δυσπλαστικοί σπίλοι (και σύνδρομο).<sup>2-5</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι δυσπλαστικοί σπίλοι είναι επίκτητοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι, οι οποίοι κλινικά παρουσιάζουν χαρακτηριστικά που συναντώνται και στο μελάνωμα. Κάποιοι ερευνητές πρότειναν να χρησιμοποιούνται τα ίδια κριτήρια (ABCD) που ισχύουν για το μελάνωμα, θεωρώντας ότι ο βαθμός στον οποίο εμφανίζεται το κάθε κριτήριο διαφοροποιεί αυτές τις δύο καταστάσεις.<sup>6</sup> Οι δυσπλαστικοί σπίλοι αποτελούν μέρος του φάσματος, στο ένα άκρο του οποίου βρίσκονται οι κοινοί σπίλοι και στο άλλο το μελάνωμα.<sup>7</sup>

Τυπικά, οι δυσπλαστικοί σπίλοι είναι μεγαλύτεροι από 5 mm σε διάμετρο, ελαφρώς υπεργεμένοι, με χρωματική ανομοιογένεια, ανώμαλο σχήμα και ασαφή όρια, ενώ συχνά περιβάλλονται από ερυθρηματώδη άλω. Ορισμένοι έχουν μία κεντρική βλατίδα που περιβάλλεται από κηλιδώδη μελαγχρωματική περιφέρεια δημιουργώντας εμφάνιση "τηγανιτού αυγού". Μερικοί προέρχονται από κοινούς σπίλους, ενώ άλλοι είναι άτυποι από την αρχή της εμφάνισής τους. Πρόκειται για δυναμικές βλάβες που μπορεί σταδιακά να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ή μικρότερη ατυπία, αν και οι περισσότεροι παραμένουν σταθεροί ή υποστρέφουν κατά τη διάρκεια του χρόνου. Νέοι δυσπλαστικοί σπίλοι είναι δυνατό να εμφανιστούν μετά την ηλικία των 30 ετών. Εντοπίζονται οπουδήποτε στο σώμα, ακόμα και σε περιοχές που προστατεύονται από τον ήλιο (όπως οι μαστοί και οι γλουτοί) και στο τριχωτό της κεφαλής, αλλά είναι συχνότεροι στον κορμό, κυρίως στο άνω τμήμα της ράχης. Ο αριθμός τους ποικίλει από 1 έως εκατοντάδες και σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τον αριθμό των κοινών σπίλων του ασθενούς, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού μελανώματος. Σε ασθενείς με πολλούς δυσπλαστικούς σπίλους υπάρχει αξιοσημείωτη ποικιλία στην εμφάνιση των βλαβών.

Όσον αφορά στο λεγόμενο σύνδρομο δυσπλαστικών σπίλων, το National Institute of Health (NIH) στις ΗΠΑ πρότεινε το 1992 αλλαγή του ονόματος σε "σύνδρομο οικογενούς άτυπου σπίλου και μελανώματος" (FAMM syndrome).<sup>8</sup> Το σύνδρομο αυτό ορίστηκε ως εξής: α) εμφάνιση μελανώματος σε 1 ή περισσότερους συγγενείς 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού, β) παρουσία μεγάλου αριθμού μελανοκυτταρικών σπίλων, συχνά περισσότερων από 50, γ) μελανοκυτταρικοί σπίλοι που επιδεικνύουν συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Ολλανδοί ερευνητές περιγράφουν το σύνδρομο δυσπλαστικών σπίλων ως συνύπαρξη ατομικού ιστορικού μελανώματος και ενός ή περισσό-

τερων κλινικά δυσπλαστικών σπίλων. Βρετανοί μελετητές θεωρούν ότι για την διάγνωση του συνδρόμου θα πρέπει να πληρούνται 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια: α) 100 ή περισσότεροι σπίλοι διαμέτρου μεγαλύτερης από 2mm, β) 2 ή περισσότεροι άτυποι σπίλοι, γ) 1 ή περισσότεροι σπίλοι στους γλουτούς και δ) 2 ή περισσότεροι σπίλοι στη ραχιαία επιφάνεια του ποδός.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ακριβής επίπτωση των δυσπλαστικών σπίλων δεν είναι γνωστή, καθώς έχει αναφερθεί συχνότητα εμφάνισης 2-53%.<sup>9</sup> Υπολογίζεται ότι στους Καυκάσιους κυμαίνεται μεταξύ 2 και 8%.<sup>10-12</sup> Λόγω της αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια.<sup>10</sup> Η συχνότητα δυσπλαστικών σπίλων σε ασθενείς με μελάνωμα είναι μεγαλύτερη και κυμαίνεται από 34 έως 59%.<sup>13,14</sup> Επίσης, φαίνεται ότι είναι συχνότεροι σε νεαρότερες ηλικίες (κάτω των 40 ετών).

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Το κυριότερο επιχείρημα της ύπαρξης δυσπλαστικών σπίλων σαν ξεχωριστή κλινικοπαθολογική οντότητα, είναι η συσχέτιση τους με το οικογενές μελάνωμα. Μέχρι τώρα έχουν προσδιοριστεί πολλά γονίδια που οδηγούν σε μελάνωμα, όπως το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p16/CDKN2A (p16/cyclin dependent kinase 2A) στο χρωμόσωμα 9p21, το ογκογονίδιο CDK4 στο χρωμόσωμα 12q14 και το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p19 επίσης στο χρωμόσωμα 9p21.<sup>15</sup> Ορισμένοι ερευνητές έχουν βρει συσχέτιση του p16 με τους δυσπλαστικούς σπίλους, ενώ άλλοι δεν βρήκαν καμία σύνδεση. Το γεγονός αυτό δεν αποκλείει την πιθανότητα γενετικής βάσης των δυσπλαστικών σπίλων, αλλά αναδεικνύει την ετερογένεια αυτής της οντότητας, η εμφάνιση της οποίας μάλλον οφείλεται σε σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων.<sup>10</sup> Μία θεωρία για τις μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια είναι η επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας στα κύτταρα των ασθενών,<sup>16</sup> ενώ μία δεύτερη προτείνει έμφυτη αστάθεια χρωμοσωμάτων σαν αποτέλεσμα μίας διαδικασίας που ονομάζεται αστάθεια μικροδορυφορικού DNA (microsatellite instability),<sup>17</sup> χωρίς να αποκλείει η μία θεωρία την άλλη.

## ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Η παρουσία δυσπλαστικών σπύλων είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μελανωμάτων. Η συχνότητα μελανώματος σε ασθενείς με δυσπλαστικούς σπύλους είναι 2-12 φορές μεγαλύτερη από ό,τι στον γενικό πληθυσμό.<sup>10-14</sup> Ο κίνδυνος του μελανώματος στα άτομα με δυσπλαστικούς σπύλους αυξάνεται με τον αριθμό των σπύλων και με την παρουσία ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού μελανώματος.<sup>18,19</sup> Παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος κατά 100 φορές σε ασθενείς που είχαν εμφανίσει μελάνωμα, κατά 200 φορές σε όσους έχουν τουλάχιστον 2 συγγενείς με μελάνωμα και περισσότερο από 1200 φορές σε όσους έχουν θετικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό μελανώματος.<sup>18</sup> Σε μέλη οικογενειών με ιστορικό μελανώματος, μελάνωμα παρουσιάζουν με μεγαλύτερη συχνότητα όσοι έχουν δυσπλαστικούς σπύλους. Οι δυσπλαστικοί σπύλοι μπορούν να μπερδευτούν με μελάνωμα τόσο κλινικά όσο και ιστολογικά. Σε μία μελέτη το 21% των βλαβών, που είχαν διαγνωστεί ως δυσπλαστικοί σπύλοι από ομάδα παθολογοανατόμων, χαρακτηρίστηκαν από άλλους ως μελανώματα (in situ στο 86% αυτών των βλαβών), ενώ λεπτά ή in situ μελανώματα είχαν διαγνωσθεί ως δυσπλαστικοί σπύλοι στο 12% των περιπτώσεων.<sup>20</sup>

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Ο κυριότερος λόγος αμφισβήτησης της οντότητας των δυσπλαστικών σπύλων είναι η έλλειψη κοινά αποδεκτών ιστολογικών κριτηρίων. Το 1993 η ομάδα EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group ανακοίνωσε μία μελέτη που επικύρωνε τα ιστολογικά κριτήρια διάγνωσης δυσπλαστικών σπύλων: ανώμαλες φωλεές σπιλοκυττάρων που συνενώνονται γεφυρώνοντας τις αντίστοιχες θηλές, μεγάλοι πυρήνες μελανοκυττάρων, λεμφοκυτταρική διήθηση.<sup>21</sup> Στην μελέτη του Dysplastic Nevus Panel χρησιμοποιήθηκαν επίσης προκαθορισμένα κριτήρια: η διακύμανση του μεγέθους και του σχήματος του πυρήνα, η χρώση της χρωματίνης και χαρακτηριστικά του πυρηνίσκου και του κυτταροπλάσματος.<sup>22</sup> Το NHI καθόρισε τα εξής κριτήρια: διαταραχή στην αρχιτεκτονική με ασυμμετρία, πωσινοφιλική ινοπλασία κάτω από την επιδερμίδα, υπερπλασία μελανοκυττάρων με ατρακτοειδή ή επιθηλιοειδή μελανοκύτταρα που συναθροίζονται σε φωλεές διαφόρων μεγεθών, ποικίλου βαθμού κυτταρική ατυπία, ενώ μπορεί να

παρατηρείται και λεμφοκυτταρική διήθηση.<sup>8</sup> Για την αξιόπιστη ιστολογική διάγνωση θα πρέπει ιδεατά να παρατηρείται τόσο κυτταρική ατυπία όσο και διαταραχή στην αρχιτεκτονική.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

### 1) Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό

Άτομα με διάγνωση δυσπλαστικών σπύλων πρέπει να ερωτώνται σχετικά με οικογενειακό ιστορικό δυσπλαστικών σπύλων και μελανώματος, λαμβάνοντας υπόψη 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς. Αυτό είναι χρήσιμο, αφενός επειδή όσα περισσότερα μέλη εμφανίζουν πρόβλημα τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος μελανώματος και επομένως απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση και αφετέρου προκειμένου να εξεταστούν και άλλα άτομα αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση μελανώματος.

### 2) Κλινική εξέταση και παρακολούθηση

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει επισκόπηση όλης της επιφάνειας του δέρματος, καθώς και των παρατριμματικών περιοχών και του τριχωτού της κεφαλής. Ορισμένοι προτείνουν και οφθαλμολογική εξέταση για ανίχνευση οφθαλμικού μελανώματος. Δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή ιδανική συχνότητα παρακολούθησης. Παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη είναι το οικογενειακό ιστορικό δυσπλαστικών σπύλων και μελανώματος, η παρουσία πολλών κοινών σπύλων, το χρώμα του δέρματος, των μαλλιών και των ματιών, ο φωτότυπος, το ιστορικό δερματικού καρκίνου και ανοσοκαταστολής. Άτομα με λίγους κοινούς σπύλους και 1 ή 2 δυσπλαστικούς σπύλους μπορούν να παρακολουθούνται κάθε 6-12 μήνες ή νωρίτερα, εάν υπάρξει αλλαγή στην εμφάνιση των σπύλων τους. Όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό για μελάνωμα, η εξέταση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 3-6 μήνες, έως ότου ο ασθενής και ο Δερματολόγος βεβαιωθούν ότι η εμφάνιση των σπύλων δεν μεταβάλλεται, οπότε ο χρόνος που μεσολαβεί μπορεί να φτάσει το 1 έτος. Αν και η πλειοψηφία των δυσπλαστικών σπύλων παραμένουν σταθεροί στην εμφάνισή τους, ορισμένοι παρουσιάζουν μεταβολές, χωρίς αυτό να σηματοδοτεί πάντα εκτροπή σε μελάνωμα.

### 3) Αυτοεξέταση

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες ασθε-

νών-μαρτύρων σχετικά με την χρησιμότητα της αυτοεξέτασης. Παρόλα αυτά, καθώς είναι απλή και ανέξοδη πρακτική, προτείνεται ότι το άτομο θα πρέπει να εκπαιδευτεί από τον Δερματολόγο να αυτοεξετάζεται κάθε 1-3 μήνες.

#### 4) Χρήση διαγνωστικών μέσων (ολόσωμη φωτογράφιση, δερματοσκόπηση, συσκευές ψηφιακής απεικόνισης)

Οι ασθενείς με δυσπλαστικούς σπίλους έχουν συχνά εκατοντάδες σπίλους. Η ολόσωμη φωτογράφιση είναι χρήσιμη από αυτή την άποψη. Η φωτογράφιση μπορεί να γίνεται με κοινές φωτογραφίες, έγχρωμα slides ή ψηφιακή απεικόνιση. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται υπολογιστικά συστήματα ψηφιακής απεικόνισης, τα οποία επιτρέπουν την αποθήκευση, ταξινόμηση και επανάκτηση των δεδομένων. Επιπλέον, αυτά τα συστήματα μπορούν να αναλύσουν μία βλάβη δερματοσκοπικά παρέχοντας διάγνωση. Είναι σημαντική η δυνατότητα διάκρισης μεταβολών στις βλάβες, καθώς μειώνεται ο αριθμός των σπίλων που χρειάζονται βιοψία.

Η δερματοσκόπηση έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει την διαγνωστική ακρίβεια του μελανώματος, ιδίως όταν ο γιατρός είναι έμπειρος στην εφαρμογή της. Αν και δεν υπάρχουν παθογνωμονικά στοιχεία για να διακρίνονται δερματοσκοπικά οι δυσπλαστικοί σπίλοι έναντι των μελανωμάτων, υπάρχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που θέτουν την υποψία μελανώματος, καθιστώντας αναγκαία τη βιοψία. Επιχειρήματα που χρησιμοποιούνται για την μη χρήση της, είναι το γεγονός ότι η διαγνωστική ακρίβεια με την δερματοσκόπηση δεν φτάνει το 100% (κυμαίνεται από 80 έως 90%), καθώς και το ότι 10% περίπου των μελανωμάτων δεν έχουν κλασική εμφάνιση και επομένως δεν μπορούν να διαγνωστούν με δερματοσκόπηση. Επιπλέον, απαιτείται ειδική εκπαίδευση του Δερματολόγου. Όσοι δεν έχουν εμπειρία τείνουν να υπερ-διαγιγνώσκουν μελάνωμα, οδηγώντας σε μεγαλύτερο αριθμό βιοψιών, αντί να τις περιορίζουν. Λέγεται ότι μία βλάβη με αρκετά άτυπη κλινική εμφάνιση ώστε να απαιτεί δερματοσκόπηση, θα κριθεί ούτως ή άλλως ύποπτη και θα χρειαστεί ιστολογική εξέταση.

#### 5) Βιοψία βλαβών

Είναι γεγονός ότι ορισμένοι δυσπλαστικοί σπίλοι εξελίσσονται σε μελάνωμα, με αποτέλεσμα παλιότερα να θεωρούνται πρόδρομες βλάβες του μελανώμα-

τος και να προτείνεται η προφυλακτική τους αφαίρεση. Η πλειοψηφία, όμως, των βλαβών παραμένουν καλοήθεις και είτε εμφανίζονται αμετάβλητες στο χρόνο, είτε υποστρέφουν. Για το λόγο αυτό θεωρούνται πλέον κυρίως δείκτες κινδύνου για ανάπτυξη μελανώματος. Ο χαρακτηρισμός των δυσπλαστικών σπίλων τίθεται κλινικά και δεν υπάρχει λόγος να αφαιρούνται και να εξετάζονται ιστολογικά απλά για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Επιπλέον, η ιστολογική εξέταση δεν διαγιγνώσκει το σύνδρομο δυσπλαστικών σπίλων, ούτε ταξινομεί τους ασθενείς σε ομάδες κινδύνου για μελάνωμα.<sup>23</sup> Ο κυριότερος λόγος για να γίνει ιστολογική εξέταση, είναι να αποκλειστεί η πιθανότητα μελανώματος. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν ότι η προληπτική αφαίρεση των δυσπλαστικών σπίλων είναι μάταιη.<sup>24,25</sup> Καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η προφυλακτική αφαίρεση είναι ανεπαρκής εναλλακτική λύση έναντι της κλινικής παρακολούθησης, γιατί δεν παρέχει επαρκή προστασία από την εμφάνιση μελανώματος, ώστε να δικαιολογεί το κόστος και την νοσηρότητα της επέμβασης. Επιπλέον, μπορεί να δημιουργεί στους ασθενείς μία ψευδή αίσθηση ασφάλειας, εφόσον ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος εξακολουθεί να υπάρχει.

#### 6) Αφαίρεση για λόγους αισθητικούς

Η αφαίρεση των δυσπλαστικών σπίλων πρέπει να γίνεται επί υγιών ορίων. Ανεξάρτητα από τη μέθοδο αφαίρεσης υπάρχει η πιθανότητα ουλής. Αυτό ισχύει ιδιαιτέρως για βλάβες που εντοπίζονται στη ράχη, καθώς συχνά σχηματίζονται υπερτροφικές ουλές και χηλοειδή. Για να αποφευχθεί αυτό το πρόβλημα έχουν δοκιμαστεί άλλες μέθοδοι, όπως η τοπική χρήση τρεινοϊνης με ή χωρίς υδροκορτιζόνη, η εφαρμογή 5-φθοριοουρακίλης (5-FU) και η καταστροφή με laser.<sup>26-28</sup> Δυστυχώς, καμία από αυτές δεν οδηγεί σε πλήρη εξάλειψη του σπίλου κλινικά και ιστολογικά. Ειδικά όσον αφορά στη χρήση των lasers, καταστρέφουν μόνο τα μελανοκύτταρα της επιδερμίδας και του θηλώδους χορίου, αφήνοντας ανέπαφα τα μελανοκύτταρα του δικτυωτού χορίου. Υπάρχει θεωρητικά ο κίνδυνος κακοήθους εκτροπής, αφενός επειδή χάνεται η επιφανειακή χρωμοφόρος σιβάδα καθιστώντας τα εναπομείναντα κύτταρα πιο ευπαθή στην υπερϊώδη ακτινοβολία και αφετέρου λόγω της πιθανής βλάβης στο DNA από το φως του laser. Έως ότου αποδειχθεί με μακροχρόνιες μελέτες η ασφάλεια των lasers στην θεραπεία μελανοκυτταρικών σπίλων, η χρήση τους σε αυτό το πεδίο θα παραμένει αμφισβητήσιμη.<sup>29</sup>

## 7) Προστασία από τον ήλιο

Η συχνή εμφάνιση δυσπλαστικών σπύλων σε περιοχές με διαλείπουσα έκθεση στον ήλιο, όπως είναι ο κορμός, η θετική τους συσχέτιση με ιστορικό επώδυνων ηλιακών εγκαυμάτων και το γεγονός ότι άτομα με δυσπλαστικούς σπύλους έχουν συχνά ανοιχτόχρωμο δέρμα με ευαισθησία στον ήλιο, υποδηλώνει ότι η ανάπτυξη δυσπλαστικών σπύλων μπορεί να σχετίζεται με σύντομη και έντονη έκθεση στον ήλιο. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση κατά τη διάρκεια της έντονης ηλιοφάνειας (μεταξύ 10.00 και 16.00), να χρησιμοποιούν ρουχισμό που προστατεύει από τον ήλιο και αντηλιακά με SPF 30 ή μεγαλύτερο στα ηλιοεκτεθειμένα μέρη. Ειδικά για τα αντηλιακά, έχει διαπιστωθεί ότι τα παιδιά που προστατεύονται από τον ήλιο με ρουχισμό έχουν λιγότερους σπύλους σε σύγκριση με παιδιά που προστατεύονται με αντηλιακά.<sup>30</sup> Η χρήση αντηλιακών ευρέως φάσματος από ανοιχτόχρωμα παιδιά με εφηλίδες μειώνει την ανάπτυξη σπύλων.<sup>31</sup> Εντούτοις, δεν υπάρχουν στοιχεία συσχέτισης της χρήσης αντηλιακών και δυσπλαστικών σπύλων και δεν είναι γνωστό εάν η χρήση τους μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος.<sup>31,32</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, et al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. The 'B-K mole syndrome'. *Arch Derm* 1978; 114:732-738.
- Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, et al. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 46:1787-1794.
- Dowd P, Everall J. Atypical multiple mole melanoma syndrome. *Br J Derm* 1979; 101:32-33.
- Lynch HT, Fritchot BC 3rd, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978; 15:352-356.
- Ackerman AB, Milde P. Naming acquired melanocytic nevi. Common and dysplastic, normal and atypical, or Unna, Miescher, Spitz, and Clark? *Am J Dermatopath* 1992; 14:447-453.
- McBride A, Rivers JK, Kopf AW, et al. Clinical features of dysplastic nevi. *Derm Clin* 1991; 9:717-722.
- Elder DE, Clark WH Jr, Elenitsas R, et al. The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10:18-35.
- Consensus Statement. Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus Development Conference, 27-29 January 1992.
- Sander C, Tsochochei H, Hagedorn M. Epidemiology of dysplastic nevus. *Hautarzt* 1989; 40:758-760.
- Bataille V, Grulich A, Sasieni P, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 1998; 77:505-510.
- Crutcher WA, Sagebiel RW. Prevalence of dysplastic nevi in a community practice. *Lancet* 1984; 1:729.
- Nordlund JJ, Kirkwood J, Forget BM, et al. Demographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res* 1985; 45:1855-1861.
- Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi: a central factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277:1439-1444.
- Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Derm* 1987; 17:459-468.
- Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer* 1999; 86:2464-2477.
- Perera MI, Um KI, Greene MH, et al. Hereditary dysplastic nevus syndrome: lymphoid cell ultraviolet hypermutability in association with increased melanoma susceptibility. *Cancer Res* 1986; 46:1005-1009.
- Hussein MR, Sun M, Tuthill RJ, et al. Comprehensive analysis of 112 melanocytic skin lesions demonstrates microsatellite instability in melanomas and dysplastic nevi, but not in benign nevi. *J Cutan Pathol* 2001; 28:343-350.
- Halpern AC, Guerry D IV, Elder DE, et al. A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J Invest Dermatol* 1993; 100:346S-349S.
- Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi: markers of increased risk for melanoma. *Cancer* 1989; 63:386-389.
- Brochez J, Verhaeghe E, Grosshans E, et al. Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol* 2002; 196:459-466.
- de Wit PE, van't Hof-Grootenboer B, Ruiter DJ, et al. Validity of the histopathological criteria used for diagnosing dysplastic naevi. An interobserver study by the pathology subgroup of the EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993; 29A:831-839.
- Weinstock MA, Barnhill RL, Rhodes AR, et al. Reliability of the histopathologic diagnosis of melanocytic dysplasia. *Dysplastic Nevus Panel. Arch Derm* 1997; 133:953-958.
- Pozo L, Naase M, Cerio R, et al. Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocytic nevi. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:194-201.
- Cohen MH, Cohen BJ, Shotkin JD, et al. Surgical prophylaxis of malignant melanoma. *Ann Surg* 1991; 213:308-314.
- Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, et al. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 1997; 167:191-194.
- Bondi EE, Clark WH Jr, Elder D, et al. Topical chemotherapy of dysplastic melanocytic nevi with 5% fluorouracil. *Arch Derm* 1981; 117:89-92.
- Edwards L, Jaffe P. The effect of topical tretinoin on dys-

- plastic nevi. A preliminary trial. Arch Derm 1990; 126:494-499.
28. Duke D, Byers HR, Sober AJ, et al. Treatment of benign and atypical nevi with the normal-mode ruby laser and the q-switched ruby laser: clinical improvement but failure to completely eliminate nevomelanocytes. Arch Derm 1999; 135:290-296.
29. Stratigos AJ, Dover JS, Arndt KA. Laser treatment of pigmented lesions - 2000: how far have we gone? Arch Derm 2000; 136:915-921.
30. Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1873-1880.
31. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, et al. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283:2955-2960.
32. Autier P. Sunscreen and melanoma revised. Arch Derm 2000; 136:423.

---

**Αλληλογραφία: Στεφανάκη Ε.**

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Πανεπιστημιακή Κλινική

Ι. Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

# VALTREX™

VALACICLOVIR

απλός  
έρπητας

έρπητας  
ζωστήρας

1g



## η αποτελεσματική θεραπεία τώρα σε απλούστερο δοσολογικό σχήμα

gsk GlaxoSmithKline

Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Αθήνα, Τηλ.: 210 6882100 • Αδριανουπόλεως 3, 551 33 Καλαμαριά Θεσ/νίκης, Τηλ.: 2310 422788  
Εθνική Οδός Πατρών-Αθηνών 51Α, 264 41 Πάτρα, Τηλ.: 2610 437302 • Λ. Κνωσού 255 & Α. Νέσθηνα 1, Ηράκλειο Κρήτης, Τηλ.: 2810 235307

**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** • Δισκία 1000mg/500mg: περιέχουν ποσότητα υδροχλωρικής βαλασικλοβίρης, ισοδύναμη με 1000mg/500mg βάσει βαλασικλοβίρης αντίστοιχα. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το VALTREX ενδείκνυται για τη θεραπεία των οξείων λοιμώξεων του έρπητα ζωστήρα. Το VALTREX ενδείκνυται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από απλό έρπητα του δέρματος και των βλεννογόνων, περιλαμβανομένου του αρχικού και του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων. Το VALTREX μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη των βλαβών όταν ληφθεί με την εμφάνιση των πρώτων ενδείξεων και συμπτωμάτων υποτροπής του απλού έρπητα. Το VALTREX ενδείκνυται για την καταστολή (πρόληψη) των υποτροπών των λοιμώξεων από απλό έρπητα των γεννητικών οργάνων. (Herpes simplex II). Το VALTREX μπορεί να μειώσει την πιθανότητα μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων όταν λαμβάνεται σαν κατασταλτική θεραπεία και συνδυάζεται με ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές. Το VALTREX ενδείκνυται για την πρόληψη από τη λοίμωξη και τη νόσο που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (ιδιαίτερα νεφρού) σε ασθενείς οροαρνητικούς για CMV. Η πρόληψη από τον ιο CMV με το VALTREX μειώνει την επίπτωση της οξείας απόρριψης του μοσχαλιού (ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού) και των ευκαιριακών λοιμώξεων από βακτήρια, μύκητες και άλλους έρπητοϊούς (HSV, VZV). **Δοσολογία σε ενήλικες: Θεραπεία του έρπητα ζωστήρα:** Λαμβάνονται 1000mg VALTREX, τρεις φορές ημερησίως, για 7 ημέρες. **Θεραπεία του απλού έρπητα:** Λαμβάνονται 500mg VALTREX, δύο φορές ημερησίως. Για υποτροπιάζοντα επεισόδια έρπητα η διάρκεια της θεραπείας είναι 5 ημέρες. Για πρωτοπαθή επεισόδια που μπορεί να είναι σοβαρότερης μορφής, η θεραπεία ίσως χρειασθεί να παραταθεί σε 10 ημέρες. Η χορήγηση των δόσεων πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν συντομότερα. Για υποτροπιάζοντα επεισόδια απλού έρπητα αυτό πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της προδρομικού φάσματος της λοίμωξης, ή αμέσως μετά την εμφάνιση των πρώτων σημείων ή συμπτωμάτων. **Καταστολή (πρόληψη) των υποτροπών λοιμώξεων από απλό έρπητα των γεννητικών οργάνων:** Οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς, λαμβάνουν 500mg VALTREX μία φορά ημερησίως. Μερικοί ασθενείς με πολύ συχνές υποτροπές (π.χ. 10 ή περισσότερες ετησίως) μπορεί να ωφεληθούν επιπροσθέτως εάν λάβουν τα 500mg διαιρεμένα σε δύο δόσεις (250 mg δύο φορές ημερησίως). Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, λαμβάνουν 500mg VALTREX δύο φορές ημερησίως. **Μείωση της πιθανότητας μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων:** Σε ανοσοεπαρκείς στεροφυλοφίλους ενήλικες με 9 ή λιγότερες υποτροπές το χρόνο, πρέπει να λαμβάνονται 500 mg VALTREX μία φορά ημερησίως από το άτομο που έχει μολυνθεί. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη μείωση της μετάδοσης σε άλλους πληθυσμούς ασθενών. **Πρόφύλαξη από τη λοίμωξη που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς οροαρνητικούς για τον CMV:** Η δοσολογία του VALTREX σε ενήλικες και εφήβους (από 12 ετών) είναι 2g τέσσερις φορές την ημέρα και η έναρξη της χορήγησής του θα πρέπει να γίνεται εντός 24 ωρών, μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η δοσολογία θα πρέπει

να μενιέται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 90 ημέρες. **Δοσολογία σε παιδιά:** Δεν υπάρχουν δεδομένα. **Δοσολογία σε ηλικιωμένους:** Η δοσολογία είναι η ίδια με των ενηλίκων εκτός της περίπτωσης νεφρικής ανεπάρκειας. Πρέπει να διατηρείται ικανοποιητικός βαθμός ενυδάτωσης. **Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια:** Για ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια η δόση VALTREX πρέπει να τροποποιείται ως αναγράφεται στο εγκεκριμένο φύλλο οδηγιών. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση συνιστάται η δόση VALTREX που αντιστοιχεί σε κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min, αλλά η χορήγηση της δόσης γίνεται μετά το πέρας της αιμοδιύλισης. **Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται για Πρόφύλαξη από τη λοίμωξη που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) (μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς οροαρνητικούς για τον CMV):** Η δοσολογία του VALTREX θα πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όπως αναγράφεται στο εγκεκριμένο φύλλο οδηγιών. **Δοσολογία σε ηπατική ανεπάρκεια:** Μελέτες με χορήγηση εφάπαξ δόσεων 1g VALTREX απέδειξε ότι τροποποίηση της δόσης δεν χρειάζεται για ασθενείς με ήπια ή μέτρια βαθμού κίρωση ήπατος (η ηπατική συνθετική λειτουργία διατηρείται). Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με κίρωση προχωρημένου σταδίου, (διαταραχή της ηπατικής συνθετικής λειτουργίας και ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης) δεν υποδεικνύουν την ανάγκη τροποποίησης της δοσολογίας δεδομένου ότι η μετατροπή της βαλασικλοβίρης σε ασικλοβίρη δεν διαταράσσεται. Πάντως, η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. **Αντενδείξεις:** Το VALTREX αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην βαλασικλοβίρη, την ασικλοβίρη ή σε οποιοδήποτε συστατικό του VALTREX. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Βαθμός ενυδάτωσης: Θα πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να διασφαλισθεί η επαρκής πρόσληψη υγρών από τους ασθενείς που κινδυνεύουν από αφυδάτωση, ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους. Χορήγηση σε ηλικιωμένους: Η δοσολογία είναι η ίδια με των ενηλίκων εκτός της περίπτωσης νεφρικής ανεπάρκειας. Πρέπει να διατηρείται ικανοποιητικός βαθμός ενυδάτωσης. Χορήγηση σε νεφρική ανεπάρκεια: Η δόση του VALTREX πρέπει να αναπροσαρμόζεται σε ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Ασθενείς με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νευρολογικών συμβαμάτων. Χρήση υψηλών δόσεων VALTREX σε ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση υψηλών δόσεων του VALTREX (8g/ημερησίως), σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Γι' αυτό χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων του VALTREX σε τέτοιους ασθενείς. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες χορήγησης του VALTREX σε μεταμόσχευση ήπατος. **Κύηση και γαλουχία:** **Κύηση:** Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη χρήση του VALTREX κατά τη διάρκεια της κύησης. Διά τουτο το VALTREX πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο εφ' όσον το αναμενόμενο όφελος υπερνισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους. **Ανπιθύμητες ενέργειες:** Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, κοιλιακά συμπτώματα, έμετος, διάρροια) και σπάνιες δερματικές, υπερευαισθησιακές, νεφρικές, ηπατικές (αναστρέψιμες) και νευροψυχιατρικές (αναστρέψιμες). Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. **Λ.Τ.:** • Δισκία 1000 mg x 21 € 111,97 • Δισκία 500 mg x 42 € 111,97 • Δισκία 500 mg x 10 € 26,65



## ΑΛΩΠΕΚΙΕΣ



Μοναδική τοπική αναστολή  
των ανδρογόνων και  
ρύθμιση του ανοσιακού  
συστήματος.



WORLD PATENT



Προϊόντα Ευρωπαϊκής Ένωσης Αποκλειστική Διάθεση: INPA Α.Ε.  
17ης Νοέμβριου 73, Βι.Πα. Πυλαίας, Τ.Κ. 543 52 Θεσσαλονίκη Τηλ.: 2310 951710,  
Κηφισίας 154, Τ.Κ. 15126, Αθήνα, Τηλ.: 210 8025014, Πληροφορίες: 2310 951709  
e-mail: [info@inpa-gr.com](mailto:info@inpa-gr.com) - [www.inpa-gr.com](http://www.inpa-gr.com)