Τι νεότερο στη διάγνωση και πρόληψη του Μελανώματος

■ ΓΙΩΡΓΟΣ ΧΡ. ΧΑΪΔΕΜΕΝΟΣ[1], ΖΩΗ ΑΠΑΛΛΑ[2], ΠΑΤΣΑΤΣΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ[3], ΕΛΕΝΗ ΣΩΤΗΡΙΟΥ[2]
[1]Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, MD, PhD, Ελευθεροεπαγγελματίας Ιατρός
[2]Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Νοσ/μείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/νίκης
[3]Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Β' Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσ/μείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη

Περίληψη: *Η συνεχής ανανέωση της Ιατρικής γνώσης στα θέματα της διάγνωσης και πρόληψης του Μελανώματος συνεχίζει να βρίσκει ανταπόκριση στους Ιατρούς λόγω της αυξανόμενης συχνότητας και φτωχής πρόγνωσης που παρουσιάζει ο καρκίνος αυτός του δέρματος όταν αργήσει να αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί. Η συσχέτιση με το τεχνητό μαύρισμα και το γονότυπο MC1R επιβεβαιώθηκε σε πρόσφατες μελέτες ενώ εντυπωσίασε η επιδημιολογική του συνύπαρξη με τη Νόσο του Parkinson. Έγινε προσπάθεια να τεθούν καλύτερα διαγνωστικά στοιχεία για την έγκαιρη διάγνωση του Οζώδους Μελανώματος, του κακοηθέστερου όλων των Μελανωμάτων, ο οποίος είναι ιδιαίτερα συχνός στους άνδρες άνω των 50 ετών. Η συμβολή της δερματοσκόπησης στη διάγνωση και παρακολούθηση του Μελανώματος αποτέλεσε ιδιαίτερο αντικείμενο έρευνας. Η σημασία της ανίχνευσης (screening) όλου του πληθυσμού συναντά δυσκολίες οικονομικής φύσεως αλλά η τηλεδερματολογία φαίνεται πως καλύπτει πολλά κενά ιδιαίτερα στις απομακρυσμένες περιοχές.*

Λέξεις κλειδιά: Μελάνωμα, διάγνωση, πρόγνωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνολο των «τυχαιοποιημένων» και «παρατήρησης» μελετών σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα στο Διαδίκτυο κατά το 2010 πλησίασε τις δύο εκατοντάδες, αλλά ελάχιστες είχαν το επιστημονικό ενδιαφέρον ώστε να περιληφθούν στην παρούσα δημοσίευση.

Από πλευράς νέων διαγνωστικών τεχνικών, είναι σημαντική η διαπίστωση του Ascierto από τη Νάπολη, πως η φασματοφωτομέτρηση, μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος στη διάγνωση των αρχικών σταδίων του Μελανώματος (Μ), έδειξε 66,6% και 76,2% αντίστοιχα ευαισθησία και ειδικότητα, τιμές αρκετά χαμηλές ώστε να εισαχθεί η τεχνική στην κλινική πράξη[1]. Ο in situ υβριδισμός (FISH) είναι ένα εξελισσόμενο διαγνωστικό εργαλείο του Μ στις ιστολογικές εξετάσεις. Σε πρόσφατη μελέτη από το Σικάγο[2] διαπιστώθηκε ότι οι μοριακές μεταβολές στο Χρωματόσωμα 6 διαφοροποιούνται ανάλογα με τον τύπο του Μ, και προσφέρουν σημαντική διαγνωστική ευαισθησία.

Η άποψη πως οι ασθενείς με Μ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου πρωτοπαθούς Μ, επιβεβαιώθηκε στην ανάλυση 89.000 όγκων μεταξύ των ετών 1973 και 2006[3]. Επιπρόσθετα, στον αυξημένο κατά 9 φορές κίνδυνο νέου Μ, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης Non Hodgkin Λεμφωμάτων και καρκίνου του προστάτη ή του στήθους. Είναι απαραίτητη επομένως η στενή παρακολούθηση των ασθενών με ιστορικό Μ ακόμη και για μελλοντικές άλλες κακοήθειες[3].

Νέες συγκριτικές, περιστατικό προς περιστατικό, μελέτες σε 1.167 ασθενείς, συνέδεσαν το Μ με την παρατεταμένη έκθεση στην τεχνητή UV ακτινοβολία[4] και το Solarium. Πρόσθετα, το τεχνητό μαύρισμα συνδυάστηκε με γενικότερες εθιστικές συμπεριφορές οι οποίες δεν αφορούσαν μόνο στην αισθητική εμφάνιση του σώματος στο 1/3 των ασθενών[5].

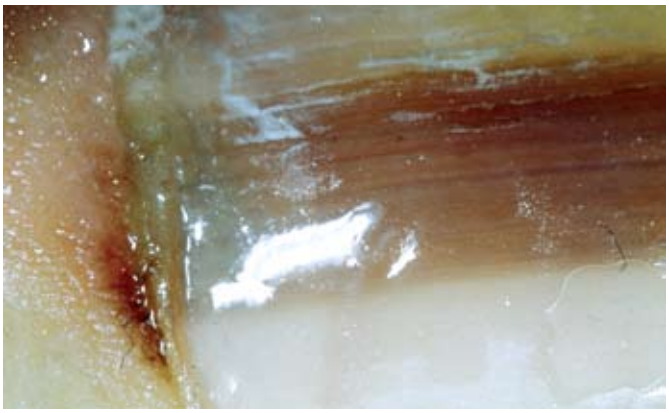
Το ερώτημα της συσχέτισης μεταξύ του Μ και του γονότυπου MC1R, προσπάθησαν να απαντήσουν ερευνητές από την Πενσυλβάνια των ΗΠΑ[6], εξετάζοντας 960 ασθενείς και 400 άτομα ελέγχου. Οι φορείς δύο χαμηλού κινδύνου ή μιας υψηλού κινδύνου ποικιλίας του γονότυπου MC1R, βρέθηκε να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο Μ (Odds Ratio 1.7-2.2). Ο κίνδυνος μάλιστα ήταν μεγαλύτερος στους λεγόμενους «αθώους» φαινότυπους, δηλ. εκείνα τα άτομα που μαυρίζουν πάντοτε ή/και έχουν σκουρόχρωμα μάτια ή μαλλιά (OR 2.4-3.2). Συστηματική μετα-ανάλυση 66 μελετών[7] έδειξε πως από τα χαρακτηριστικά εμφάνισης, τη μεγαλύτερη συμμετοχή στην εμφάνιση του Μελανώματος είχαν ο φωτότυπος I/II, οι εφηλίδες και το ξανθό χρώμα των μαλλιών. Όσον αφορά στο χρώμα των ματιών, η συμμετοχή ήταν μικρότερη, με μεγαλύτερη ωστόσο την αξιολόγηση για τα μπλε/μπλε-πράσινα μάτια παρά για τα γκρίζα/γκριζοπράσινα ή λαδιά στην απόχρωση.

Σε άλλη μετα-ανάλυση επιβεβαιώθηκε πως μόνο ένα μικρό ποσοστό Μ, πάντοτε κάτω του 7%, αποδίδεται σε οικογενείς παράγοντες[8]. Επίσης, ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση από τα στοιχεία του SEER (US Surveillance Epidemiology and End Results) και 31 Κέντρων με Ιδιοπαθή Νόσο του Parkinson, πως σε βάθος πενταετίας οι ασθενείς με Νόσο Parkinson είχαν 7 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν διηθητικό μελάνωμα[9].

Η τηλεΔερματολογία αποδείχτηκε ικανοποιητική στη διάγνωση των μελαγχρωματικών βλαβών, γιατί σε σύγκριση με την άμεση κατά πρόσωπο εξέταση, μόνο στο 12,3% των 491 βλαβών που ελέγχθηκαν υπήρχε διαφορά με κλινική διαγνωστική σημασία[10].

Σε ανασκόπηση των διηθητικών Μ το 2004 στη ΒΔ Γαλλία και με σκοπό να ερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την έγκαιρη διάγνωση του Μ, διαπιστώθηκε πως το 45% των Μ διαγνώσθηκαν από Δερματολόγους[11]. Το 26% διαπιστώθηκε από τους γενικούς ιατρούς. Ωστόσο, οι τελευταίοι βρέθηκαν να παραπέμπουν συχνό- ⇨

Εικόνα 1. *Κλινική εικόνα in situ Μελανώματος νυχιού, το οποίο παρέμενε σύμφωνα με το ιστορικό της 33χρονης ασθενούς αμετάβλητο από τότε που πρωτοεμφανίστηκε, προ 5ετίας.*



Εικόνα 2. *Το σημείο Hutchinson, δηλ. η υπέρχρωση του περιωνυχικού δέρματος, φαίνεται σαφέστερα με τη δερματοσκόπηση.*

τερα τα οζώδη Μ, τα πάχους άνω των 3mm και τα ελκωτικά Μ. Τέτοια περιστατικά δεν διαπιστώθηκαν στους ασθενείς υπό δερματοσκοπική παρακολούθηση. Πρέπει να σημειωθεί πως από το 2005, επόμενο της μελέτης έτος, άρχισαν να καλύπτονται από το κράτος μόνον τα έξοδα όσων ασθενών παραπέμπονται από τους Γενικούς Ιατρούς. Το συμπέρασμα πάντως των συγγραφέων παρέμεινε στις παρακάτω προτροπές: Χρειάζονται εκστρατείες ενημέρωσης των ηλικιωμένων, εύκολη πρόσβαση στους δερματολόγους και εκπαίδευση των γενικών ιατρών[11].

Τα οζώδη Μ αποτελούν το 15-30% των Μ και το μισό περίπου των Μ με πάχος άνω των 2mm, στους άνδρες άνω των 50 ετών. Πολύ συχνά ωστόσο, δεν μπορούν να διαγνωσθούν έγκαιρα. Στην κλινική διάγνωση του Μ χρησιμοποιούνται συχνά δύο μνημονικοί κανόνες: των Τριών C (Color, Contour, Change) που στην ελληνική μπορούν να αποδοθούν ως ΧΑΠ (Χρώμα, Αλλαγή, Περίγραμμα) και ο EFG (Elevation, Firmness, Growth) που μπορεί να αποδοθεί ως Έπαρμα, Στερεό, Αύξηση εντός μηνός. Το σημείο της τοπικής ενόχλησης με τη μορφή κνησμού ή πόνου δεν είναι βεβαίως ειδικό, αλλά αξίζει να προστεθεί με το γράμμα D (Disturbance) στον κανόνα ως DEFG12 και στην ελληνική απόδοση ως ΕΕΣΑ. Σε πολυκεντρική μελέτη αναλύθηκαν 11 περιστατικά Μ σε σχετικά πρώιμη φάση, γνωστά ως Λεπτά Οζώδη Μ. Επισημάνθηκε πως ο κλινικός κανόνας ABCD συχνά απουσίαζε[13]. Δερματοσκοπικά, διαπιστώθηκε η παρουσία ομοιογενούς, αλλά ανοργάνωτου και ασύμμετρου πρότυπου ή άμορφη εικόνα με άτυπα αγγεία. Τελικά, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το ιστορικό της νέας ή μεταβαλλόμενης βλάβης και τα δερματοσκοπικά στοιχεία, είναι περισσότερο σημαντικά διαγνωστικά μέσα από τα κλινικά στοιχεία {D}EFG & 3C's. Προέτειναν επίσης να ενταθεί η άμεση δερματολογική εκτίμηση και η δευτερογενής πρόληψη, ώστε να αυξηθεί η ετοιμότητα και γνώση των ασθενών που συχνά αποτελούν τους πρώτους που διαπιστώνουν τον όγκο[13].

Με το σκοπό να απαντηθεί το ερώτημα πόσο εφικτή είναι η διάκριση ενός in situ Μ των νυχιών από αντίστοιχη καλοήθη μελαγχρωματική βλάβη, εκτιμήθηκαν 12 περιστατικά μελανωνυχιών[14]. Μελετήθηκε η σχετική διαγνωστική αξία των κάτωθι κριτηρίων: Ανομοιογενής υπέρχρωση με γραμμές σε διάφορα χρώματα, διαχωρισμός στην κοίτη του νυχιού, ταχεία μεγέθυνση, ευρύτερο το εγγύς από το απώτερο τμήμα της μελαγχρωματικής ταινίας, ακαθόριστα πλάγια όρια, υπέρχρωση του γύρω δέρματος, ηλικία μεταξύ 50 και 70 ετών, μεγαλύτερο των 3mm εύρος της βλάβης, προσβολή του δείκτη του κυριαρχούντος χεριού, οικογενειακό ή προσωπικό ιστορικό Μ, δερματοσκόπηση πριν και κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν πως η διαχειρουργική δερματοσκόπηση ήταν η μόνη με σημαντική διαγνωστική αξία και πως η διαγνωστική ακρίβεια, ακόμη και για τους πλέον εξειδικευμένους δερματολόγους, ήταν χαμηλή, μεταξύ 46 και 55%[14]. Πρέπει να σημειωθεί πως το μελάνωμα των νυχιών παρουσιάζει γενικά φτωχή πρόγνωση, έχοντας μεγαλύτερο μέσο πάχος συγκρινόμενο με τα δερματικά Μ (3mm vs 1mm κατά Breslow). Αυτό αποδίδεται στην καθυστερημένη διάγνωση, δεδομένου ότι το 52% διαγιγνώσκεται 18 μήνες μετά την 1η εξέταση. Είναι επομένως αναγκαία η ευαισθητοποίηση των λειτουργών Υγείας για την έγκαιρη διάγνωσή τους. Η διαπίστωση γενικότερης αδυναμίας στην ανίχνευση των in situ Μ των νυχιών, δεν βρίσκει σύμφωνους πολλούς μελετητές[15], με τους οποίους συντάσσεται και ο γράφων. Οι εξαιρετικά δύσκολες στη διάγνωση περιπτώσεις, δεν μπορούν να θέσουν σε αμφισβήτηση τις διαγνωστικές ικανότητες που διαθέτουν οι κλινικοί γιατροί και εν προκειμένω οι δερματολόγοι. Μια πρόσφατη περίπτωση in situ Μ αποτυπώνεται στις εικόνες 1 και 2.

Στην προσπάθεια να διερευνηθεί η χρησιμότητα της ψηφιακής δερματοσκοπικής παρακολούθησης, 688 ασθενείς παρατηρήθηκαν επί 44 μήνες στη Γερμανία[16]. Το 50% και 22% αντίστοιχα των ασθενών με Σύνδρομο FAMM ((Familial atypical mole and Multiple Melanoma Syndrome) και AMS (Atypical mole Syndrome) ανέπτυξαν Μ. Η αναλογία των αφαιρουμένων λόγω ατυπίας, Μ προς καλοήθεις βλάβες, ποίκιλλε από 1 προς 79 μεταξύ των ασθενών με πολλούς σπίλους (MN, Multiple Nevi), στο 1 προς 15 για τους ασθενείς με Σύνδρομο άτυπων Σπίλων (AMS), και 1 προς 4 για τους ασθενείς με Σ. FAMM. Ο αριθμός των κοινών σπίλων αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου Μ, αλλά μόνο στη μονοσήμαντη ανάλυση και όχι στην πολυπαραγοντική, δείχνοντας πως δεν είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου. Η συχνότητα του Μ συνδεόταν με τον αριθμό των άτυπων σπίλων, αλλά δεν υπήρχε περαιτέρω αυξημένος κίνδυνος στα άτομα με περισσότερους των 17 άτυπων σπίλων. Οι ασθενείς με Σ. FAMM και AMS αποτελούσαν το 33% των ασθενών αλλά ανέπτυξαν το 91% ⇨

των Μ, δηλ.116 από τα 127. Η αναλογία ήταν 1 Μ κάθε 150 επισκέψεις στην ομάδα των ασθενών με πολλαπλούς σπίλους, 1 κάθε 15 επισκέψεις στο Σ. άτυπων σπίλων και 1 στις 5 επισκέψεις στο Σ. FAMM. Οι συγγραφείς οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως καλύτερη είναι η εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών, προτείνοντας την ανά 3μηνο εξέταση των ασθενών με Σ. FAMM και ανά 6-12 μήνες των ασθενών με AMS[16].

Το 2% των ασθενών που παίρνουν voriconazole, ένα συστηματικό αντιμυκητιασικό που χρησιμοποιείται συχνά στους ανοσοκατασταλμένους, παρουσιάζουν φωτοευαισθησία. Με αφορμή 5 ασθενείς με Μ υπό χρόνια λήψη voriconazole συνεστήθη η παρακολούθηση των ασθενών αυτής της κατηγορίας[17].

Εντυπωσιακή ήταν η εμφάνιση Μ σε μεταμοσχευμένο ασθενή από δότη που είχε ιστορικό Μ προ 32 ετών, χωρίς υποτροπή για όλο αυτό το διάστημα. Αξίζει να σημειωθεί πως μόνο ο λήπτης του πνεύμονος παρουσίασε Μ, αντίθετα με τους 4 λήπτες άλλων οργάνων που δεν εκδήλωσαν νόσο 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Υποστηρίχτηκε ως πιθανή ερμηνεία το φαινόμενο καρκινικών κυττάρων «σε ύπνωση» ακόμη και για ολόκληρη τη ζωή στα ανοσοϊκανά άτομα, με επαναδραστηριοποίησή τους όταν μεταβληθεί το ανοσολογικό σύστημα. Απαραίτητη επομένως είναι η λήψη πλήρους ιστορικού για Μ στους δότες οργάνων[18].

Στο ερώτημα εάν «μειώνεται η νοσηρότητα και θνησιμότητα με το screening του γενικού πληθυσμού είτε με την αυτοεξέταση όλου του σώματος είτε με τη βοήθεια ενός Γενικού Ιατρού;» η απάντηση ήταν σχεδόν απροσδόκητη. Με βάση τυχαιοποιημένες (Randomized controlled trials, RC) και συγκριτικές περιστατικών (Case-control studies, CC) μελέτες από το 1999 έως το 2005, η USPSTF (US Preventive Services Task Force) υποστήριξε πως δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη που να τεκμηριώνει θετικότητα στη σχέση κέρδους-οφέλους στην πρόληψη του καρκίνου του δέρματος, με την εξέταση του όλου σώματος στον ενήλικα γενικό πληθυσμό[19].

Ήταν λογικό να δημιουργηθούν επικρίσεις και σχόλια σ'αυτή τη θέση της USPSTF. Τόσο μάλλον όταν η πρότασή της ήταν να γίνει μελέτη με 800.000 ασθενείς για να έχει στατιστική ισχύ, εργασία αδύνατη με τις επικρατούσες συνθήκες. Υπενθυμίζεται πως τέτοια μελέτη με σκοπό να περιλάβει 800.000 ασθενείς, άρχισε στην Αυστραλία και εγκαταλείφτηκε γιατί δεν εγγράφονταν αρκετοί ασθενείς[20]. Είναι φανερό πως τέτοια προσπάθεια απαιτεί κόπο και χρήμα. Επιπρόσθετα, οι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες δεν δίνουν πάντα σταθερές, αποφασιστικές απαντήσεις σε τέτοιου είδους ερωτήματα. Στο τέλος, μετρά το βάρος της γνώμης ενώ οι προτιμήσεις των ασθενών και των Ιατρών πρέπει εξ ίσου να λαμβάνονται υπ' όψη. Ωστόσο, γνωστοί δερματολόγοι υποστήριξαν την άποψη της USPSTF, λέγοντας πως ο γενικός έλεγχος απαιτεί υψηλό κόστος. Γι αυτό και αντιπρότειναν την εξέταση για καρκίνο του δέρματος κάθε ασθενή που έρχεται στο δερματολογικό ιατρείο για οποιαδήποτε αιτία[21]. Ο λόγος είναι το μικρότερο βάρος απόδειξης στη σχέση κόστους-οφέλους.

Στην προσπάθεια να συγκριθούν τα αποτελέσματα των τμηματικών βιοψιών προς εκείνες των ολικών εξαιρέσεων στην ιστολογική διαγνωστική ακρίβεια και μικροσταδιοποίηση των Μελανωμάτων, μελετήθηκαν στο Τμήμα Επιδημιολογικής και Προληπτικής Ιατρικής της Μελβούρνης 3.348 περιστατικά στο διάστημα 1995-2006[22]. Υπενθυμίζεται ότι το 1/3 των Δερματολόγων στις ΗΠΑ χρησιμοποιούν την τμηματική βιοψία για τη διάγνωση του Μελανώματος. Διαπιστώθηκε πως το 7% των τμηματικά εξετασθέντων δυσπλασικών σπίλων ήταν Μ που δεν είχαν διαγνωσθεί παρά μόνο μετά την ολική τους εξαίρεση. Το 3,4% των αποτελεσμάτων από τις τμηματικές βιοψίες ήταν ψευδώς αρνητικά για Μελάνωμα, ενώ το 5,5% ήταν ψευδώς θετικά, ιδιαίτερα οι σπίλοι Spitz. Σημαντικά αυξημένες πιθανότητες εσφαλμένης διάγνωσης υπήρχαν με τη βιοψία punch (Odds Ratio, OR 16.6) και shave (OR 2.6). Αυξημένο ποσοστό εσφαλμένης διάγνωσης υπήρχαν επίσης στα Μ των άκρων (OR 5.1), στο δεσμοπλαστικό (OR 3.8) και το σπιλοειδές (OR 28.4), όπως και στα Μ που αντιμετωπίστηκαν από γενικούς ιατρούς (OR 6.1). Επιβεβαιώθηκε τέλος η άποψη πως η τομή ενός Μ δεν οδηγεί σε μετάσταση ή χειρότερη πρόγνωση[22].

Ο Marghoob[23] άσκησε έντονη κριτική στο προηγούμενο άρθρο και συγκεκριμένα στις διαπιστώσεις του για τους γενικούς ιατρούς, επισημαίνοντας το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν στην Αυστραλία δεδομένου ότι αναγκάζονται να αντιμετωπίσουν περισσότερα περιστατικά και πιο σπάνιες μορφές από ότι οι Δερματολόγοι, αν και δεν γνωρίζουν αρκετά ώστε να λύσουν τα προβλήματα που συναντούν. Επισημαίνεται τέλος παλαιότερη ρήση με την οποία συμφωνεί όλη η ιατρική κοινότητα : "Είναι καιρός να ξεπεράσουμε το ποιος είναι ο καλύτερος και να δουλέψουμε όλοι οι γιατροί μαζί ώστε ο κάθε άρρωστος να έχει την καλύτερη δυνατή ιατρική βοήθεια"[24].

Σημείωση: Τμήμα της παρούσας δημοσίευσης ανακοινώθηκε με τη μορφή εισήγησης από τον Γ.Χ. στο 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μελανώματος, 13-15 Ιαν 2011, στην Αθήνα.

Βιβλιογραφία

1. Ascierto PA, Palla M, Ayala F et al. The role of spectrophotometry in the diagnosis of melanoma. BMC Dermatol. 2010; 10:5.
2. Gerami P, Mafee M, Lurtsbarapa T et al. Sensitivity of fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis using RREB1, MYB, Cep6, and 11q13 probes in melanoma subtypes. Arch Dermatol 2010; 146:273-278.
3. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. Arch Dermatol 2010; 146:265-272.
4. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:1557-1568.
5. Mosher CE, Danoff-Burg S. Addiction to Indoor Tanning. Relation to anxiety, depression, and substance use. Arch Dermatol 2010; 146:412-417.
6. Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, et al. Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? Cancer. 2010; 116:2416-28.
7. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. Int J Cancer 2010; 127:2430-2445
8. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19:65-73.
9. Bertoni JM, Arlette JP, Fernandez HH, et al. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study Arch Neurol 2010; 67:347-352.
10. Tan E, Yung A, Jameson M, et al. Successful triage of patients referred to a skin lesion clinic using teledermoscopy (IMAGE IT trial). Br J Dermatol. 2010; 162:803-11.
11. Durbek F, Vitry F, Granel-Brocard F et al. The role of circumstances of diagnosis and access to dermatological care in early diagnosis of cutaneous melanoma. A population-Based study in France. Arch Dermatol 2010; 146: 240-246
12. Χαϊδεμένος Γ. Οζώδες μελάνωμα. Στο: Χαϊδεμένος Γ. (συγγρ.) Δερματοσκόπηση. Θεωρητικά στοιχεία και εφαρμογή στην κλινική πράξη, Εκδ. Καυκάς, Αθήνα, 1η έκδοση 2009, σελ.154-156.
13. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, Clinical and Dermoscopic Characteristics of Thin Nodular Melanoma. Arch Dermatol 2010; 146:311-318.
14. Di Chiacchio N, Hirata SH, Enokihara MY, et al. Dermatologists' accuracy in early diagnosis of Melanoma of the Nail Matrix. Arch Dermatol 2010; 146:382-387.
15. Jellinek NJ. Dermoscopy between the lines. Arch Dermatol 2010; 146:431-433.
16. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, et al. Melanoma associated with long-term Voriconazole therapy. A new manifestation of chronic photosensitivity. Arch Dermatol 2010; 146:300-304.
17. Haenssle HA, Korpas M, Hansen-Hagge C, et al. Selection of Patients for long-term Surveillance with Digital Dermoscopy by Assessment of Melanoma Risk Factors. Arch Dermatol 2010; 146: 257-264.
18. Strauss DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation, Lancet Oncol 2010; 11:790-796.
19. US Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009; 150:188-193.
20. Aitken JF, Elwood JM, Lowe JB. A randomized trialof population screening for melanoma. J Med Screen 2002; 9:33-37.
21. Bigby M. Why the evidence for skin cancer screening is insufficient. Lessons from prostate cancer screening. Arch Dermatol 2010; 146:322-324.
22. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma. Experience of an Australian Tertiary Referral Service. Ng JC, Swain S, Dowling JP, et al. Arch Dermatol 2010; 146:234-239.
23. Marghoob AA, Terushkin V, Dusza SW, et al. Dermatologists, General Practitionners, and the best method to biopsy suspect melanocytic neoplasms. Arch Dermatol 2010; 146:325-328.
24. Feldman SR, Coates ML, Fleischer AB Jr, et al. Comparing the diagnostic accuracy of dermatologists and nondermatologists. Arch Dermatol 2001; 137:1645-1646.