

KOŽNI MELANOM V NOSEČNOSTI

Barbara Perić

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko kirurgijo

Povzetek

Kožni melanom (KM) je eden najpogostejših rakov, odkritih med nosečnostjo. Raziskovalci ocenjujejo, da je v Evropi incidenca v nosečnosti odkritega KM 5–10/100.000 nosečnosti. Negativen vpliv nosečnosti na pojav ali napredovanje KM ni bil nikoli zanesljivo dokazan. Lokalno ali lokoregionalno omejeno bolezen večinoma uspešno in varno zdravimo s kirurškim posegom, opravljenim po koncu prvega tromesečja nosečnosti ob upoštevanju nekaterih posebnosti kirurgije v tem obdobju. Prisotnost oddaljenih zasevkov lahko varno opredelimo z MR. Bolnicam s IV. stadijem bolezni je treba svetovati prekinitve nosečnosti ali sprožiti porod z namenom uvedbe sistemskega zdravljenja. KM lahko zaseva preko posteljice. Po porodu matere s IV. stadijem bolezni je nujen pregled posteljice ter slikovna diagnostika in redno spremljanje otroka.

Uvod

Ob nosečnici z novoodkritim kožnim melanomom (KM) se soočimo s številnimi vprašanji. Na mnoga zaradi redkosti bolezni ne znamo odgovoriti, ob tem pa smo obremenjeni z domnevami iz preteklosti, na podlagi katerih razmišljamo zgolj o negativnem učinku nosečnosti na KM. Kratek pregled novejših spoznanj skuša prikazati, kako pogost je pravzaprav KM v nosečnosti, kako nosečnost vpliva na potek bolezni, kako KM v nosečnosti zdravimo ter kako bolezen vpliva na plod.

Epidemiologija

KM je eden izmed najpogostejših rakov žensk v rodni dobi. Znano je, da incidenca KM narašča, avstralski raziskovalci pa menijo, da narašča tudi incidenca z nosečnostjo povezanega melanoma (KM, odkrit v nosečnosti in 12 mesecev po porodu, angl. pregnancy-associated malignant melanoma, PAMM). V Avstraliji je bila incidenca PAMM leta 1994 37/100.000, leta 2008 pa že 52/100.000 nosečnosti. V Evropi je incidenca KM v nosečnosti nekoliko nižja, 5–10/100.000 nosečnosti. KM predstavlja 8 % rakov, odkritih v nosečnosti, in je poleg raka dojk, raka materničnega vratu, akutne levkemije in limfoma eden

najpogosteje odkritih rakov nosečnic. Menijo, da razlog za porast PAMM tiči v naraščajoči povprečni starosti žensk v nosečnosti.

Zanimivo je, da sta starost v nosečnosti in število nosečnosti dejavnika, ki zmanjšata ogroženost za PAMM. Ogroženost za PAMM je manjše pri ženskah, ki se za prvo nosečnost odločijo mlajše in so noseče večkrat. Ženska s tremi predhodnimi nosečnostmi ima tako kar za 41 % nižje tveganje za PAMM kot predhodno nulipara.

Vpliv nosečnosti na KM

V preteklosti je veljalo prepričanje, da ženski spolni hormoni vplivajo na pojav in progres KM in so vzrok za slabšo prognozo bolezni v nosečnosti. Progesteronske in estrogenske receptorje so namreč odkrili na vzorcih nekaterih tumorjev. V prid teoriji naj bi bila tudi sprememba pigmentacije v nosečnosti in dejstvo, da je KM redek pred obdobjem pubertete.

Vprašanje vpliva hormonov je botrovalo številnim laboratorijskim raziskavam, ki so pokazale, da tako displastični melanocitni nevusi kot KM izražajo estrogenske receptorje beta (ER-beta) medtem ko estrogenskih receptorjev alfa (ER-alfa) niso nikoli dokazali na melanocitnih tumorjih. Opisana je izguba ekspresije ER-beta, ki korelira z naraščajočo debelino tumorja po Breslowu. Razlika v ekspresiji receptorjev pri KM nosečnic v primerjavi z ekspresijo na tumorjih žensk, ki med boleznijo niso bile noseče, ni bila dokazana. Kljub temu nekateri raziskovalci menijo, da na razvoj KM vplivajo tako estrogen kot androgeni, a kompleksnega mehanizma delovanja trenutno še ne razumemo. Omeniti je treba še, da ni dokazov, ki bi potrjevali vpliv oralnih kontracepcijskih sredstev, hormonskega nadomestnega zdravljenja ali zdravljenja neplodnosti na pojav ali napredovanje KM.

Eno od uveljavljenih prepričanj iz preteklosti je tudi, da se KM lahko razvije iz benignega nevusa med nosečnostjo, nato pa se pod vplivom te tudi hitreje razvije. Razvilo se je v 50. letih prejšnjega stoletja na podlagi opisa posameznih primerov. V prid temu naj bi govorila večja debelina tumorja po Breslowu med nosečnostjo odkritih KM. Danes menimo, da je večja debelina posledica pozno odkritega KM. Predvsem pri ženskah s sindromom displastičnih nevusov namreč spremembe, opažene med nosečnostjo, pogosto pripisujejo običajnim fiziološkim spremembam. Klinične znake KM tako lahko zmotno opredelimo kot hiperpigmentacijo nevusa med nosečnostjo, rast tumorja pa pripišemo pričakovanemu raztezanju kože. Pomembno je poudariti, da se KM med nosečnostjo klinično in dermoskopsko ne razlikuje od KM sicer in ga ne smemo zamenjati za displastični nevus. Sprememba roba ali barve ni del običajnih nosečniških sprememb nevusa, tovrstne spremembe vedno veljajo za sumljive. Ni dokazov, da nosečnost vpliva na dermoskopske ali histološke značilnosti KM.

Kaj pa imunosupresija med nosečnostjo? Poznamo številne prilagoditve imunskega sistema, ki omogočajo celicam raka rast in razvoj, raziskovalci pa poročajo o podobnih spremembah imunskega sistema v nosečnosti. Te so nujne, saj bi v nasprotnem lahko bili očetovi antigeni prepoznani kot materinemu telesu tuji. Dokazov, na podlagi katerih bi lahko trdili, da imunske spremembe v nosečnosti vodijo v nastanek ali napredovanje KM, ne poznamo.

Ali torej nosečnost ob odkritju KM vpliva na preživetje? Raziskovalci so skušali odgovoriti na to vprašanje in se večinoma strinjali, da vpliva ni mogoče dokazati. Najbolj znana metaanaliza štirih raziskav je sicer ocenila, da PAMM predstavlja kar za 56 % odstotkov večjo ogroženost za smrt, a so kasneje številni drugi raziskovalci nasprotovali naboru podatkov in opredelitvi PAMM. Podobna analiza treh raziskav, ki jo je opravila Martires s sodelavci, je v nasprotju z metaanalizo pokazala statistično nepomembno zvišanje smrtnosti ob PAMM, ta skupina raziskovalcev pa je ovrgla tudi nekatera druga poročila o negativnem vplivu nosečnosti. Na podlagi sicer majhnega števila raziskav z ustreznim naborom bolnic in kontrol torej sklepamo, da nosečnost ob odkritju KM ne poslabša preživetja bolnic. Prav tako ni nič slabše preživetje bolnic, katerih KM je bil odkrit pred nosečnostjo ali ≤ 5 let po porodu.

Ker je 35 % žensk je ob odkritju KM v rodni dobi, nas pogosto zanima tudi, ali po zaključku zdravljenja bolnica lahko načrtuje nosečnost. Individualen posvet naj temelji na znanih prognostičnih dejavnikih KM; debelini po Breslowu, prisotnosti ulceracije in regionalnih zasevkov. Le bolnicam z neugodnimi prognostičnimi dejavniki odsvetujemo nosečnost v obdobju treh let, saj so ponovitve bolezni najpogostejše v prvih letih po odkritju KM. Ob posvetu moramo seveda upoštevati bolničine želje in starost.

Zdravljenje KM med nosečnostjo

Večino sumljivih kožnih tumorjev med nosečnostjo varno odstranimo z uporabo lokalnega anestetika. Pozorni moramo biti na položaj bolnice med posegom in ustrezno izbiro uporabljenih zdravil. Priporočljivo je, da nosečnica med posegom leži na levem boku, z medenico podloženo desno za 15°, kar olajša pritok venske krvi in zmanjša tveganje sinkope. Nekateri v izogib hipotenziji in hipoksemiji svetujejo spremljanje vitalnih znakov bolnice tudi med posegom v lokalni anesteziji.

Pri kirurških posegih med nosečnostjo moramo biti pozorni na izbiro uporabljenih zdravil; varno lahko uporabimo lokalna anestetika bupivakain in lidokain, kot razkužilo pa klorheksidin. Za lajšanje bolečin uporabimo paracetamol in nekatere opiatne analgetike, kot je oksikodon.

Tudi posegi v splošni anesteziji so za nosečnico varni ob upoštevanju nekaterih posebnosti. Tveganje za teratogene učinke na plod je največje med 18. in 58. dnevom nosečnosti. Kasneje lahko škodljivi učinki vplivajo predvsem na

rast ploda. Ocenjujejo, da je nevarnost za splav ob splošni anesteziji v prvem tromesečju 10,5-%, vzrok naj bi bil stres, ki ga občuti nosečnica. Z napredovanjem nosečnosti se ogroženost zmanjša. Kirurških posegov v splošni anesteziji, če je le mogoče, ne opravljamo v prvem tromesečju.

Znano je večje tveganje za globoko vensko trombozo in pljučno embolijo med nosečnostjo, oboje preprečimo z uporabo nizkomolekularnega heparina ob posegu. Vedno se moramo izogniti morebitni hipoksemiji ploda in preprečiti hipotenzijo, hipoksijo ter hipokapnijo ali hiperkapnijo med posegom. Priporočljivo je, da nosečnico in plod pred in po posegu v splošni anesteziji z UZ pregleda ginekolog.

Pri odločanju o nujnosti slikovne diagnostike moramo razmisliti o varnosti preiskave za plod, možnosti nadaljnjega zdravljenja med nosečnostjo in upoštevati želje nosečnice. Potrebna je le pri nosečnici s KM kliničnega stadija III ali IV. Ob stadiju III namreč pri 30 % bolnikov s KM že lahko odkrijemo oddaljene zasevke. Povsem varna je UZ-preiskava, ob tistih, kjer je nosečnica izpostavljena sevanju, pa smo bolj previdni.

Tveganje za nastanek malformacij ploda v prvem tromesečju je ob sevanju z dozo 50 do 100 mSv zanemarljivo, relativna ogroženost za razvoj kateregakoli raka v primeru, da zarodek prejme sevanje 10 mSv, pa je 1,4-kratna. Ob CT-preiskavi plod prejme sevanje 25 do 40 mSv, s sodobno zaščito in nadzorom izpostavljenosti pa to sevanje lahko dodatno znižamo za 15–60 %. Tako v nujnih primerih po koncu prvega tromesečja lahko uporabimo tudi CT-preiskavo.

Pri nosečnicah za zamejitev bolezni, ko je to potrebno, uporabljamo predvsem MR. Ker morebiten teratogen učinek MR ni raziskan, preiskavo, če je le mogoče, opravimo po koncu prvega tromesečja. Uporaba gadolinijevega kontrasta zaradi teratogenosti ni dovoljena. Tudi med 18F-PET/CT-preiskavo je nosečnica izpostavljena dozi 5-10 mSv, zato se raje odločimo za PET-MR, če je ta na voljo.

Vse odločitve o zdravljenju KM med nosečnostjo sprejemamo multidisciplinarno v sodelovanju onkologov in ginekologov. Bolnicam s tumorjem T3 in T4 z namenom zamejitve bolezni svetujemo biopsijo varovalne bezgavke med nosečnostjo. Ob tem opravljena limfoscintigrafija s tehnecijem-99m (Tc-99m) je varna, saj se ob injiciranju nanodelcev večina aktivnosti zadrži na mestu injekcije, plod pa je izpostavljen sevanju < 0,14 mGy. Zaradi možnosti anafilaktične reakcije (pogostost 2,7-%) in teratogenega učinka ne uporabljamo modrila. Odlog biopsije varovalne bezgavke na čas po porodu ne zmanjša zanesljivosti metode, poseg lahko predvsem pri nosečnicah s tumorji T1b in T2 zaradi nizke verjetnosti za prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah opravimo po porodu.

Odkritju zasevka v varovalni bezgavki običajno sledi kirurška odstranitev celotne bezgavčne lože. Nemški raziskovalci so predlagali naslednji algoritem

zdravljenja med nosečnostjo; ob mikrozasavku (zasevek < 0,1mm kjerkoli v bezgavki) svetujejo odlog posega na obdobje po porodu. Ob makrozasavku v varovalni bezgavki pa je materino življenje lahko ogroženo, KM pa lahko zaseva prek posteljice, zato svetujejo dokončanje posega med nosečnostjo ali, ko je to mogoče, sprožitev poroda ter zamejitev boleznih in odstranitev bezgavčne lože. Pri doječi materi je potreben 24-urni interval med prejemom kontrasta za MR- ali CT-diagnostiko oziroma splošno anestezijo in nadaljevanjem dojenja.

Pri bolnici s IV. stadijem bolezni je načrtovanje zdravljenja še znatno težje. Ob odkritju pred 20. tednom nosečnosti svetujemo prekinitev nosečnosti, po 34. tednu pa sprožitev poroda, kakor hitro je to mogoče. Če se bolnica s tem ne strinja, lahko ob posameznem zasavku svetujemo kirurški poseg. Ob oligometastatski bolezni pa ponudimo zgolj podporno terapijo, saj ni podatkov o varnosti uporabe ipilimumaba, vemurafeniba, dabrafeniba, trametiniba ali kobimetiniba v nosečnosti. Opisan je le en primer nosečnice, ki je prejela vemurafenib. Prišlo je do zastoja rasti ploda, ob sproženem porodu v 30. tednu nosečnosti pa je bil otrok zdrav. Zanimivo je, da so se v redkih primerih uporabe dakarbazina in temozolamida v nosečnosti otroci rodili zdravi, kljub temu, da dakarbazin na podlagi živalskih študij velja za teratogenega.

O varnosti radioterapije med nosečnostjo ni zanesljivih podatkov, čeprav so avstralski avtorji mnenja, da je to zdravljenje med nosečnostjo varno, če v polje obsevanja ni zajeta maternica. Povsem varna je verjetno stereotaktična radiokirurgija, ob zdravljenju zasavkov ČŽS matere je namreč plod v 25. tednu gestacije prejel le 0,01 % največje doze sevanja, kar ni vplivalo na razvoj po porodu.

Vpliv KM na plod

KM pogosteje kot drugi raki zaseva prek posteljice. Verjetnost za prisotnost zasavkov ploda matere s KM je 17-%. Tveganje za smrt novorojenčka je ob odkritih zasavkih na posteljici 25-%. Po porodu je zato nujen makro- in mikroskopski pregled posteljice. V literaturi je opisanih 32 primerov zasavkov v posteljici, zasevke so ob tem odkrili pri sedmih novorojenčkih [10]. Če pregled posteljice potrdi zasevke, je treba novorojenčka spremljati 24 mesecev. Pregled mora vključevati pregled kože, UZ jeter, RTG pljuč, določitev serumskega nivoja jetrnih encimov in LDH.

Raziskave, namenjene otrokom mater, ki so za rakom zbolele med nosečnostjo, so pokazale, da izpostavljenost kirurgiji, kemoterapiji ali radioterapiji ne vpliva škodljivo na njihov razvoj, srčno funkcijo ali miselne sposobnosti v zgodnjem otroštvu.

Zaključek

KM med nosečnostjo je redka bolezen. Primerjava stadijev z bolnicami, ki med boleznijo niso noseče, pokaže, da KM med nosečnostjo ne pomeni slabše prognoze bolezni. Zagotoviti moramo pravočasno diagnostiko sumljivih kožnih tumorjev med nosečnostjo, ob odkritju KM pa ustrezno in za plod varno zdravljenje. Vse odločitve morajo biti sprejete multidisciplinarno. Pri bolnici s stadijem IV med nosečnostjo ne smemo pozabiti na ustrezno oskrbo novorojenčka.

Viri in literatura

1. Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Does pregnancy after a diagnosis of melanoma affect prognosis? Systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg* 2015; 41(8):875-882.
2. Crisan D, Treiber N, Kull T, Widschwendter P, Adolph O, Schneider LA. Surgical treatment of melanoma in pregnancy: a practical guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(6):585-593.
3. De CS, Garofalo S, Degennaro VA, Zannoni GF, Salvi S, Moresi S et al. Placental and infant metastasis of maternal melanoma: a new case. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(4):417-418.
4. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(4):669-678.
5. Maleka A, Enblad G, Sjors G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol* 2013; 31(11):e192-e193.
6. Martires KJ, Pomeranz MK, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS. Pregnancy-associated melanoma (PAMM): Is there truly a worse prognosis? Would not sound alarm bells just yet... *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(2):e77.
7. Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS. Meta-analysis concerning mortality for pregnancy-associated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(10):e107-e108.
8. Morton SK, Morton AP. Melanoma and pregnancy. *Australas J Dermatol* 2017.
9. Richtig G, Byrom L, Kupsa R, Schaidler H, Hofmann-Wellenhof R, Wolf IH et al. Pregnancy as driver for melanoma. *Br J Dermatol* 2016.
10. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open* 2016; 1(3):e000016.