

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

"ΕΛΕΥΘΩ", 4: 213-219, 2013

Κακοήθες μελάνωμα και εγκυμοσύνη

Ιωάννης Κ. ΘανάσαςΜαιευτική & Γυναικολογική κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Το κακόηθες μελάνωμα αποτελεί έναν από τους πιο συχνά απαντώμενους καρκίνους που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Η κλινική διάγνωση συνήθως δεν είναι εύκολη. Η διαγνωστική καθυστέρηση είναι συχνή και πιθανότατα οφείλεται σε σύγχυση της συμπτωματολογίας με τις αλλαγές του δέρματος που χαρακτηρίζουν την φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη. Το ιστορικό και η προσεκτική κλινική εξέταση συμβάλλουν στη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου, ωστόσο όμως η κλινική υποψία κακοήθειας επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εξέταση της δερματικής αλλοίωσης. Η θεραπευτική προσέγγιση του κακοήθους μελανώματος κατά την κύηση αποτελεί πρόκληση στην καθημερινή μαιευτική κλινική πράξη, την οποία καλείται να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος μαιευτήρας σε συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων σε ειδικά οργανωμένα κέντρα. Η χειρουργική θεραπεία σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και την ηλικία της εγκυμοσύνης. Στην παρούσα εργασία με βάση τα σύγχρονα δεδομένα επιχειρείται μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση του κακοήθους μελανώματος κατά την κύηση, αναφορικά κυρίως με την διαγνωστική προσέγγιση και τις σύγχρονες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, η ορθή γνώση των οποίων συμβάλλει καθοριστικά στη διασφάλιση του καλύτερου δυνατού προγνωστικού αποτελέσματος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: κακόηθες μελάνωμα, εγκυμοσύνη.**ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ****MALIGNANT MELANOMA AND PREGNANCY****Ioannis K. Thanasas***Department of Obstetrics – Gynecology of General Hospital in Trikala*

Malignant melanoma is one of the most frequently occurring cancers associated with pregnancy. The clinical diagnosis is usually not easy. The diagnostic delay is common and is probably due to a confusion of symptoms with skin changes that characterize normal ongoing pregnancy. The history and careful physical examination help diagnostic approach of the disease, but nevertheless, the clinical suspicion of malignancy is confirmed by histological examination of the lesion. The therapeutic approach of malignant melanoma during pregnancy is a challenge in everyday clinical practice obstetrics, which is facing the modern obstetrician in collaboration with other medical specialties in specially organized

centers. The surgical treatment in combination with radiotherapy and chemotherapy depends on the stage of the disease and the age of pregnancy. In this paper, based on current data, attempts a brief literature review of malignant melanoma during pregnancy, particularly with respect to diagnostic approach and modern treatment options available, proper knowledge of which contributes decisively to ensure the best prognostic outcome.

KEY WORDS: malignant melanoma, pregnancy.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεύρεση καρκίνου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι σύνηθες φαινόμενο και εμφανίζεται περίπου με συχνότητα 1-1,5 περιπτώσεων σε κάθε 1000 εγκυμοσύνες (Lee et al 2013, Pariyar et al 2012). Οι καρκίνοι που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, αύξηση η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται στην αύξηση της ηλικίας τεκνοποίησης των σύγχρονων γυναικών. Επίσης, οι εξετάσεις στις οποίες υποβάλλονται σήμερα οι έγκυες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα διάγνωσης του καρκίνου. Οι κακοήθειες που παρατηρούνται πιο συχνά στην εγκυμοσύνη είναι ο καρκίνος του μαστού, οι κακοήθειες του γεννητικού συστήματος, ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος, η λευχαιμία, το λέμφωμα και το κακόηθες μελάνωμα (Lee et al 2012).

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία της βιβλιογραφίας μια σύντομη ανασκόπηση του κακοήθους μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με τη διαγνωστική προσέγγιση και τις σύγχρονες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, η ορθή γνώση των οποίων είναι δυνατόν να συμβάλει στη διασφάλιση κατά το μέγιστο δυνατό της καλύτερης υγείας της μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Το κακόηθες μελάνωμα αναπτύσσεται από τα μελανοκύτταρα τα οποία είναι νευρικής προέλευσης και έχουν μεταναστεύσει κατά την οντογένεση από την νευρική ακρολοφία στις θέσεις του δέρματος που παράγουν μελανίνη. Το μελάνωμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται στο δέρμα (91.2%). Μικρό ποσοστό (5.2%) αφορά στους οφθαλμούς, ενώ σε ποσοστό 1.3% των περιπτώσεων εμφανίζεται στους βλεννογόνους (Chang et al 1998). Το κακόηθες μελάνωμα αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή καρκίνου του δέρματος (Sladden et al 2009). Η συχνότητα εμφάνι-

σης της νόσου ποικίλει ανάλογα με την γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού. Έτσι, ενώ στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία η νόσος αναφέρεται με τη μεγαλύτερη επίπτωση (40 – 60 περιπτώσεις ανά 100000 του γενικού πληθυσμού ανά έτος), στις ΗΠΑ η συχνότητα εμφάνισης κατέρχεται στις 18 περιπτώσεις ανά 100000 του γενικού πληθυσμού ανά έτος. Στην Ευρώπη η επίπτωση του μελανώματος είναι ακόμη χαμηλότερη και υπολογίζεται ότι αφορά σε 10 – 15 περιπτώσεις ανά 100000 του γενικού πληθυσμού ανά έτος (Garbe and Leiter 2009). Το μελάνωμα αποτελεί βασική αιτία θανάτου για γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι ένα από τα συχνότερα κακοήθη νεοπλασμάτα που εκδηλώνονται κατά την εγκυμοσύνη. Το κακόηθες μελάνωμα είναι πιο συχνό από τον καρκίνο του μαστού και από τον καρκίνο των ωοθηκών. Ο καρκίνος του μαστού κατά την κύηση εκτιμάται ότι αφορά περίπου σε 1: 3000 έως 1: 10000 εγκυμοσύνες, το κακόηθες μελάνωμα σε 1: 1000 έως 1: 10000 και ο καρκίνος των ωοθηκών υπολογίζεται ότι αφορά περίπου σε 1: 10000 έως 1: 100000 κυήσεις (Pavlidis 2002, Pereg et al 2008, Hoellen et al 2012, Alexander et al 2003). Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο καρκίνος των ωοθηκών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι συχνότερος και αφορά περίπου σε 1: 12500 έως 1: 25000 εγκυμοσύνες (Barut et al 2011). Κατά άλλους η συχνότητα εμφάνισης του κακοήθους μελανώματος στην εγκυμοσύνη εκτιμάται ότι αφορά σε 2.8 – 8.5 περιπτώσεις ανά 100000 κυήσεις (O'Meara et al 2005). Άλλοι ερευνητές εκτιμούν ότι τα κακοήθη μελανώματα αποτελούν το 8% περίπου όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων που εμφανίζονται κατά την εγκυμοσύνη (Gottschalk et al 2009). Το μελάνωμα εμφανίζεται κυρίως σε νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και φαίνεται να σχετίζεται με τον αριθμό των κυήσεων. Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι πολυτόκες έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος σε σύγκριση με τις άτοκες γυναίκες (Lens and Betaille 2008, Gandini et al 2011).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση του κακοήθους μελανώματος στις έγκυες δεν είναι εύκολη. Οι φυσιολογικές μεταβολές που υφίσταται το δέρμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δυσχεραίνουν την κλινική διάγνωση της νόσου. Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό, την κλινική εξέταση, τον απεικονιστικό έλεγχο για τη διερεύνηση απομακρυσμένων μεταστάσεων και επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εξέταση της δερματικής αλλοίωσης, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1). Η διερεύνηση της εγκύου με ύποπτη μελαγχρω-

ματική βλάβη είναι παρόμοια με αυτή των μη εγκύων γυναικών. Η υποψία για την πιθανή παρουσία μελανώματος πρέπει να τίθεται σε κάθε περίπτωση αιφνίδιας εμφάνισης μελαγχρωματικής αλλοίωσης με ταχεία ανάπτυξη καθώς και σε περιπτώσεις αιφνίδιας μετατροπής ενός επίπεδου σπίλου σε οζώδη σπίλο. Επιπλέον, η παρουσία φλεγμονώδους αλλοίωσης ενός σπίλου, η παρουσία εξέλκωσης ή αιμορραγίας σε προϋπάρχοντα σπίλο και η μεταβολή του χρώματος προϋπάρχουσας μελαγχρωσης ή προϋπάρχοντα μελαγχρωματικού σπίλου από το καφεοειδές προς το μαύρο, το ερυθρό, το ερυθρόφαιο ή το λευκό χρώμα συνηγορούν υπέρ της κλινικής διάγνωσης του μελανώματος (Σαλαμαλέκης 1995). Επίσης, στην καθημερινή κλινική πράξη αρκετά χρήσιμος φαίνεται να είναι ο κανόνας ABCD (A: asymmetry - ασυμμετρία, B: border - όρια μη σαφή, C: color - διαταραχές χρώματος, D: diameter - διάμετρος). Τα κλασικά κριτήρια του συστήματος ABCD θεσπίστηκαν το 1985 από την αμερικανική καρκινική εταιρεία (American Cancer Society) και έκτοτε αποτελούν τη βάση της κλινικής εξέτασης για τη διάγνωση του μελανώματος και τη διαφορική διάγνωση από τις καλοήθεις βλάβες του δέρματος (Friedman et al 1985). Η εισαγωγή των ABCD κριτηρίων φαίνεται ότι έχει αυξήσει σημαντικά τον αριθμό των μελανωμάτων που διαγιγνώσκονται σε θεραπεύσιμο στάδιο χωρίς εξέλκωση (Rigel et al 2010).

Γενικά, η αλλαγή των χαρακτηριστικών ενός σπίλου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογική. Η εκτέλεση άμεσης βιοψίας με τοπική αναισθησία κρίνεται απαραίτητη σε όλες τις περιπτώσεις. Το τοπικό αναισθητικό που συνήθως χρησιμοποιείται είναι η λιδοκαΐνη στην οποία είναι δυνατόν να προστεθεί επινεφρίνη, προκειμένου να αυξηθεί την αιμόσταση και να επιμηκύνει τον χρόνο δράσης της λιδοκαΐνης στο χειρουργικό πεδίο (Gormley 1990, Rosenberg et al 2004). Στις περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητη η ανίχνευση και βιοψία του λεμφαδένα φρουρού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει αρκετή διχογνωμία σχετικά με την ασφάλεια των τεχνικών. Στην κλινική πράξη ο τρόπος και ο χρόνος εκτέλεσης της μεθόδου εξαρτάται από τον χειρουργό και το ιατρικό κέντρο. Συνήθως χρησιμοποιείται είτε ένα ραδιενεργό κολλοειδές (τεχνήτιο 99m), είτε χρώση μπλε ισοσουλφάνης 1% ή μπορούν να χρησιμοποιηθούν και τα δύο. Ορισμένοι χειρουργοί αποφεύγουν τη χρήση ραδιοσημασμένων κολλοειδών κατά την κύηση, προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία (Squatrito and Harlow 1998). Άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι η μέση δόση ακτινοβολίας είναι χαμηλή και επομένως

είναι ασφαλής για το έμβρυο (Pandit - Taskar et al 2006). Το ραδιενεργό κολλοειδές μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του για τον εντοπισμό του λεμφαδένα φρουρού, καθώς το έμβρυο εκτίθεται σε ακτινοβολία η οποία θεωρείται αμελητέα και δεν αυξάνει τον κίνδυνο για εμβρυϊκές ανωμαλίες (Pandit - Taskar et al 2006). Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια λεμφοσπινθηρογραφήματος συνιστάται να αποφεύγεται δόση μεγαλύτερη των 10MBq και η χειρουργική εκτομή να γίνεται μέσα σε έξι ώρες. Σε αυτή την περίπτωση το έμβρυο εκτίθεται σε ακτινοβολία που ισούται με την έκθεση έξι ημερών στην ακτινοβολία του περιβάλλοντος (Morton et al 2006). Η χρήση της χρώσης του μπλε της ισοσουλφάνης με σκοπό την ανίχνευση και τη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού κατά ορισμένους ερευνητές θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του αυξημένου κινδύνου αναφυλαξίας (Mondi et al 2007, Cimmino et al 2001, Albo et al 2001).

Η διερεύνηση της εγκύου για απομακρυσμένες μεταστάσεις χρήζει ιδιαίτερης προσοχής δεδομένων των κινδύνων για το έμβρυο που εμπεριέχονται στο πλάνο της διαγνωστικής προσέγγισης του μελανώματος. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να γίνει με ασφάλεια σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης μετά από την απαραίτητη προστασία της πυέλου. Για την απεικόνιση της κοιλιάς είναι προτιμότερη η χρήση της υπερηχογραφίας από την αξονική τομογραφία, προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου σε ιονίζουσα ακτινοβολία (Shapiro 2002). Παρόμοια, η μαγνητική τομογραφία είναι προτιμότερη από την αξονική τομογραφία και θεωρείται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο όμως, μερικοί υποστηρίζουν ότι η τομογραφία μαγνητικού συντονισμού καλό είναι να αποφεύγεται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, λόγω της ανόδου της θερμοκρασίας των εμπλεκόμενων ιστών από τα πεδία ραδιοσυχνοτήτων της μαγνητικής τομογραφίας. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (Positron Emission Tomography - PET) αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη (Campbell and Campbell 2006).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Σαφείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση των εγκύων με κακοήθες μελάνωμα δεν υπάρχουν. Γενικά, η διάσωση της ζωής της μητέρας, η επαρκής θεραπευτική αντιμετώπιση των ιάσιμων κακοηθειών, η προσπάθεια προστασίας του εμβρύου και του νεογνού από τις επιβλαβείς επιδράσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας και η προσπάθεια διατήρησης ακέρατου του αναπαραγωγικού

συστήματος της μητέρας πρέπει να αποτελούν τους τελικούς στόχους της ενδεικνυόμενης σύγχρονης διαθέσιμης θεραπευτικής προσέγγισης του καρκίνου κατά την κύηση (Pentheroudakis et al 2010). Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης του κακοήθους μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη περιλαμβάνονται η συστηματική παρακολούθηση της εγκύου, η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου, η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Όπως και σε όλες τις κυήσεις υψηλού κινδύνου, οι ασθενείς με κακόηθες μελάνωμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ειδικά οργανωμένα κέντρα από εξειδικευμένη ομάδα γιατρών που θα πρέπει να περιλαμβάνει μαιευτήρα – γυναικολόγο, χειρουργό, ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή και νεογνολόγο. Σε κάθε περίπτωση επιβάλλεται η συνεχής και εντατική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου. Η συχνή υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού (AFI – Amniotic Fluid Index) ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ο έλεγχος με Doppler υπερηχογραφία της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία και ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος ηρεμίας (NST – Non Stress Test) μετά από την 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μέχρι τον τερματισμό αυτής αποτελούν επιτακτική ανάγκη για κάθε πάσχουσα από το κακόηθες μελάνωμα έγκυο.

Η αρχική ενδεδαιγμένη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του κακοήθους μελανώματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η χειρουργική θεραπεία. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια σε όλα τα τρίμηνα, ωστόσο όμως καλό είναι να αποφεύγεται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος της εμβρυϊκής απώλειας. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Για μελανώματα πρώτου και δεύτερου σταδίου συστήνεται η ευρεία χειρουργική εξαίρεση της βλάβης και η εξέταση του λεμφαδένα φρουρού. Αν ο λεμφαδένας φρουρός είναι θετικός συστήνεται ολοκληρωμένη λεμφαδενεκτομή του προσληφθέντος λεμφαδενικού σταθμού (Pentheroudakis et al 2010). Στις περιπτώσεις εκείνες που απαιτείται θεραπευτική λεμφαδενεκτομή, χρήσιμο είναι αυτή να μην καθυστερήσει λόγω της εγκυμοσύνης. Λεμφαδενεκτομή των πλάγιων ή των οπισθοπλάγιων τραχηλικών λεμφαδένων, των μασχαλιαίων λεμφαδένων μέχρι το επίπεδο III και των επιπολής βουβωνικών λεμφαδένων μπορεί εύκολα να γίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δυσκολία παρουσιάζει η εξαίρεση των εν τω βάθει βουβωνικών λεμφαδένων. Η

εκτεταμένη λεμφαδενική ή εξωλεμφαδενική ή αγγειακή διήθηση των ορίων της εκτομής αποτελούν πιθανές ενδείξεις για ακτινοθεραπεία (Bastiaannet et al 2005). Ωστόσο όμως, η ακτινοθεραπεία ως συμπληρωματική θεραπεία της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να αναβάλλεται για το διάστημα μετά τον τοκετό, για το λόγο ότι οι δόσεις της ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος είναι πολύ υψηλότερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική ακτινολογία, με αποτέλεσμα το έμβρυο να εκτίθεται σε σημαντικό κίνδυνο (Daly et al 2006, Pagès et al 2010).

Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να μετατίθεται για το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο έχει συσχετισθεί με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής του εμβρύου και συγγενών διαπλαστικών ανωμαλιών στο νεογνό. Από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα η δακαρβαζίνη σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως είναι η μπλεομυκίνη, η βινκριστίνη και η λομουστίνη έχει αποδειχθεί ως η πλέον αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος (Lens and Eisen 2003, Vuoristo et al 2005). Επιδημιολογικές μελέτες αναφερόμενες σε συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη γυναικών που έλαβαν δακαρβαζίνη στη διάρκεια της κύησης δεν υπάρχουν. Μόνο μεμονωμένα περιστατικά έχουν δημοσιευθεί, όπου η χρήση δακαρβαζίνης στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης δεν προκάλεσε συγγενείς ανωμαλίες στο νεογνό (Harkin et al 1990). Παρόλα αυτά, η έκλυση πρόωρου τοκετού, η προεκλαμψία, η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου και η παροδική λευκοπενία του νεογνού συμπεριλαμβάνονται στις πιθανές επιπλοκές μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε έγκυες που διανύουν το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Hahn et al 2006, Gwyn 2005). Συχνά η χορήγηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων θα πρέπει να συνοδεύεται από τους αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι επιτελούν αιματολογική υποστήριξη των ασθενών που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου κατά την εγκυμοσύνη (Avilés and Neri 2001). Η χρήση των στοχευμένων θεραπειών δεν έχει γίνει ακόμη αποδεκτή για την αντιμετώπιση του κακοήθους μελανώματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χορήγηση στοχευμένης θεραπείας (BRAF – Vemurafenid) δεν μπορεί με ασφάλεια να συστηθεί στις έγκυες (Pentheroudakis et al 2010). Τέλος, η διακοπή της κύησης στο πρώτο τρίμηνο, σε αντίθεση με παλαιότερες απόψεις κατά τις οποίες πιστευόταν ότι συμβάλλει στην βελτίωση της νόσου, σήμερα

θεωρείται ότι δεν επηρεάζει προς το καλύτερο την πρόγνωση του κακοήθους μελανώματος κατά την κύηση. Σε κάθε περίπτωση όμως το ζευγάρι θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τους θεραπευτικούς χειρισμούς που απαιτούνται μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και τους κινδύνους που απορρέουν από αυτούς. Η εκλεκτική διακοπή της κύησης έχει ένδειξη για τις έγκυες εκείνες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου (Berretta et al 2012).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η από τη δεκαετία του '50 ευρέως διαδεδομένη αντίληψη βασιζόμενη σε διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές, κατά την οποία το κακοήθες μελάνωμα που διαγιγνώσκεται στην εγκυμοσύνη συνεπάγεται κακή πρόγνωση σήμερα δεν τυχαίνει ευρείας αποδοχής (Pack and Scharnagel 1951, Conybeare 1964, Pennington 1983). Πλήθος από νεότερες διπλές τυφλές μελέτες έδειξαν ότι η κύηση δεν φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση σε γυναίκες που διαγνώστηκαν με εντοπισμένο μελάνωμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πιο συγκεκριμένα ο Daryanani και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι δεν υπάρχει αρνητική επίδραση της εγκυμοσύνης επί του μελανώματος. Ακόμη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόγνωση των εγκύων γυναικών με μελάνωμα, όσον αφορά την επιβίωση, εξαρτάται από το πάχος του νεοπλασματος και την εξέλιξη (Daryanani et al 2003). Παρόμοια, πιο πρόσφατες αναδρομικές πληθυσμιακές μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στην ομάδα των εγκύων γυναικών και την ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από μη έγκυες γυναίκες (O'Meara et al 2005, Lens et al 2004, Stensheim et al 2009). Πιο συγκεκριμένα, το 2009 ο Stensheim και οι συνεργάτες του σε μια μελέτη προερχόμενη από τη Νορβηγία μελέτησαν τα δεδομένα 42511 γυναικών με καρκίνο (4246 με μελάνωμα) εκ των οποίων οι 516 εμφάνισαν καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (αριθμός γυναικών με μελάνωμα 140). Οι κύριες εντοπίσεις του μελανώματος στις έγκυες ήταν η κεφαλή, ο τράχηλος και ο κορμός (54%), ενώ στις μη έγκυες γυναίκες η κύρια εντόπιση ήταν στα κάτω άκρα (41%). Ο ελαφρά υψηλότερος κίνδυνος θανάτου στις έγκυες αποδόθηκε από τους συγγραφείς στην πιθανή καθυστερημένη διάγνωση του μελανώματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης σύμφωνα με τους συγγραφείς δεν διατυπώνουν διαφορετική γνώμη από αυτή που έχει διαμορφωθεί τις τελευταίες δεκαετίες και σύμφωνα με την οποία υπάρχει

αμφιβολία ότι το κακοήθες μελάνωμα που διαγιγνώσκεται στις έγκυες επηρεάζεται αρνητικά από τα ορμονικά επίπεδα της εγκυμοσύνης (Stensheim et al 2009). Τελευταία, ο Khsrotehrani και οι συνεργάτες του μετά από την διεξαγωγή πειραματικής μελέτης αναφορικά με την εξέλιξη του μελανώματος, την εμφάνιση μεταστάσεων και την επιβίωση σε σχέση με την εγκυμοσύνη, σχολιάζοντας τα αποτελέσματα της έρευνάς τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπιση των ασθενών με μελάνωμα προχωρημένου σταδίου κατά την εγκυμοσύνη (Khsrotehrani et al 2011).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα όλων των μελετών δείχνουν ότι είναι ασφαλής η εγκυμοσύνη σε γυναίκες μετά από θεραπεία μελανώματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο κίνδυνος για την εγκυμοσύνη σχετίζεται κυρίως με το στάδιο της νόσου πριν τη διάγνωση, και έτσι η απόφαση των ασθενών που αφορά την εξέλιξη της κύησης θα πρέπει να βασίζεται στο επίπεδο αυτού του κινδύνου. Οι περισσότεροι προτείνουν την αποφυγή εγκυμοσύνης τα πρώτα δύο έως τρία χρόνια μετά τη θεραπεία του μελανώματος. Ωστόσο όμως, υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία επιτυχούς έκβασης εγκυμοσύνης αμέσως μετά από τη θεραπεία μεταστατικού μελανώματος (Driscoll et al 1993, Nikolin and Sveljo 2005, Driscoll et al 2008).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το κακοήθες μελάνωμα στην εγκυμοσύνη αποτελεί μια σπάνια, αλλά ταυτόχρονα υπαρκτή και απειλητική για τη ζωή της εγκύου νοσολογική οντότητα την οποία καλείται να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος μαιευτήρας – γυναικολόγος σε συνεργασία με χειρουργό, ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή και νεογνολόγο σε ειδικά οργανωμένα κέντρα. Η ακτινογραφία θώρακος, το υπερηχογράφημα, η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου συμβάλλουν καθοριστικά στην διαγνωστική προσέγγιση της νόσου και κυρίως στη διερεύνηση των απομακρυσμένων καρκινικών μεταστάσεων. Για την επιβεβαίωση όμως της διάγνωσης του καρκίνου του δέρματος στις έγκυες πρέπει να επιλέγεται η βιοψία. Η σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση των εγκύων με κακοήθες μελάνωμα, στο πλαίσιο της οποίας έχουν θέση σήμερα η ευρεία εκτομή της δερματικής αλλοίωσης και ο θεραπευτικός λεμφαδενοκθαρισμός, θεωρείται ασφαλής σε όλα τα τρίμηνα της κύησης. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να μετατίθεται για το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ενώ η ακτινοθεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται κατά τη περίοδο μετά τον τοκετό. Η χρήση των στοχευμένων θεραπειών

δεν έχει γίνει ακόμη αποδεκτή στη σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα της νόσου. Η διακοπή της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση. Η εκλεκτική διακοπή της κύησης έχει ένδειξη για τις έγκυες εκείνες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Albo D., Wayne JD., Hunt KK., Rahlfs TF., Singletary SE., Ames FC., et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001; 182(4): 393 – 398.
- Alexander A., Samlowski WE., Grossman D., Bruggers CS., Harris RM., Zone JJ., et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003; 21(11): 2179 – 2186.
- Avilés A., Neri N. Haematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2(3): 173 – 177.
- Barut A., Arikan I., Barut F., Harma M., Harma MI., Payasli B. Ovarian cancer during pregnancy. *J Pak Med Assoc*. 2011; 61(9): 914 – 916.
- Bastiaannet E., Beukema J., Hoekstra H. Radiation therapy following lymph node dissection in melanoma patients: Treatment, outcome and complications. *Cancer Treat Rev*. 2005; 31(1): 18 – 26.
- Berretta M., Di Francia R., Lleshi A., De Paoli P., Li Volti G., Bearz A., et al. Antiplastic treatment, for solid tumors, during pregnancy: a crucial decision. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012; 25(2 Suppl): 1S – 19S.
- Campbell F., Campbell C. Magnetic resonance imaging for stage IV melanoma during pregnancy. *Arch Dermatol*. 2006; 142(3): 393.
- Cimmino VM., Brown AC., Szocik JF., Pass HA., Moline S., De SK., et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy—a common event. *Surgery*. 2001; 130(3): 439 – 442.
- Chang AE., Karnell LH., Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83(8): 1664 – 1678.
- Conybeare R. Malignant melanoma and pregnancy: Report of 3 cases. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1964; 24: 451 – 454.
- Daryanani D., Plukker JT., De Hullu JA., Kuiper H., Nap RE., Hoekstra HJ. Pregnancy and early – stage melanoma. *Cancer*. 2003; 97(9): 2248 – 2253.
- Daly TA., Burmeister BH., Smithers BM., Doody J., Kane A. Radiotherapy for metastatic melanoma presenting in pregnancy. *Australas Radiol*. 2006; 50(6): 59 – 603.
- Driscoll MS., Grin – Jorgensen CM., Grant – Kels JM. Does pregnancy influence the prognosis of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29(4): 619 – 630.
- Driscoll MS., Grant – Kels JM. Melanoma and pregnancy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008; 143(4): 251 – 257.
- Friedman RJ., Rigel DS., Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985; 35(3): 130 – 151.
- Gandini S., Iodice S., Koomen E., Di Pietro A., Sera F., Caini S. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta – analysis. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2607 – 2617.
- Garbe C., Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27(1): 3 – 9.
- Gormley D. Cutaneous surgery and the pregnant patient. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23(2 Pt 1): 269 – 279.
- Gottschalk N., Jacobs VR., Hein R., Fischer T., Schneider KT., Pildner von Steinburg S. Advanced metastatic melanoma during pregnancy: a multidisciplinary challenge. *Oncologie* 2009; 32(12): 748 – 751.
- Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 69 – 71.
- Hahn KM., Johnson PH., Gordon N., Kuerer H., Middleton L., Ramirez M., et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107(6): 1219 – 1126.
- Harkin KP., Drumm JE., O' Brien P., Daly A. Metastatic malignant melanoma in pregnancy. *Ir Med J* 1990; 83(3): 116 – 117.
- Hoellen F., Reibke R., Hornemann K., Thill M., Luedders DW., Kelling K., et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(1): 195 – 205.
- Khosrotehrani K., Nguyen Huu S., Prignon A., Avril MF., Boitier F., Oster M., et al. Pregnancy promotes melanoma metastasis through enhanced lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2011; 178(4): 1870 – 1880.
- Lee YY., Roberts CL., Young J., Dobbins T. Using hospital discharge data to identify incident pregnancy-associated cancers: a validation study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13(1): 37.
- Lee YY., Roberts CL., Dobbins T., Stavrou E., Black K., Morris J., et al. Incidence and outcomes of pregnancy – associated cancer in Australia, 1994 – 2008: a population – based linkage study. *BJOG* 2012; 119(13): 1572 – 1582.
- Lens M., Betaille V. Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: current review on controversial issues. *Cancer Causes Control* 2008; 19(5): 437 – 442.
- Lens MB., Eisen TG. Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Exp Opin Pharmacother* 2003; 4(12): 2205 – 2211.
- Lens MB., Rosdahl I., Ahlbom A., Farahmand BY., Synnerstad I., Boeryd B., et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22(21): 4369 – 4375.
- Mondi MM., Cuenca RE., Ollila DW., Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: Initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(1): 218 – 221.

Morton DL., Thompson JF., Cochran AJ., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R., Nieweg OE., Roses DF., Hoekstra HJ., Karakousis CP., Reintgen DS., Coventry BJ., Glass EC., Wang HJ; MSLT Group. Sentinel – node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355(13): 1307 – 1317.

Nikolin B., Sveljo O. Metastatic melanoma in pregnancy *Arch Oncol* 2005; 13(1): 31 – 34.

O'Meara AT., Cress R., Xing G., Danielsen B., Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy. A population – based evaluation. *Cancer.* 2005; 103(6): 1217–1226.

Pack G., Scharnagel I. The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman. *Cancer.* 1951; 4(2): 324 – 334.

Pagès C., Robert C., Thomas L., Maubec E., Sassolas B., Granel – Brocard F., et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol.* 2010; 162(2): 274 – 281.

Pandit – Taskar N., Dauer LT., Montgomery L., St Germain J., Zanzonico PB., Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2006; 47(7): 1202 – 1208.

Pariyar J., Shrestha B., Rauniyar BP., Regmi SC., Shrestha J., Jha AK., et al. Cancer with pregnancy in a cancer hospital. *J Nepal Health Res Counc* 2012; 10(22): 224 – 228.

Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7(4): 279 – 287.

Pennington D. Multiple primary melanoma in pregnancy: A case report. *Br J Plast Surg.* 1983; 36(2): 260 – 261.

Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra HJ., Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow – up. *Am Oncol* 2010; 21(Suppl 5): 266 – 273.

Pereg D., Koren G., Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(4): 302 – 312.

Rigel DS., Russak J., Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5): 301 – 316.

Rosenberg P., Veering B., Urmey W. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004; 29(6): 564 – 575.

Shapiro R. Surgical approaches to malignant melanoma. Practical guidelines. *Dermatol Clin.* 2002; 20(4): 681 – 699.

Sladden MJ., Balch C., Barzilai DA., Berg D., Freiman A., Handiside T., et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7(4): CD004835.

Squatrito R., Harlow S. Melanoma complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25(2): 407 – 416.

Stensheim H., Moller B., van Dijk T., Fosså SD. Cause – specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry – based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 45 – 51.

Σαλαμαλέκης ΕΕ. Νοσήματα του δέρματος. Στο: Σαλαμαλέκης ΕΕ. Κηύσεις υψηλού κινδύνου. Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης, Αθήνα 1995: 397.

Vuoristo MS., Hahka – Kempinen M., Parvinen LM, Pyrhönen S, Seppä H, Korpela M., et al. Randomized trial of dakarbazine versus bleomycin, vincristin, lomustine and dakarbazine (BOLD) chemotherapy combined with natural or recombinant interferon – alpha in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15(4): 291 – 296.

ΠΙΝΑΚΕΣ

- ιστορικό
- κλινική εξέταση
- βιοψία του δέρματος
- βιοψία του λεμφαδένα φρουρού
- ακτινογραφία θώρακος
- αξονική τομογραφία
- μαγνητική τομογραφία
- τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου

Πίνακας 1. Σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση του κακοήθους μελανώματος στην κύηση

- συστηματική παρακολούθηση της εγκύου
- συνεχής εκτίμηση του εμβρύου
 - βιομετρία
 - μέτρηση όγκου αμνιακού υγρού
 - Doppler ομφαλικών αγγείων
 - NST
- χειρουργική θεραπεία
 - ευρεία εκτομή
 - λεμφαδενεκτομή
- ακτινοθεραπεία
- χημειοθεραπεία
 - δακαρβαζίνη
 - μπλεομυκίνη
 - βινκριστίνη
 - λομουστίνη
- στοχευμένη θεραπεία
- αυξητικοί παράγοντες
- διακοπή κύησης

Πίνακας 2. Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του κακοήθους μελανώματος στην κύηση