

Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του μελανώματος στην εγκυμοσύνη

Ι. Κ. Θανασάς, Κ. Μπαλάφα, Τ. Καραλής

Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κακόηθες μελάνωμα αποτελεί έναν από τους πιο συχνά απαντώμενους καρκίνους που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Η θεραπευτική προσέγγιση του κακοήθους μελανώματος στην κύηση αποτελεί πρόκληση στην καθημερινή μαιευτική κλινική πράξη, την οποία καλείται να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος μαιευτήρας - γυναικολόγος 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 τις σύγχρονες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, η ορθή γνώση των οποίων συμβάλλει καθοριστικά στη διασφάλιση του καλύτερου δυνατού προγνωστικού αποτελέσματος.



Λέξεις ευρετηρίου: κακόηθες μελάνωμα, εγκυμοσύνη, αντιμετώπιση



Παραπομπή

Ι. Κ. Θανασάς, Κ. Μπαλάφα, Τ. Καραλής. Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του μελανώματος στην εγκυμοσύνη. *Επιστημονικά Χρονικά* 2017; 22(2): 172-184

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεύρεση καρκίνου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι σύνηθες φαινόμενο. Ο καρκίνος στις έγκυες εμφανίζεται περίπου με συχνότητα μιας περίπτωσης κάθε 1000 εγκυμοσύνες [1]. Νεότερα δεδομένα έδειξαν ότι η επίπτωση του καρκίνου στην εγκυμοσύνη είναι ακόμη

μεγαλύτερη και υπολογίζεται ότι αφορά σε 145,4 περιπτώσεις κάθε 100.000 κυήσεις [2]. 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 [3].

Το κακόηθες μελάνωμα αναπτύσσεται από τα μελανοκύτταρα τα οποία παράγουν τη μελανίνη. Τα μελανοκύτταρα προέρχονται από τους μελανοβλάστες οι οποίοι από την κεφαλική μοίρα της γαγγλιακής ακρολοφίας, κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής μεταναστεύουν στον οφθαλμό, στους βλεννογόνους, στις μήνιγγες, στον έσω αυτί, στη στοματική κοιλότητα, στο μεσεντέριο και φυσικά στο δέρμα, όπου ωστόσο δεν ανιχνεύονται μετά από τη γέννηση. 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 [4]. Η εξέλιξη ενός καλοήθους μελανοκυττάρου προς την κακοήθεια είναι πολύπλοκη και όχι πλήρως κατανοητή διαδικασία. Η διαδικασία αυτή είναι ένας συνδυασμός αλληλεπιδράσεων μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων, συσσωρευμένων γενετικών μεταλλάξεων, ενεργοποίησης ογκογονιδίων, αδρανοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων και βλαβών στην διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA [5,6]. Γενικά, ο δερματικός φαινότυπος του ατόμου, η παρουσία πολυάριθμων δυσπλαστικών οπιλών, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ανάπτυξης μελανώματος και η παρουσία γενετικών συνδρόμων, όπως είναι το σύνδρομο της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας

ή της ψωρίασης αποτελούν σαφώς τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου [7-10].

Το κακόηθες μελάνωμα αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή καρκίνου του δέρματος [11]. Η επίπτωση του μελανώματος παρουσιάζει αύξηση στους περισσότερους Καυκάσιους πληθυσμούς τα τελευταία 30 χρόνια [12,13]. Η νόσος υπολογίζεται ότι αφορά στο 1% - 4% όλων των κακοήθων όγκων του ανθρώπου και είναι υπεύθυνη για το 80% των θανάτων από καρκίνο του δέρματος. Η Καυκάσια φυλή έχει τη μεγαλύτερη επίπτωση μελανώματος στο δέρμα, ενώ το μελάνωμα των βλεννογόνων απαντάται πιο συχνά στη Νεγροειδή και σε Ασιατικές φυλές [14]. Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης 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 [15].

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 τις σύγχρονες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, η ορθή γνώση των οποίων είναι δυνατόν να συμβάλλει στη διασφάλιση κατά το μέγιστο δυνατό της καλύτερης υγείας της

μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Το μελάνωμα είναι ένας κακοήθης όγκος ο οποίος προέρχεται από τα μελανοκύτταρα του χοριοεπιδερμικού ορίου. Αποτελεί ένα από τα συχνότερα κακοήθη νεοπλάσματα που εκδηλώνονται στην εγκυμοσύνη. Η εμφάνιση της νεοπλασίας στις έγκυες υπολογίζεται ότι αφορά περίπου σε μία περίπτωση ανά 1000 κυήσεις και αυξάνεται δραματικά τα τελευταία χρόνια. Επίσης, το μελάνωμα είναι η πιο συχνή νεοπλασία σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη που μπορεί να προσβάλλει το έμβρυο μέσω πλακουντιακών μεταστάσεων [16]. Έτσι, ενώ οι μεταστάσεις στον πλακούντα είναι σπάνιες, το μελάνωμα είναι η πιο συχνή νεοπλασία που μεθίσταται στον πλακουντιακό ιστό σε ποσοστό περίπου 30% των σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη όγκων σε έμβρυα. Οι περισσότερες σχετικές με το μελάνωμα στην κύηση δημοσιευμένες μελέτες ασχολούνται με την μητέρα. Κάποιες μελέτες έχουν αναζητήσει τον κίνδυνο μετάδοσης του μελανώματος από την μητέρα στο έμβρυο και έχουν υπολογίσει ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας στα νεογέννητα από μητέρες με προσβολή του πλακούντα είναι περίπου 25%. Η μεταστατική τάση του μελανώματος σε σύγκριση με άλλες νεοπλασίες για τον πλακούντα και το έμβρυο, αν και δεν έχει εξηγηθεί πλήρως μέχρι σήμερα, ωστόσο εκτιμάται ότι πρέπει να υπάρχει κάποια ιδιαιτερότητα, όσον αφορά τα κύτταρα του μελανώματος και την μεταστατική τους δυνατότητα [17].

Το κακόηθες μελάνωμα στις έγκυες 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 [18]. Νεότερα δεδομένα έδειξαν ότι ο καρκίνος των ωοθηκών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι συχνότερος και αφορά περίπου σε 1: 12500 έως 1: 25000 εγκυμοσύνες [19]. Κατά άλλους η συχνότητα εμφάνισης του κακοήθους μελανώματος στην εγκυμοσύνη εκτιμάται ότι αφορά σε 2,8 - 8,5 περιπτώσεις ανά 100.000 κυήσεις [20]. Άλλοι ερευνητές εκτιμούν ότι τα κακοήθη μελανώματα αποτελούν το 8% περίπου όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων που εμφανίζονται κατά την εγκυμοσύνη [21]. 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 [22,23].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Σαφείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση των εγκύων με κακόηθες μελάνωμα δεν υπάρχουν. Η διερεύνηση της εγκύου με μια ύποπτη μελαγχρωματική βλάβη πρέπει να είναι παρόμοια με αυτή της μη εγκύου γυναίκας. 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. Όπως και σε όλες τις κυήσεις υψηλού κινδύνου, οι ασθενείς με κακήθες μελάνωμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ειδικά οργανωμένα κέντρα από εξειδικευμένη ομάδα γιατρών που θα πρέπει να περιλαμβάνει μαιευτήρα - γυναικολόγο, χειρουργό, ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή και νεογνολόγο. 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 κακήθες μελάνωμα έγκυο. Έτσι, στις βασικές αρχές αντιμετώπισης του κακοήθους μελανώματος κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να 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 στον πίνακα 1.

A. Χειρουργική θεραπεία

Η αρχική ενδεδειγμένη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του κακοήθους μελανώματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

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

Πίνακας 1. Θεραπευτικές επιλογές προσέγγισης του κακοήθους μελανώματος στην εγκυμοσύνη.

είναι η χειρουργική θεραπεία. Η χειρουργική θεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί τον θεμέλιο λίθο στην αντιμετώπιση του κακοήθους μελανώματος. Η αλλαγή των κλινικών χαρακτηριστικών ενός σπίλου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να θεωρηθεί φυσιολογική. Σε όλες τις περιπτώσεις απαιτείται η άμεση βιοψία της δερματικής βλάβης με τοπική αναισθησία. Αν και διάφορες τεχνικές μέχρι

σήμερα έχουν προταθεί, η βιοψία εκτομής με συναφαίρεση ενός έως δύο χιλιοστών φυσιολογικού δέρματος πέριξ της βλάβης, αποτελεί την επιλογή εκλογής στην διαγνωστική προσπέλαση των δερματικών αλλοιώσεων που είναι ύποπτες για μελάνωμα. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ολική αφαίρεση της βλάβης και ταυτόχρονα προσφέρει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες για την σταδιοποίηση της νόσου [24]. Το τοπικό αναισθητικό που συνήθως χρησιμοποιείται είναι η λιδοκαΐνη, στην οποία είναι δυνατόν να προστεθεί επινεφρίνη, προκειμένου να αυξήσει την αιμόσταση και να επιμηκύνει τον χρόνο δράσης της λιδοκαΐνης στο χειρουργικό πεδίο [25,26].

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 εμβρυικής απώλειας. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και τον τύπο της δερματικής βλάβης. Σε περιπτώσεις βλαβών μεγάλου μεγέθους που εντοπίζονται στο πρόσωπο, καθώς και σε βλάβες τύπου κακοήθους φακής που εντοπίζονται στα άκρα ή στους βλεννογόνους, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί διαγνωστική ή τμηματική βιοψία. Οι τμηματικές βιοψίες είναι δυσκολότερο να αξιολογηθούν ιστολογικά και υπάρχει πάντα ο κίνδυνος να μην έχει εκταμεί το βαθύτερο τμήμα του όγκου. Παρά ταύτα όμως, μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τμηματική βιοψία ή σε μη ριζική εκτομή για την αντιμετώπιση κακοήθους μελάνωματος

δεν παρουσίασαν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτές που υποβλήθηκαν σε ριζική εκτομή της βλάβης [27,28].

Για μελανώματα πρώτου και δευτέρου σταδίου συστήνεται η ευρεία χειρουργική εξαίρεση της δερματικής αλλοίωσης και η εξέταση του λεμφαδένα φρουρού. Η ορθή χειρουργική αντιμετώπιση του μελάνωματος πρέπει να περιλαμβάνει την συνεξαίρεση της δερματικής βλάβης και του υποκείμενου λιπώδους ιστού, χωρίς την αφαίρεση της υποκείμενης μυϊκής απονεύρωσης. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζονται υγιή περιφερικά όρια εκτομής και επιτυγχάνεται η αποφυγή τοπικών υποτροπών [29]. Οι πιο εκτεταμένες χειρουργικές εκτομές των βλαβών δεν έχουν ένδειξη, καθώς εκτιμάται ότι δεν φαίνεται να βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση των ασθενών, επειδή τόσο οι απομακρυσμένες μεταστάσεις, όσο και οι τοπικές υποτροπές έχουν σχέση πρωτίστως με τη βιολογία του όγκου [30]. Για τις περιπτώσεις εκείνες που ενδείκνυται η εκτέλεση ευρείας εκτομής του μελάνωματος απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες τοπικής αναισθησίας. Έχει προταθεί η χρήση του μείγματος λιδοκαΐνης - επινεφρίνης να γίνεται με προσοχή, χρησιμοποιώντας συγκέντρωση επινεφρίνης από 2,5 έως 5,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ [31]. Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις η εκτομή της βλάβης είναι δυνατόν να κριθεί απαραίτητο να γίνει υπό γενική αναισθησία [32].

Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο σταδιοποίησης της νόσου. Αποσκοπεί στην εξέταση του πρώτου παροχτευτικού λεμφαδένα στην ευρύτερη περιοχή των επιχώριων λεμφαδένων. Η τεχνική αυτή είναι κατάλληλη για ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα διασποράς της νόσου, στους

οποίους ούτε η κλινική εξέταση, ούτε το υπερηχογράφημα μπορούν να δώσουν ευρήματα λεμφαδενικής μετάστασης. 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 (τεχνητό 99m Tc), 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 [33]. Άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι η μέση δόση ακτινοβολίας είναι χαμηλή και επομένως είναι ασφαλής για το έμβρυο. 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 εμβρυικές ανωμαλίες [34].

Στην περίπτωση που ο λεμφαδένας φρουρός είναι θετικός - μικρομεταστάσεις στον φρουρό λεμφαδένα - συστήνεται η ολοκληρωμένη λεμφαδενεκτομή του προσληφθέντος λεμφαδενικού σταθμού. 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 [35]. Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια λεμφο-σπινθηρογραφήματος 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 [36]. Τέλος, στις έγκυες με νόσο τελικού σταδίου έχει μεγάλη σημασία η διενέργεια ιστολογικής εξέτασης του πλακούντα για την ανεύρεση μεταστατικής νόσου. Αν και στην πράξη οι πλακουντιακές μεταστάσεις είναι εξαιρετικά σπάνιες, εκτιμάται ότι η εντόπισή τους θα προσφέρει σημαντικό όφελος στη διασφάλιση του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος και στην μετέπειτα υγεία του παιδιού [37,38].

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνει φυσική εξέταση και ακτινογραφία θώρακα. Επίσης, συστήνεται προσδιορισμός των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της γ - GT και της LDH του ορού κάθε 3 έως 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια, στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 3 έως 5 χρόνια και στη συνέχεια μια φορά το χρόνο. Σε κάθε περίπτωση υποψίας υποτροπής της νόσου συνιστάται περαιτέρω διερεύνηση με αξονική τομογραφία (computerized axial tomography - CT), τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging - MRI) και με σπινθηρογραφήματα με μονοκλωνικά αντισώματα ή μη ειδικά ογκόφιλα ραδιοφάρμακα ή/και με fluorine - 18 - fluorodeoxyglucose - positron emission tomography (18F - FDG - PET) [39].

B. Συμπληρωματική - επικουρική θεραπεία

Η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η περιοχική υπερθερμία, το εμβόλιο και άλλες υποσχόμενες μελλοντικές πειραματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις αποτελούν συμπληρωματικές - επικουρικές θεραπείες που κατά καιρούς έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του κακοήθους μελανώματος μετά από θεραπευτική λεμφαδενεκτομή. 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 [40,41]. 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 [42]. 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 [43]. 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 [44]. Επίσης, σχετική παραμένει η ένδειξη για τη χορήγηση συμπληρωματικής ανοσοθεραπείας με ιντερφερόνη - α στην αντιμετώπιση εγκύων με προχωρημένη νόσο [45].

Η εκτεταμένη λεμφαδενική ή εξωλεμφαδενική ή αγγειακή διήθηση των ορίων της εκτομής αποτελούν πιθανές ενδείξεις για συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. 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 [46,47]. Παρόμοια, 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 [48]. Επίσης, η χρήση τεχνικών, όπως είναι η περιοχική υπερθερμία που αφορά στην μεταφορά υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων τοπικά, και έχει χρησιμοποιηθεί τόσο ως άμεση θεραπεία, όσο και ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για υποτροπή ή με δορυφόρες μεταστάσεις αντενδείκνυται κατά την κύηση [32].

Παρόμοια, η χορήγηση εμβολίου και άλλων παρόμοιων πειραματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων με σκοπό την προληπτική αντιμετώπιση των υποτροπών του κακοήθους μελανώματος δεν έχουν καμία θέση στην εγκυμοσύνη [49]. 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 εγκυμοσύνης 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 [50].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το κακόηθες μελάνωμα αποτελεί έναν σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, με επίπτωση η οποία αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς τα τελευταία χρόνια. Το μελάνωμα αποτελεί την πιο επιθετική μορφή καρκίνου του δέρματος. Ένας μεγάλος αριθμός

κρουσμάτων πιστεύεται ότι ξεκινά από τους δυσπλαστικούς σπίλους. Το 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 σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση των εγκύων με κακόηθες μελάνωμα, στο πλαίσιο της οποίας έχουν θέση σήμερα η ευρεία εκτομή της δερματικής αλλοίωσης και ο θεραπευτικός λεμφαδενικός καθαρισμός 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 την περίοδο μετά από τον τοκετό. Η χρήση των στοχευμένων θεραπειών δεν έχει γίνει ακόμη αποδεκτή στη σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα της νόσου στις έγκυες γυναίκες. Η διακοπή της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση. Η εκλεκτική διακοπή της κύησης έχει ένδειξη μόνο για τις έγκυες εκείνες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pariyar J., Shrestha B., Rauniyar BP., Regmi SC., Shrestha J., et al. Cancer with pregnancy in a cancer hospital. *J Nepal Health Res Counc* 2012; 10(22): 224 - 228.
2. 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.
3. Lee YY., Roberts CL., Dobbins T., Stavrou E., Black K., et al. Incidence and outcomes of pregnancy - associated cancer in Australia, 1994 - 2008: a population - based linkage study. *BJOG* 2012; 119(13): 1572 - 1582.
4. 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.
5. Uribe P, Wistuba II, Solar A, Balestrini C, Perez - Cotapos ML, Gonzalez S. Comparative analysis of loss of heterozygosity and microsatellite instability in adult and pediatric melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2005; 27(4): 279 - 285.
6. Pho L, Grossman D, Leachman SA. Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2006; 18(2): 173 - 179.
7. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, Coit DG. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA.* 2005; 294(13): 1647 - 1654.
8. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta - analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010; 3(2): 233 - 245.
9. Bower MR, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Mays MP, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, Urist MM, Noyes RD, Sussman JJ, Hagendoorn LJ, Stromberg AJ, McMasters K. Second primary melanomas: incidence and outcome. *Am Surg.* 2010; 76(7): 675 - 681.
10. Moore MM, Geller AC, Warton EM, Schwalbe J, Asgari MM. Multiple primary melanomas among 16,570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73(4): 630 - 636.
11. Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol.* 2014; 36(5): 363 - 379.
12. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(3): 281 - 286.

13. Ward - Peterson M, Acuña JM, Alkhalifah MK, Nasiri AM, Al - Akeel ES, Alkhalidi TM, Dawari SA, Aldaham SA. Association Between Race/Ethnicity and Survival of Melanoma Patients in the United States Over 3 Decades: A Secondary Analysis of SEER Data. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(17): e3315.
14. Karim - Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008; 44(10): 1345 - 1389.
15. Garbe C., Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27(1): 3 - 9.
16. Driscoll MS, Grant - Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol*. 2009; 27(1): 116 - 121.
17. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC Jr. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment - synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(1): 77 - 90.
18. Hoellen F., Reibke R., Hornemann K., Thill M., Luedders DW., 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.
19. 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.
20. 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.
21. Gottschalk N., Jacobs VR., Hein R., Fischer T., Schneider KT., et al. Advanced metastatic melanoma during pregnancy: a multidisciplinary challenge. *Oncologie* 2009; 32(12): 748 - 751.
22. 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.
23. 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.
24. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6199 - 61206.
25. Lawrence C. Drug management in skin surgery. *Drugs*. 1996; 52(6): 805 - 817.

26. Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(4): 663 – 671.
27. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton – Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM; European Dermatology Forum; European Association of Dermato – Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus – based interdisciplinary guideline-- Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012; 48(15): 2375 – 2390.
28. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob JJ, Malvehy J, Newton – Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato – Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63: 201 – 217.
29. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD004835.
30. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson – Brahme E, Ingvar C, Ringborg U. 2 – cm versus 4 – cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 378(9803): 1635 – 1642.
31. Rosenberg PH, Veering BT, Urmev WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004; 29(6): 564 – 575.
32. Hoekstra HJ. Melanoma during pregnancy: therapeutic management and outcome. *Recent Results Cancer Res.* 2008; 178: 175 – 181.
33. Squatrito RC, Harlow SP. Melanoma complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25(2): 407 – 416.
34. Pandit – Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from ^{99m}Tc – sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2006; 47(7): 1202 – 1208.
35. 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.
36. 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.

37. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, Noyes RD, Bowen GM, Leachman SA. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol.* 2003; 21(11): 2179 – 2186.
38. Shuhaila A, Rohaizak M, Phang KS, Mahdy ZA. Maternal melanoma with placental metastasis. *Singapore Med J.* 2008; 49(3): e71 – 72.
39. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, Gabram SG, Lucci A, Cox CE, Hunt KK, Herndon JE 2nd, Giuliano AE. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(4): 491 – 500.
40. Pagès C., Robert C., Thomas L., Maubec E., Sassolas B., et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol.* 2010; 162(2): 274 – 281.
41. Jhaveri MB, Driscoll MS, Grant – Kels JM. Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011; 54(4): 537 – 545.
42. Vuoristo MS., Hahka – Kempinen M., Parvinen LM, Pyrhönen S, Seppä H, 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.
43. Valenzano Menada M, Moioli M, Garaventa A, Nozza P, Foppiano M, Trimarchi N, Fulcheri E. Spontaneous regression of transplacental metastases from maternal melanoma in a newborn: case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2010; 20(6): 443 – 449.
44. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 69 – 71.
45. Egberts F, Lischner S, Russo P, Kampen WU, Hauschild A. Diagnostic and therapeutic procedures for management of melanoma during pregnancy: risks for the fetus? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4(9): 717 – 720.
46. Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, Gillespie TW, Jhaveri J, Chowdhary M, Abugideiri M, Delman KA, Lawson DH, Khan MK. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res.* 2016; 26(6): 595 – 603.
47. Daly TA., Burmeister BH., Smithers BM., Doody J., Kane A. Radiotherapy for metastatic melanoma presenting in pregnancy. *Australas Radiol.* 2006; 50(6): 59 – 603.
48. 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.

49. Kirkwood JM, Moschos S, Wang W. Strategies for the development of more effective adjuvant therapy of melanoma: current and future explorations of antibodies, cytokines, vaccines, and combinations. Clin Cancer Res. 2006; 12(7 Pt 2): 2331s - 2336s.

50. Berretta M., Di Francia R., Lleshi A., De Paoli P., Li Volti G., et al. Antiblastic treatment, for solid tumors, during pregnancy: a crucial decision. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25(2 Suppl): 1S - 19S.

REVIEW

Modern therapeutic approach of melanoma in pregnancy

I. K. Thanasas, K. Balafa, T. Karalis

Department of Obstetrics - Gynecology of General Hospital in Trikala, Trikala, Greece

ABSTRACT

Malignant melanoma is one of the most frequently occurring cancer associated with pregnancy. The therapeutic approach of malignant melanoma during pregnancy is a challenge in clinical obstetrics that every obstetrician, in collaboration with other medical experts, is facing in specialised medical centres. The surgical treatment in combination with radiotherapy and chemotherapy depends on the stage of the disease and the gestational age. This paper, based on current scientific data, attempts a brief literature review of malignant melanoma during pregnancy, and focuses on the current treatment options available, proper knowledge of which is crucial to ensure the best prognostic outcome.



Keywords: malignant melanoma, pregnancy, management



Citation

I. K. Thanasas, K. Balafa, T. Karalis. Modern therapeutic approach of melanoma in pregnancy. Scientific Chronicles 2017; 22(2): 172-184

Συγγραφέας επικοινωνίας

Ιωάννης Κ. Θανασάς, E-mail addresses: thanasasg@hotmail.com