

Kožni melanom je v Sloveniji pogostejši pri moških, a tako kot v svetu tudi pri nas bolezen pogosto odkrijemo pri ženskah v rodni dobi. Avstralski raziskovalci menijo, da incidenca melanoma, povezanega z nosečnostjo (kožni melanom, odkrit v času nosečnosti in 12 mesecev po porodu, ang. pregnancy-associated malignant melanoma – PAMM), narašča. V Avstraliji je bila incidenca PAMM leta 1994 37 na 100 tisoč primerov, v Evropi pa nekoliko nižja, 5 do 10 na 100 tisoč nosečnosti. Kožni melanom predstavlja 8 odstotkov raka, odkritega v nosečnosti, in je poleg raka dojke, raka materničnega vratu, akutne levkemije in limfoma eden najpogosteje odkritih rakov nosečnic. Razlog za porast PAMM naj bi tičal v naraščajoči povprečni starosti žensk v času nosečnosti. Tveganje za PAMM je za 41 odstotkov manjše pri ženskah, ki se za prvo nosečnost odločijo mlajše in so noseče večkrat. Omeniti je treba, da ni dokazov, ki bi potrjevali vpliv oralnih kontraceptivov, hormonske nadomestne terapije ali zdravljenje neplodnosti na pojav ali napredovanje kožnega melanoma.

Klinične znake kožnega melanoma lahko zmotno opredelimo kot hiperpigmentacijo nevusa v času nosečnosti, rast tumorja pa pripišemo pričakovanemu raztezanju kože. Zato je dobro vedeti, da se kožni melanom v času nosečnosti klinično in dermoskopsko ne razlikuje od tistega, ki se pojavi zunaj nosečnosti. Sprememba roba ali barve ni del običajnih nosečniških sprememb nevusa, tovrstne

spremembe vedno veljajo za sumljive. Ni namreč dokazov, da nosečnost vpliva na dermoskopske ali histološke značilnosti kožnega melanoma. Vsak nevus, ki se spreminja v času nosečnosti, moramo zato oceniti klinično in dermoskopsko ter opraviti biopsijo spremembe, če je treba. Nosečnicam moramo svetovati tudi ustrezno zaščito pred soncem, napotki pa se ne razlikujejo od tistih za ženske zunaj nosečnosti.

Imunosupresija v času nosečnosti naj bi bila dejavnik tveganja za pojav kožnega melanoma. Ena skupnih točk tolerance imunskega sistema, razvite v času nosečnosti ali raka, je PD1/PD-L1 T-celična kontrolna točka (ang. checkpoint). Ob prilagoditvi imunskega sistema se posteljica nemoteno razvije, ne da bi materini levkociti prepoznali očetove antigene kot tuje in sovražne. Na podoben način lahko imunski sistem zaobidejo celice raka. Kljub morda podobnemu mehanizmu imunosupresije ni dokazov, na podlagi katerih bi lahko trdili, da imunske prilagoditve v nosečnosti vodijo v nastanek ali napredovanje kožnega melanoma.

Na podlagi sicer majhnega števila raziskav z ustreznim naborom bolnic in kontrol sklepamo, da nosečnost v času odkritja kožnega melanoma ne zmanjša preživetja bolnic. Prav tako ni nič manjše preživetje bolnic, katerih kožni melanom je bil odkrit pred nosečnostjo ali pet let po porodu oziroma prej.

Ker je 35 odstotkov žensk v času odkritja kožnega melanoma v rodni dobi, nas pogosto zanima tudi, ali po koncu zdravljenja bolnica lahko načrtuje nosečnost. Individualen posvet naj temelji na znanih

prognostičnih dejavnikov kožnega melanoma: debelini po Breslowu, prisotnosti ulceracije in regionalnih zasevkov ter starosti bolnice. Le tistim z neugodnimi prognostičnimi dejavniki odsvetujemo nosečnost v obdobju dveh do treh let, saj se bolezen najpogosteje ponovi v prvih letih po odkritju kožnega melanoma. Z odloženo nosečnostjo se poskušamo izogniti morebitnim stranskim učinkom sistemske terapije v nosečnosti ter tveganju za odkritje zasevkov na posteljici ali pri plodu.

Celotno nosečnost lahko sumljivo kožno spremembo ali kožni melanom varno odstranimo ob uporabi lokalnega anestetika. Tudi posegi v splošni anesteziji so za nosečnico varni ob upoštevanju nekaterih posebnosti. Tveganje za splav ob splošni anesteziji naj bi bilo v prvem trimesečju 10,5-odstotno, vzrok naj bi bil stres, ki ga občuti nosečnica. Kirurških posegov v splošni anesteziji zato, če je le mogoče, ne opravljamo v tem obdobju. Tudi biopsijo varovalne bezgavke svetujemo po izteku tega obdobja. Limfoscintigrafija s tehnejem-99m (Tc-99m), ki se opravi ob tem, je varna, zaradi možnosti anafilaktične reakcije (pogostost 2,7-odstotna) in teratogenega učinka pa ne uporabljamo modrila. Ob znanem večjem tveganju za globoko vensko trombozo in pljučno embolijo v času nosečnosti ob posegu predpišemo nizkomolekularni heparin.

Pri odločanju o nujnosti slikovne diagnostike moramo razmisliti o varnosti preiskave za plod, možnostih nadaljnjega zdravljenja v času nosečnosti in upoštevati želje nosečnice. Potrebna je le pri nosečnicah s kožnim melanomom kliničnega stadija III ali IV. Ob stadiju III namreč pri 30 odstotkih bolnikov s kožnim melanomom že lahko odkrijemo

oddaljene zasevke. Povsem varna je ultrazvočna (UZ) preiskava, pri tistih, kjer je nosečnica izpostavljena sevanju, pa smo bolj previdni. V nujnih primerih po koncu prvega trimesečja lahko uporabimo računalniško tomografijo (CT). Pri nosečnicah za zamejitev bolezni, ko je to treba, uporabljamo predvsem magnetno resonanco (MR). Ker morebitni teratogeni učinek ni raziskan, preiskavo, če je le mogoče, opravimo po koncu prvega trimesečja. Uporaba Gadolinijevega kontrasta zaradi teratogenosti ni dovoljena. Tudi med preiskavo 18F-PET/CT je nosečnica izpostavljena dozi 5 do 10 mSv, zato se raje odločimo za PET MR, če je ta na voljo.

V primeru klinično odkritega zasevka v regionalni bezgavčni loži ali makrozasevka v varovalni bezgavki ob sicer prognozično slabem kožnem melanomu je treba razmisliti o disekciji bezgavčne lože. Če odkrijemo oddaljene zasevke kožnega melanoma pred 20. tednom nosečnosti, svetujemo prekinitev nosečnosti, po 34. tednu pa sprožitev poroda, kakor hitro je to mogoče. Pri doječi materi je potreben 24-urni interval med prejemom kontrasta za magnetno resonanco ali diagnostiko z računalniško tomografijo oziroma splošno anestezijo in nadaljevanjem dojenja.

Ob oddaljenih zasevkih kožnega melanoma je treba skrbno načrtovati multidisciplinarno zdravljenje. Če se bolnica s predlaganim predčasnim porodom ali prekinitvijo nosečnosti ne strinja, lahko v primeru solitarnega zasevka svetujemo kirurški poseg. Podatki o varnosti uporabe ipilimumaba, nivolumaba, vemurafeniba, dabrafeniba, trametiniba ali cobimetiniba v času nosečnosti so namreč skopi. Opisan

je le en primer nosečnice, ki je prejela tarčno terapijo z vemurafenibom, otrok pa se je rodil zdrav. Zanimivo je tudi, da so se v redkih primerih uporabe dakarbazina in temozolamida v času nosečnosti otroci rodili zdravi, čeprav ta na podlagi živalskih študij velja za teratogenega. Imunoterapija je tradicionalno veljala za tisto obliko zdravljenja, katere uporaba se v času nosečnosti odsvetuje, saj so živalske študije nakazovale petkrat večje tveganje za splav. Predvsem je kot nevarna opredeljena terapija z nivolumabom, nekoliko manj pa z ipilimumabom. Leta 2019 so avstralski kliniki poročali o nosečnici, ki je zanosila v času zdravljenja kožnega melanoma stadija IV z anti-PD1-terapijo v obliki nivolumaba. Tako mati kot otrok pa sta bila po porodu v 34. tednu nosečnosti brez bolezni. Ker prospektivnih raziskav s področja kožnega melanoma stadija IV v času nosečnosti ni mogoče pričakovati, so poročila o posameznih primerih dragocen pripomoček pri multidisciplinarnem odločanju o zdravljenju nosečnic.

O varnosti radioterapije v času nosečnosti ni zanesljivih podatkov, čeprav avstralski avtorji menijo, da je to zdravljenje v nosečnosti varno, če v polje obsevanja ni zajeta maternica. Poleg tega naj bi bila povsem varna stereotaktična radiokirurgija.

Kožni melanom pogosteje kot drugi raki zaseva prek posteljice. Verjetnost za prisotnost zasevkov pri plodu matere s kožnim melanomom je 17-odstoten. Po porodu je zato nujen makro- in mikroskopski pregled posteljice. Če pregled potrdi zasevke, je treba novorojenčka spremljati 24 mesecev. Pregled mora vključevati pregled kože, ultrazvok jeter, rentgen (RTG) pljuč, določitev serumske ravni

jetrnih encimov in LDH.

Kožni melanom v času nosečnosti je redka bolezen, nosečnost pa na tveganje za nastanek bolezni ne vpliva. Vse odločitve o zdravljenju mora sprejeti skupina izkušenih klinikov po multidisciplinarnem posvetu. Primerjava stadijev z bolnicami, ki v času bolezni niso noseče, pokaže, da kožni melanom v nosečnosti ne pomeni slabše prognoze bolezni. Po porodu bolnice s stadijem IV ne smemo pozabiti na ustrezen pregled in spremljanje otroka.

Literatura:

1. Pregled obravnave bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji za incidenčna leta 2013–2017, Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.
2. Morton SK, Morton AP. Melanoma and pregnancy. *Australas J Dermatol* 2017.
3. Richtig G, Byrom L, Kupsa R, Schaider H, Hofmann-Wellenhof R, Wolf IH et al. Pregnancy as driver for melanoma. *Br J Dermatol* 2016.
4. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open* 2016; 1(3):e000016.
5. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, Guild V, Grant-Kels JM, Halpern AC, Johnson TM, Sober AJ, Thompson JA, Wisco OJ, Wyatt S, Hu S, Lamina T. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):208–250.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. Xu W, Moor RJ, Walpole ET, Atkinson VG. *Melanoma Res.* 2019 Jun;29(3):333–337.