

Melanom v nosečnosti

Pregnancy-associated melanoma

Marija Ignjatović

Povzetek

Melanom je v današnjem času najpogostejši malignom v nosečnosti. Podatki glede prognoze nosečnic z melanomom so si zelo nasprotujoči. Več dejavnikov lahko vpliva na razvoj melanoma v nosečnosti. Imunska toleranca, ki je v nosečnosti fiziološka in pomembna za preživetje ploda znotraj telesa matere, se zdi najpomembnejša. Zdravljenje s sistemsko terapijo v času nosečnosti in dojenja načeloma ni indicirano. Dopolnilno zdravljenje se prestavi na poporodno obdobje, če čas, ki je minil od operativnega zdravljenja, to dovoljuje. V primeru, ko je potrebno zdraviti nosečnice z metastatsko boleznijo, je izbor zdravil zožen na vemurafenib in ipilimumab. Jasnih navodil o načrtovanju nosečnosti po zdravljenju melanoma ni.

Ključne besede: melanom v nosečnosti; prognoza in preživetje; dejavniki povezani s pojavom; prenos skozi posteljico; zdravljenje s sistemsko terapijo; nosečnost po zdravljenju

Uvod

Malignom v nosečnosti ni tako redek pojav, za njim zboli 1 izmed 1000 nosečnic. Najpogostejši malignomi v nosečnosti so malignom dojke, malignom materničnega vratu, malignom pljuč, limfom, levkemija in melanom.

Melanom v nosečnosti je v literaturi znan kot PAM (ang. *pregnancy-associated melanoma*), in pomeni melanom, ki je diagnosticiran v času nosečnosti ali v določenem poporodnem obdobju. To obdobje je različno definirano v kliničnih raziskavah (od 1 do 5 let), vendar najpogosteje govorijo o obdobju 2 leti po porodu

Kako pogost je melanom v nosečnosti in kakšna je prognoza

Do pred 2 desetletji je bil melanom 4. najpogostejši malignom v nosečnosti, medtem ko je sedaj najpogostejši (vsaki 3. malignom v nosečnosti je PAM). Pričakuje se, da bo število na novo zbolelih nosečnic v prihodnosti še večje zaradi stalne rasti incidence melanoma in vse bolj pogostih nosečnic v starejših letih.

Podatki glede prognoze PAM-a so si zelo nasprotujoči. Starejša literatura pravi, da imajo nosečnice slabšo prognozo, medtem ko so si podatki iz novejša literature zelo nasprotujoči - ni razlike v preživetju med nosečniškim in nenosečniškim melanomom oz. imajo nakazano slabšo prognozo oz. imajo slabšo prognozo (17 % višjo smrtnost pri PAM-u).

Kaj lahko vpliva na pojav melanoma v nosečnosti

Melanom v nosečnosti je bil prvič omenjen v začetku prejšnjega stoletja. V prikazu primera so predstavili 33-let staro nosečnico, ki je zbolela za melanomom in umrla zaradi tega v 3. trimestru nosečnosti. V članku iz leta 1959 pa so prvič omenili možno povezavo med melanomom in nosečnostjo in sicer, da lahko nosečnost povzroči transformacijo nevusa v melanom ter da je tekom nosečnosti povečano tveganje metastaziranja. Do danes je ugotovljeno, da lahko več faktorjev vpliva na pojav melanoma v nosečnosti.

- **Hormoni.** Znan je vpliv hormona estrogena na melanocitne celice (spremenjena pigmentacija v nosečnosti, povečana incidenca melanoma po puberteti). Po vezavi hormona za receptorje, ki so prisotni tako na površini melanocitne celice kot v njeni citoplazmi, se aktivirajo ustrezne poti (estrogen->receptor na površini celice->negenomska pot; estrogen->receptor v citoplazmi->genomska pot). Rezultat le-tega je, intenzivna delitev in rast celice. Včasih so se antagonisti

estrogenskih receptorjev uporabljali v zdravljenju metastatske oblike melanoma, sedaj se zaradi slabe učinkovitosti ne več.

- **Rastni dejavniki v nosečnosti.** Nosečnost je stanje, ko se izločajo številni rastni dejavniki (inzulinu podoben rastni dejavnik -IGF; epidermalni rastni dejavnik – EGF; fibroblastni rastni dejavnik– FGF; trombocitni rastni dejavnik- PDGF), ki regulirajo razvoj placente in ploda. To so dejavniki, ki imajo tudi pomembno vlogo v tumorogenezi.
- **Z nosečnostjo povezan plazmatski protein A (PAPPA).** PPAPA je beljakovina, ki jo trofoblasti posteljice sproščajo med nosečnostjo. Ima pomembno vlogo pri nastanku in rastjo le-te. Pri melanomu preko IGF vpliva na razvoj melanoma, invazijo in metasaziranje.
- **Limfangiogeneza.** Ker je posteljica odlično prekrvljen organ, je limfangiogeneza pričakovano povečana v nosečnosti. Le-to je stanje, ki lahko doprinese lažjemu mestastaziranju v nosečnosti.
- **Imunska toleranca.** Stanje, ki ima verjetno najpomembnejšo vlogo v razvoju melanoma v nosečnosti, je imunska toleranca, sicer potrebna za preživetje ploda. Glavno vlogo v imunomodulaciji imajo ti. celice Treg (subpopulacija T limfocitov -TLy), ki regulirajo aktivnost drugih limfocitov in na ta način vzdržujejo toleranco na lastne antigene (preprečevanje avto imunosti), fetalne antigene (preprečevanje zavrnitve ploda) in tumorske antigene (omogočanje razvoja melanoma). Številne so podobnosti med trofoblastnimi celicami in njihovo okolico ter tumorskimi celicami in njihovo okolico.

Prenos skozi posteljico

Je izjemno redek pojav. Ni pojasnjeno, zakaj se to največkrat zgodi pri nosečnicah z melanomom (40%). Prenos skozi posteljico je odvisen od invazivnosti tumorja matere in (ne)zmožnosti ploda, da eliminira metastatske celice. Prisotnost znakov melanoma po rojstvu odseva stanje velikega bremena bolezni pri novorojenčku. Takoj po rojstvu (tudi ko znaki niso prisotni) se svetuje natančen pregled kože, rentgenogram pljuč, ultrazvok trebuha in laboratorijska analiza krvi (obvezno hepatogram in S100). Posteljico je potrebno poslati na histopatološko preiskavo. Novorojenčki z melanomom imajo zelo slabo prognozo, večina jih umre v prvih 3 mesecih življenja. Novorojenčki brez melanoma spadajo v visoko-rizično skupino in se morajo redno slediti najmanj do 3. leta starosti.

Ali je možno zdraviti nosečnice s sistemsko terapijo?

Sistemska terapija v času nosečnosti in dojenja načeloma ni indicirana. Dopolnilno sistemsko zdravljenje se odsvetuje ali pa se začetek zamakne na poporodno obdobje (kadar je to možno). V kolikor gre za metastasko bolezen, se po izčrpnem pogovoru z nosečnico na multidisciplinarnem konziliju, svetuje prekinitev nosečnosti v 1. ali 2. trimesstru. V kolikor se nosečnica s tem ne strinja, so možnosti systemskega zdravljenja zelo omejene. Zdravljenje s kombinirano tarčno terapijo ni mogoče zaradi teratogenosti MEK inhibitorjev, vemurafenib je edino tarčno zdravilo, ki se lahko uporabi. Od zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT), je glede na FDA kategorizacijo zdravil v nosečnosti, ipilimumab najboljša izbira (tabela 1)

Načrtovanje nosečnosti po zdravljenju melanoma

Smernice, ki bi bile v pomoč pri vsakodnevni praksi, ne obstajajo. Načeloma se odsvetuje nosečnost pri visoko rizičnemu melanomu in sicer 2 do 5 let po zaključenem zdravljenju, predvsem iz razloga pogostih ponovitev bolezni v tem obdobju.

		ŽENSKA V RODNI DOBI (kontracepcija)	NOSEČNOST	DOJENJE	PLODNOST
BRAF INHIBITORJI	VEMURAFENIB	čas zdravljenja + 6 mesecev po zaključenem zdravljenju	NI TERATOGEN	NE	brez sprememb na reproduktivnih organih miškah
	DABRAFANIB	čas zdravljenja + ½ meseca po zaključenem zdravljenju	teratogen		podatkov pri ljudeh ni
MEK INHIBITORJI	KOBIMETNIB	čas zdravljenja + 3 mesece po zaključenem zdravljenju	smrt ploda teratogen		pri živalih niso izvedli študij plodnosti, opažali so neželene učinke
	TRAMETINIB	čas zdravljenja + dodatne 4 mesece po zaključenem zdravljenju	teratogen		
PD1 ZIKT	PEMBROLIZUMAB	čas zdravljenja + 4 mesece po zaključenem zdravljenju	okvara ploda		podatkov pri ljudeh ni
	NIVOLUMAB	čas zdravljenja + 5 mesecev po zaključenem zdravljenju	splav mrtvorojenost		brez sprememb na reproduktivnih organih samicah in samcev
CTLA4 ZIKT	IPILIMUMAB	čas zdravljenja + dodatne 3 mesece po zaključenem zdravljenju	možno tveganje za razvijajoč plod ni znano		

Tabela 1: Povzetek značilnosti zdravil, ki se uporabljajo v sistemskeem zdravljenju melanoma

Zaključek

O melanomu v nosečnosti se (še) ne ve veliko. Spremenjen predhodno obstoječi nevus ali na novo nastala pigmentna lezija v nosečnosti se mora opredeliti. Pogoste hiperpigmentacije v času nosečnosti so lahko včasih razlog za zapoznelo diagnozo melanoma. Medtem ko je zdravljenje primarnega tumorja enostavno, je zdravljenje metastaske bolezni kompleksno in zahteva multidisciplinarno obravnavo. Jasnih smernic ni, zato je potrebno vsak primer obravnavati individualno in imeti prilagojen pristop. Potrebne so nove raziskave za izboljšanje izida razsejanega melanoma v nosečnosti.

Literatura

1. Byrd BF Jr, McGanity WJ. The effect of pregnancy on the clinical course of malignant melanoma. *South Med J.* 1954;47:196-200.
2. 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 Jun 1;21(11):2179-86. doi: 10.1200/JCO.2003.12.149. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3670. PMID: 12775744.
3. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):669-678. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.061. PMID: 27646737.
4. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstetric Medicine.* 2017;10(3):107-112. doi:10.1177/1753495X17695001

5. Zelin, Enrico et al. "Melanoma in pregnancy: certainties unborn." *Melanoma management* vol. 7,3 MMT48. 30 Jul. 2020, doi:10.2217/mmt-2020-0007
6. Andrikopoulou A, Korakiti AM, Apostolidou K, Dimopoulos MA, Zagouri F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. *ESMO Open*. 2021 Oct;6(5):100262. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100262. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487972; PMCID: PMC8426195.
7. Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Sydney: Melanoma Institute Australia. [Version URL: <https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=215123>, cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.