

## Μελάνωμα, γυναικείες ορμόνες και κύηση

**Ιωαννίδης Χαρίλαος**

ΙΑΣΩ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, ΙΑΣΩ GENERAL Γενική Κλινική, Αθήνα

Αλληλογραφία: Ιωαννίδης Χαρίλαος, Consultant Plastic and Reconstructive Surgeon UCLH NHS Trust  
Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Leuven, Ιωάννου Γενναδίου 18, 11521 Αθήνα  
Τηλ.: 2107242109, Fax: 2107242121  
E-mail: ioannidc@otenet.gr

### Περίληψη

Το κακόηθες μελάνωμα, η μορφή καρκίνου του δέρματος με την υψηλότερη θνησιμότητα, έχει συνδεθεί με τις γυναικείες ορμόνες και την εγκυμοσύνη. Παρότι υπάρχουν ακόμα αδιευκρίνιστα σημεία, φαίνεται ότι η χορήγηση αντισυλληπτικών και ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης δεν αντενδείκνυται σε γυναίκες που νόσησαν και αντιμετώπισθηκαν για μελάνωμα. Οι τελευταίες συνιστάται να αναβάλουν δύο έως τρία έτη, μετά το πέρας της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου, μελλοντική εγκυμοσύνη, η οποία φαίνεται ότι δεν επηρεάζει αρνητικά την εξέλιξη του μελανώματος. Έγκυες γυναίκες που εμφανίζουν νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντιμετωπίζονται, σύμφωνα με διεθνώς αποδεκτές αρχές, ανάλογα με την ηλικία της κύησης. Τέλος, η νόσος σπάνια μεθίσταται στον πλακούντα και ακόμα σπανιότερα στο έμβρυο/νεογνό.

Λέξεις κλειδιά: μελάνωμα, κύηση, ορμόνες

### Εισαγωγή

Το κακόηθες μελάνωμα είναι επιθετικό, ανθεκτικό στη θεραπεία, δυνητικά θανατηφόρο κακόηθες νεόπλασμα των μελανοκυττάρων. Εμφανίζεται κυρίως στο δέρμα (91,2%)<sup>1</sup>. Μικρό ποσοστό εμφανίζεται στον οφθαλμό (5,2%) και ακόμα μικρότερο στους βλεννογόνους (1,3%). Τέλος, ένα μικρό ποσοστό (2,2%) είναι αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας<sup>1</sup>. Το μελάνωμα έχει συνδεθεί με τις γυναικείες ορμόνες και κυρίως με την κύηση. Πολλά αντιφατικά στοιχεία έχουν δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Αρχικές μελέτες τεκμηρίωσαν επίσπευση της πορείας του κατά τη διάρκεια κύησης και γενικότερα αρνητική επίδραση της επί του νεοπλασματος και ραγδαία εξέλιξη. Άλλες μελέτες τεκμηρίωσαν θετική ή προστατευτική δράση προηγουμένων ή πολλαπλών κυήσεων επί του μελανώματος. Πολλές των αρχικών μελετών είχαν ορισμένα λάθη μεθοδολογίας: 1. Κάποιες από τις παλαιότερες μελέτες αφορούσαν μικρό αριθμό ασθενών. 2. Κάποιες περιλάμβαναν ετερογενείς πληθυσμούς ασθενών (π.χ. γυναίκες με αναφερθείσα κύηση προ, ενίοτε πολλά χρόνια προ, κατά ή μετά την εμφάνιση μελανώματος. 3. Σε πολλές δεν υπήρχαν ομάδες ελέγχου όσον αφορά το πάχος και την ανατομική εντόπιση του νεοπλασματος. ή 4. Δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου γενικότερα. Η διχογνωμία δημιουργεί διλήμματα τόσο στις ασθενείς όσο και στους θεράποντες ιατρούς. Μια σειρά ερωτημάτων χρειάζονται απάντηση για να διευκολυνθεί η κρίση της ασθενούς και του θεράποντος στη λήψη αποφάσεων.

- Υπάρχει σύνδεση γυναικείων ορμονών και μελανώματος και ποια;
  - Ασθενής που έχει εμφανίσει και έχει αντιμετωπισθεί για μελάνωμα επηρεάζεται, θετικά ή αρνητικά, από μελλοντική κύηση;
  - Έγκυος που εμφανίζει μελάνωμα κατά τη διάρκεια της κύησης διακόπτει αυτήν; Ποιας αντιμετώπισης τυγχάνει εν γένει;
  - Υπάρχει θέμα γονιμότητας σε ασθενείς με μελάνωμα;
  - Το έμβρυο κυοφορούσας εγκύου που εμφανίζει μελάνωμα θα νοσήσει;
- Το παρόν έχει ως σκοπό να απαντήσει στα ως άνω ερωτήματα στα πλαίσια των επικρατέστερων συγχρόνων διεθνών απόψεων, παρότι για κάποια δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία μεταξύ των συγγραφέων.

### Το μελάνωμα

Το μελάνωμα αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή καρκίνου του δέρματος και ευθύνεται για το 75% των θανάτων που οφείλονται σε αυτό<sup>2</sup>. Η μεγαλύτερη επίπτωση αναφέρεται στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία (40-60 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος) και ακολουθούν οι ΗΠΑ (18 περιπτώσεις / 100.000 / έτος). Η Ευρώπη έχει χαμηλότερη επίπτωση (10-15 περιπτώσεις / 100.000 / έτος)<sup>3, 4</sup>. Η αιτιολογία είναι άγνωστη. Μια σειρά παραγόντων όμως αποδεδειγμένα προδιαθέτει στην εμφάνισή του. Εξωγενείς παράγοντες είναι η ηλιακή ακτινοβολία, η ιονίζουσα ακτινοβολία (τεχνητό μαύρισμα), το επάγγελμα

(πιλότοι αεροπλάνων, εργαζόμενοι στη χημική βιομηχανία), φάρμακα, ανοσοκαταστολή και συνήθειες ζωής. Ενδογενείς παράγοντες είναι ο φαινότυπος (ξανθά μαλλιά, άσπρο δέρμα, ανοιχτά μάτια), ο αριθμός των κοινών σπίλων, η ύπαρξη δυσπλαστικών σπίλων, η γενετική προδιάθεση (ύπαρξη των γονιδίων CDKN2A, BRAF, NRAS, c-kit) και οικογενειακό ιστορικό μελανώματος<sup>4</sup>. Η συχνότερη κλινική μορφή είναι το επιφανειακά επεκτεινόμενο μελάνωμα (superficial spreading melanoma – SSM) (50-70%), και ακολουθούν το οζώδες (nodular melanoma – NM) (15-30%), το μελάνωμα από κακοήγη φακίδα (lentigo maligna melanoma – LLM) (4-15%) και το μελάνωμα των άκρων (acrolentiginous melanoma – ALM) (2-8%).

Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγων για το στάδιο I και II (εντοπισμένη νόσος) είναι το πάχος διήθησης (Breslow thickness) και ακολουθούν ο αριθμός μιτώσεων, η ύπαρξη εξέλκωσης, η ηλικία, το φύλο, η εντόπιση και το επίπεδο διήθησης του Clark (Clark's level of invasion)<sup>5</sup>. Εάν υπάρχουν λεμφαγγειακές (δορυφορικές, in-transit) ή και λεμφαδενικές μεταστάσεις (στάδιο III) σημαντικότερος προγνωστικός παράγων είναι ο αριθμός των θετικών (προσβεβλημένων) λεμφαδένων<sup>5</sup>. Οιαδήποτε απομεμακρυσμένη μετάσταση (απομεμακρυσμένη δερματική, υποδόρια ή απομεμακρυσμένοι λεμφαδένες, πνεύμονες, σπλαχνικές μεταστάσεις) κατατάσσει την ασθενή στο στάδιο IV.

Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική. Τα μελανώματα τις περισσότερες φορές δεν δίνουν συμπτώματα και διαγιγνώσκονται συνήθως από ιατρό κατά την εξέταση του δέρματος. Σπανιότερα είναι δυνατόν αυτά να αιμορραγήσουν, να προκαλέσουν κνησμό ή πόνο. Ο κανόνας ABCDE (όπου A= ασυμμετρία, B= ανώμαλα όρια, C= ποικίλων χρωματισμός, D= διάμετρος > 6 mm, E= εξέλιξη) βοηθάει περιγράφοντας πρώιμες αλλαγές στο σχήμα, χρώμα, μέγεθος υπάρχοντος σπίλου που υποδηλώνουν πιθανή εξαλλαγή σπίλου ή εξέλιξη μελανώματος de novo. Η αναζήτηση ιατρικής συμβουλής σε όλες τις άνω περιπτώσεις είναι απολύτως απαραίτητη. Βιοψία εκτομή, όταν είναι δυνατόν, της ύποπτης αλλοίωσης είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος αρχικής αντιμετώπισης. Η ιστοπαθολογική εξέταση, πέραν της διάγνωσης, προσδιορίζει, μεταξύ των άλλων στοιχείων, το πάχος διήθησης (Breslow). Απ' αυτό εξαρτάται η διενέργεια ευρύτερης εκτομής (πάχος μελανώματος < 1mm – ένα cm όριο εκτομής, 1-4 mm – ένα έως δύο cm όριο εκτομής, >4 mm – δύο cm όριο εκτομής)<sup>6</sup> καθώς και η διερεύνηση ύπαρξης πιθανής λεμφαδενικής μικρομετάστασης (επί απουσίας μακροσκοπικής λεμφαδενικής μετάστασης) σε μελανώματα πάχους >1mm (κατ' άλλους > 0,75 mm). Η τελευταία διενεργείται με λεμφοσπινθηρογραφία, λεμφαδενική χαρτογράφηση και βιοψία του φρουρού λεμφαδένα<sup>4</sup>. Εάν αυτός είναι θετικός, ακολουθεί ολοκληρωση της λεμφαδενεκτομής του προσβεβλημένου σταθμού (Completion Lymph Node Dissection – CLND). Στις ασθενείς του σταδίου III μετά

τη λεμφαδενεκτομή είναι δυνατόν να χορηγηθεί συμπληρωματική ανοσοθεραπεία με ιντερφερόνη α – 2b, η οποία μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής κατά 18%<sup>7</sup>. Οι ασθενείς του σταδίου IV αντιμετωπίζονται χειρουργικά, όταν και εάν αυτό είναι δυνατόν (εκτομή της μεταστατικής εστίας), με χημειοθεραπεία, κυρίως δακαρβαζίνη (ή τεμοζολομίδη) σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία<sup>8,9</sup>. Πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλες ουσίες όπως αναστολείς των υποδοχέων του VEGF (VEGFR's) 1, 2 και 3<sup>10</sup>, αναστολέας του BRAF (vemurafenib)<sup>11</sup> για στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα.

Η ακτινοθεραπεία έχει ρόλο στην αντιμετώπιση εγκεφαλικών μεταστάσεων (ραδιοχειρουργική, μετεγχειρητική συνολική ακτινοβολία του εγκεφάλου) του μελανώματος του ραγοειδούς χιτώνα του οφθαλμού (βραχυθεραπεία), του μελανώματος των βλεννογόνων της κεφαλής και τραχήλου (ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης εντάσεως – Intensity Modulated Radiotherapy/ IMRT) καθώς και συμπληρωματικά σε επιλεγμένες ασθενείς υψηλού κινδύνου με λεμφαδενικές μεταστάσεις<sup>12</sup>. Οι ασθενείς με μελάνωμα σταδίου I έχουν σχετικά καλή πρόγνωση. Η 20-ετής επιβίωση κυμαίνεται από 80% (στάδιο IB) έως 90% (στάδιο IA). Η 20-ετής επιβίωση των ασθενών με μελάνωμα σταδίου II κυμαίνεται από 40% (στάδιο IIC) έως 57% (στάδιο IIA). Οι ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις (στάδιο III) έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση. Η 15-ετής επιβίωση κυμαίνεται από 25% (στάδιο IIIC) έως 65% (στάδιο IIIA). Οι ασθενείς με νόσο σταδίου IV (απομεμακρυσμένες μεταστάσεις) έχουν πτωχή πρόγνωση. Η 10-ετής επιβίωση κυμαίνεται από <10% (με M1c) έως 20% (με M1a)<sup>5</sup>. Η πρόγνωση του μελανώματος είναι καλύτερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες. Αυτό έχει καταδειχθεί από περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες αναφερόμενες σε ασθενείς από την Αυστραλία, τις ΗΠΑ και την Ευρώπη<sup>1, 13, 14, 15</sup>. Η καλύτερη πρόγνωση έχει ερμηνευθεί σαν ένδειξη ότι τα οιστρογόνα πιθανόν να εμποδίζουν την ανάπτυξη του μελανώματος. Σε μια πρόσφατη μελέτη επί 11.774 ασθενών με μελάνωμα διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα των γυναικών στην εξαρτώμενη από το μελάνωμα επιβίωση (προσαρμοσμένο HR=0,62;95% CI 0,56-0,70). Οι γυναίκες είχαν μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (μικρότερο κίνδυνο λεμφαδενικών μεταστάσεων και σπλαχνικών μεταστάσεων). Το σημαντικό πλεονέκτημα διατήρησαν ακόμη και μετά την πρώτη βαθμίδα εξέλιξης της νόσου και εμφάνιση λεμφαδενικής μετάστασης. Το πλεονέκτημα έγινε οριακά σημαντικό μετά την εμφάνιση σπλαχνικών μεταστάσεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά την αλληλεπίδραση νεοπλασματος – ξενιστού<sup>16</sup>.

### Γυναικείες ορμόνες και μελάνωμα

Διάφορες μελέτες αναφέρθηκαν σε πιθανή σχέση μεταξύ χαρακτηριστικών της γυναικείας ενδοκρινικής κατάστα-

**Πίνακας 1.** Τρόποι αντιμετώπισης της εγκύου ασθενούς με μελάνωμα (από Pentheroudakis και συν, *Ann Oncol* 2010: 21, 266-73)

	Πρώτο τρίμηνο	Δεύτερο τρίμηνο	Τρίτο τρίμηνο
Στάδιο I-II	EXE ± ΒΦΛ ± ΟΛ	EXE ± ΒΦΛ ± ΟΛ	EXE ± ΒΦΛ ± ΟΛ
Στάδιο III	ΘΛ	ΘΛ	ΘΛ
Στάδιο IV	Εκλεκτική διακοπή εγκυμοσύνης – κατάλληλη αντιμετώπιση	Κατάλληλη αντιμετώπιση και πρόκληση τοκετού όταν το έμβryo είναι βιώσιμο	Πρόκληση τοκετού όταν το έμβryo είναι βιώσιμο – κατάλληλη αντιμετώπιση

EXE = Ευρεία Χειρουργική Εξαίρεση  
 ΒΦΛ = Βιοψία Φρουρού Λεμφαδένα (Sentinel Lymph Node Biopsy - SLNB)  
 ΟΛ = Ολοκληρωμένη Λεμφαδενεκτομή (Completion Lymph Node Dissection - CLND)  
 ΘΛ = Θεραπευτική Λεμφαδενεκτομή (Therapeutic Lymph Node Dissection - TLND)

σης και του κινδύνου εμφάνισης μελανώματος. Οι Osterlind και συν<sup>17</sup> διερεύνησαν την ανωτέρω σχέση (δερματικό κακόηθες μελάνωμα, παράγοντες αναπαραγωγής και ορμονικούς παράγοντες) σε 280 γυναίκες με ομάδα ελέγχου 536 γυναίκες, όλες από την ανατολική Δανία. Ουδεμία σχέση ευρέθηκε μεταξύ κινδύνου μελανώματος και ηλικίας αρχής εμμηνου ρύσεως, διάρκειας εμμηνου ρήσεως, ηλικίας κατά την εμμηνοπάυση, ηλικίας κατά την πρώτη κύηση, αριθμού κύσεων, φυσιολογικών κύσεων ή αποβολών. Χειρουργική εμμηνοπάυση ελαφρά μείωσε τον κίνδυνο μελανώματος, η σχέση όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης, ο κίνδυνος του μελανώματος ουδεμία σχέση ευρέθηκε να έχει με τη χρήση αντισυλληπτικών, τον χρόνο της χρήσης (πρόσφατα?), την ηλικία κατά την αρχή χρήσης και την ηλικία κατά το τέλος χρήσης ή το είδος αντισυλληπτικών. Περιορισμός της ανάλυσης σε αντισυλληπτικά υψηλής ή χαμηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα επίσης ουδεμία σχέση κατέδειξε. Τέλος, η ορμονική θεραπεία αντικατάστασης δεν σχετίστηκε με τον κίνδυνο μελανώματος. Τα ανωτέρω ευρήματα ίσχυσαν τόσο για το επιφανειακό εξαπλούμενο όσο και για το οζώδες μελάνωμα<sup>17</sup>. Τα ευρήματα πλέον σύγχρονης μελέτης από την Minnesota<sup>18</sup> επί 308 γυναικών (με ομάδα ελέγχου 233 γυναίκες) ήταν ταυτόσημα με αυτά των Osterlind και συν<sup>17</sup>. Πιο πρόσφατα οι Lens και Bataille<sup>19</sup> διεξήγαγαν βιβλιογραφική ανασκόπηση και ανάλυση των δεδομένων 10 case-control μελετών (σύνολο 5.590 γυναικών). Γυναίκες με μεγαλύτερο αριθμό κύσεων (>5 βιώσιμων γεννήσεων) είχαν ελαφρά μειωμένο κίνδυνο μελανώματος σε σύγκριση με άτοκες (nulliparous) γυναίκες. Η κύηση δεν φάνηκε να επηρεάζει την επιβίωση γυναικών με μελάνωμα. Επίσης ουδεμία σχέση διαπιστώθηκε μεταξύ κινδύνου μελανώματος και χρήσης αντισυλληπτικών ή χρήσης ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (HRT)<sup>19</sup>.

Ο χαμηλότερος κίνδυνος μελανώματος για πολύτοκες γυναίκες επιβεβαιώθηκε πολύ πρόσφατα από τους Gandini και συν<sup>20</sup>. Οι ανωτέρω συγγραφείς υπεστήριξαν ότι πιθανόν κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο

στην εξήγηση του ανωτέρω ευρήματος. Η ανωτέρω μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε επίσης ότι η εξωγενής χορήγηση γυναικείων ορμονών, είτε υπό τη μορφή αντισυλληπτικών είτε υπό τη μορφή της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος<sup>20</sup>.

Η πιθανή επίδραση των ενδογενών ορμονών στο μελάνωμα διερευνήθηκε σε προοπτική μελέτη του Ινστιτούτου Gustave Roussy επί 91.272 Γαλλίδων ηλικίας 40-65 ετών, 460 των οποίων είχαν εμφανίσει μελάνωμα<sup>21</sup>. Ο κίνδυνος μελανώματος ευρέθηκε μειωμένος σε γυναίκες με αρχή εμμηνου ρύσεως  $\geq 15$  έτη (έναντι 13-14 ετών) (RR=0,67), ασταθή κύκλο (σε σύγκριση με σταθερό κύκλο 25-31 ημερών) (RR=0,52), ηλικία < 48 ετών κατά την εμμηνοπάυση (σε σύγκριση με ηλικία 48-51) (RR=0,70) και συντομότερη ωορρηκτική περίοδο (RR=0,51 για <33 έτη σε σύγκριση με  $\geq 39$  έτη)<sup>21</sup>. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ασθενής ανάστροφη σχέση με τον αριθμό εγκυμοσυνών και αποβολών. Δεν ευρέθηκε σχέση μεταξύ κινδύνου μελανώματος και ηλικίας πρώτης κύησης ή πρώτης εγκυμοσύνης, ηλικίας τελευταίας κύησης, διάρκειας γαλουχίας και εμμηνοπαυσιακής κατάστασης. Τα αποτελέσματα δεν διέφεραν για τους διαφόρους τύπους ή τη διαφορετική εντόπιση του μελανώματος. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι τα ευρήματα της μελέτης τους υποδηλώνουν γενικά μειωμένο κίνδυνο μελανώματος όταν η έκθεση στις ωοθηκικές ορμόνες είναι ελαττωμένη<sup>21</sup>.

Μια άλλη έρευνα όμως από το πανεπιστήμιο του Leiden (Ολλανδία) ανέδειξε θετικά τον κίνδυνο μελανώματος με τη χορήγηση αντισυλληπτικών και ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης<sup>22</sup>. Η έρευνα βασίστηκε σε 778 περιπτώσεις γυναικών με ιστολογική διάγνωση κακοήθους δερματικού μελανώματος και περίοδο ελέγχου  $\geq$  των 3 ετών. Σαν ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 4072 γυναίκες. Ο κίνδυνος μελανώματος ήταν σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες που έκαναν χρήση οιστρογόνων (>ή=0,5 έτος – OR 1,42 95% CI 1,19-1,69). Το αποτέλεσμα ήταν συνδεδεμένο με τη συνολική δόση (p<0,001). Ο κίνδυνος μελανώματος ήταν επίσης σημαντικά συνδεδεμένος με τη χρήση

ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης ( $> \eta = 0,5$  έτος – OR 2,08 95% CI 1,37-3,14)<sup>22</sup>. Αυξημένος κίνδυνος μελανώματος ευρέθηκε επίσης σε τεκούσες (parous) γυναίκες που είχαν κάνει χρήση γοναδοτροπινών (RR=2,29) ή GnRH (RR=3,26). Οι συγγραφείς της ανωτέρω μελέτης χρησιμοποίησαν στοιχεία 54.362 γυναικών με προβλήματα γονιμότητας μεταξύ των οποίων 112 εμφάνισαν κακήθες μελάνωμα. Συμπέραναν όμως ότι η αυξημένη σχέση μελανώματος – γοναδοτροπινών/ GnRH χρειάζεται επιβεβαίωση από μελέτη με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης<sup>23</sup>.

Οι Kaas και συν<sup>24</sup> διερεύνησαν το αποτέλεσμα της αναπαραγωγής επί του κινδύνου του μελανώματος τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες. Ο αριθμός των τέκνων ευρέθηκε σημαντικά συνδεδεμένος με τον κίνδυνο (μεγαλύτερος αριθμός – μικρότερος κίνδυνος μελανώματος). Γυναίκες άνω των 25 ετών κατά την πρώτη κύηση είχαν 24% υψηλότερο κίνδυνο μελανώματος από τις νεότερες γυναίκες. Δέκα ή περισσότερα χρόνια μετά τη γέννηση του νεότερου τέκνου μια γυναίκα είχε 15% υψηλότερο κίνδυνο μελανώματος σε σχέση με τα πρώτα 10 χρόνια. Παρεμφερή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στους άνδρες. Ως εξ αυτών οι συγγραφείς συμπέραναν ότι μάλλον ο τρόπος ζωής και όχι η έκθεση στις ορμόνες της κύησης ευθύνεται για την παρατηρηθείσα σχέση μεταξύ ιστορικού αναπαραγωγής και κινδύνου μελανώματος στις γυναίκες<sup>24</sup>. Βασισμένοι στην πληθώρα των επιδημιολογικών μελετών οι οποίες δεν κατέδειξαν σχέση μεταξύ χρήσης αντισυλληπτικών ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης και αυξημένου κινδύνου μελανώματος οι Gupta και Driscoll<sup>25</sup> θεωρούν ότι σε γυναίκες στις οποίες διαγιγνώσκεται μελάνωμα κατά την εγκυμοσύνη δεν αντεδίδονται η μελλοντική χρήση αντισυλληπτικών ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης<sup>25</sup>. Στην αναζήτηση συμβουλής ασθενούς επί του ανωτέρω οι ίδιοι συγγραφείς<sup>25</sup> συνιστούν θετική προσέγγιση του θεράποντος. Δεν πρέπει όμως να λησμονεί κανείς τα αποτελέσματα της πρόσφατης Ολλανδικής μελέτης των Koomen και συν<sup>22</sup>, οπότε η θετική συμβουλή θεωρούμε ότι πρέπει να δίδεται με επιφύλαξη. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες, που θα συνυπολογίσουν αποτελεσματικότερα ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, ίσως απαντήσουν οριστικά και ασφαλώς το ως άνω ερώτημα.

### Οιστρογονικοί υποδοχείς και μελάνωμα

Η σηματοδότηση (signaling) των οιστρογόνων εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της έκφρασης του οιστρογονικού υποδοχέα α (ERα) και αυτής του οιστρογονικού υποδοχέα β (ERβ). Η διαταραχή της ισορροπίας αυτής, και ειδικότερα η κυριαρχία του πολλαπλασιαστικού (proliferative) ERα έναντι του αντιπολλαπλασιαστικού (antiproliferative) ERβ, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε σχηματισμό νεοπλασμάτων σε οιστρογονικούς ιστούς – στόχους<sup>26</sup>. Το 1985 πριν την ανακάλυψη του ERβ, ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις δεν είχαν καταδείξει εμφανή ρόλο του ERα

στο μελάνωμα<sup>27</sup>. Ο ERβ, που ανιχνεύθηκε σε ιστούς όπως ο προστάτης, το παχύ έντερο και ο εγκέφαλος, είναι ο κυρίαρχος οιστρογονικός υποδοχέας του δέρματος<sup>28, 29</sup>. Η δερματική κατανομή του ERβ εξαρτάται από το φύλο και την ηλικία. Οι άνδρες εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα από τις γυναίκες, στις οποίες, η έκφραση του ERβ ελαττώνεται με την ηλικία και ταχύτερα μετά την εμμηνοπαύση σαν αποτέλεσμα της απώλειας της θετικής ανάδρασης της οιστραδιόλης<sup>29</sup>. Πρόσφατες ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις του ERβ σε παρασκευάσματα μελανωμάτων έδειξαν ότι η έκφραση του ERβ ελαττώνεται αυξανόμενου του πάχους (κατά Breslow) του νεοπλασματος<sup>30, 31</sup>, το οποίο αποτελεί, όπως αναφέρθηκε, τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για το μελάνωμα. Το επίπεδο του ERβ (mRNA και πρωτεΐνης) ήταν χαμηλότερο στα παχύτερα και πλέον διηθητικά μελανώματα<sup>31</sup>. Πρόσφατα οι Matsuo και συν<sup>32</sup> κατέδειξαν πειραματικά (σε επίμυες) εμφανή καταστολή όχι μόνον της εμφάνισης αλλά και της εξέλιξης κλινικά εμφανών μεταστάσεων από μελάνωμα μετά χρήση του αντιοιστρογονικού παράγοντα tamoxifen. Η αντίστοιχη χρήση σε ανθρώπους είχε, δυστυχώς, πτωχά αποτελέσματα<sup>33</sup>. Οι λόγοι παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστοι. Πτωχά επίσης αποτελέσματα είχε ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ταμοξифέν<sup>34</sup>. Πολύ πρόσφατα οι Metzner και συν<sup>35</sup> δημοσίευσαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης 6 ασθενών με απομεικρυνμένες μεταστάσεις μελανώματος, οι οποίοι εμφάνισαν διαρκή ύφεση μετά χημειοθεραπεία και θεραπεία συντήρησης με tamoxifen (20 mgr ημερησίως p.o., για έως 10 έτη). Η πραγματική σχέση ERβ και μελανώματος δεν έχει αποσαφηνιστεί. Εάν μελλοντικές, μεγάλης κλίμακας ανοσοϊστοχημικές και μοριακές μελέτες καταδείξουν τον ERβ σαν σημαντικό παράγοντα για την εξέλιξη του μελανώματος, θα ανοίξουν νέες προοπτικές στοχευμένης θεραπείας.

### Μελάνωμα και μετάχρονη κύηση (εγκυμοσύνη)

Το μελάνωμα εμφανίζεται σε ένα ποσοστό σε νέες, άτοκες γυναίκες. Οι Albersen και συν<sup>36</sup> αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι 27% των δερματικών μελανωμάτων που διαγνώστηκαν στην Ολλανδία το 2003 παρατηρήθηκαν σε γυναίκες μεταξύ 30 και 44 ετών, εκ των οποίων 13% κατέληξαν λόγω της νόσου. Κάποιοι των γυναικών αυτών μετά το πέρας της θεραπευτικής αντιμετώπισης επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Τίθεται το ερώτημα κατά πόσον μελλοντική εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να επηρεάσει την πρόγνωση της ασθενούς με ιστορικό μελανώματος. Πληθώρα μελετών διερεύνησε την επίδραση της εγκυμοσύνης επί του μελανώματος. Οι Albersen και συν<sup>36</sup> διενήργησαν βιβλιογραφική ανασκόπηση 1084 δημοσιεύσεων επί του θέματος: Επίδραση μελλοντικής εγκυμοσύνης (έως 5 έτη αργότερα) επί της πιθανότητας υποτροπής (εμφανιζόμενης έως 10 έτη μετά την αρχική διάγνωση δερματικού με-

λανώματος σταδίου I) εντοπισμένου χωρίς περιοχικές ή απομεμακρυσμένες μεταστάσεις). Εξ αυτών μόνον 4 πληρούσαν τα υπό των συγγραφέων τεθέντα κριτήρια και εξ αυτών μόνον δύο<sup>37, 38</sup> είχαν επίπεδο στοιχείων 2B και θεωρήθηκαν άξιες λόγου για να απαντήσουν την ως άνω κλινική ερώτηση. Οι Reintgen και συν<sup>37</sup> σε αναδρομική μελέτη συνέκριναν 43 ασθενείς και 585 άτομα ομάδας ελέγχου (γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών με μελάνωμα σταδίου I, που δεν εγκυμονούσαν ούτε κατά την διάγνωση ούτε εντός των πρώτων 5 ετών μετά από αυτήν) με σκοπό να εκτιμήσουν κατά πόσον η εγκυμοσύνη (εντός 5 ετών από τη διάγνωση) θα επηρέαζε τη δεκαετή επιβίωση άνευ νόσου σε γυναίκες με μελάνωμα σταδίου I. Η μελέτη έδειξε ότι η δεκαετής επιβίωση άνευ νόσου της ομάδας των ασθενών δεν διέφερε σημαντικά από αυτήν της ομάδας ελέγχου. Οι Mackie και συν<sup>38</sup> επίσης σε αναδρομική μελέτη case control διερεύνησαν το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης στην 20-ετή επιβίωση άνευ νόσου μετά διάγνωση μελανώματος σταδίου I. Διερευνήθηκαν 85 ασθενείς και 143 άτομα ομάδας ελέγχου, τα οποία είχαν συμπληρώσει τον κύκλο των εγκυμοσυνών πριν τη διάγνωση του σταδίου I μελανώματος. Η μελέτη κατέδειξε σχετικό κίνδυνο 1,21, που θα υποδήλωνε ελαφρά αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα οφειλόμενο στην εγκυμοσύνη. Το δεδομένο αυτό όμως μετά την ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) αποδείχθηκε μη σημαντικό<sup>38</sup>. Με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας δύναται κανείς να συμπεράνει ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει τον κίνδυνο υποτροπής κακοήθους δερματικού μελανώματος στις γυναίκες. Δεν πρέπει να λησμονεί κανείς ότι οι μελέτες αναφέρονται σε στάδιο I. Παλαιότερη μελέτη από το Memorial Sloan Kettering της Ν. Υόρκης έχοντας διερευνήσει αναδρομικά 251 γυναίκες κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα, όσον αφορούσε στο στάδιο I, δηλ. ουδεμία επίδραση της εγκυμοσύνης στην 5ετή επιβίωση απόρων ασθενών με μελάνωμα που είχαν τεκνοποιήσει και εγκύων γυναικών που είχαν νοσήσει<sup>39</sup>. Σε ασθενείς όμως με νόσο σταδίου II παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης για τις εγκύους (29%) και για τις γυναίκες που είχαν τεκνοποιήσει και σημειώσει έξαρση της νόσου σε προηγούμενη εγκυμοσύνη (22%) σε σχέση με άτοκες γυναίκες (55%) και άλλες ασθενείς που είχαν τεκνοποιήσει (31%) ( $p < 0,02$ )<sup>39</sup>. Όταν καλείται κανείς να συμβουλευτεί γυναίκα ασθενή με προηγμένη μελάνωμα επί της δυνατότητας μελλοντικής εγκυμοσύνης, πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν το πάχος κατά Breslow, το επίπεδο διήθησης κατά Clark και την εντόπιση του αρχικού νεοπλασματος. Ως εξ αυτού οι Gupta και Driscoll<sup>25</sup> θεωρούν ότι κάθε περίπτωση δέον να εξετάζεται κεχωρισμένα. Ούτως ή άλλως τα πρώτα 2-3 χρόνια μετά την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς ενδείκνυται η αποφυγή σύλληψης και εγκυμοσύνης, καθ' όσον οι πολλές πιθανότητες υποτροπής του μελανώματος περικλείονται στο ως άνω διάστημα. Έτσι αποφεύγονται διαγνωστικές και

θεραπευτικές επεμβάσεις, που είναι πιθανόν επιβλαβείς για το έμβρυο. Η ανωτέρω θεώρηση προσαρμόζεται στα ηλικιακά δεδομένα της μέλλουσας μητέρας λαμβάνοντας υπ' όψιν τους κινδύνους της ηλικίας (υπογονιμότητα, εμβρυϊκές αναπτυξιακές ανωμαλίες)<sup>36</sup>.

### Εγκυμοσύνη και μελάνωμα

Το μελάνωμα αποτελεί βασική αιτία θανάτου για γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι ένα από τα συχνότερα κακοήθη νεοπλασμάτα που διαγιγνώσκονται κατά την εγκυμοσύνη, μετά τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών. Σε κάποιες σειρές μάλιστα ήταν ο συχνότερος τύπος<sup>40</sup>. Στις 1000 εγκυμονούσες 0,1-2,8 αναφέρονται ως προσβληθείσες από κακοήθες μελάνωμα<sup>41</sup>. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι 8% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων κατά την εγκυμοσύνη είναι κακοήθη μελανώματα<sup>42</sup>. Το ποσοστό αναφέρθηκε πολύ υψηλότερο (περίπου 31%) σε δύο βορειοευρωπαϊκές μελέτες (μία Νορβηγική, μια Σουηδική), που πιθανόν αντανακλά την εν γένει υψηλή επίπτωση του μελανώματος στους ανοιχτόχρωμους Σκανδιναβικούς πληθυσμούς<sup>40, 43</sup>. Η συνύπαρξη μελανώματος και εγκυμοσύνης αυξάνεται διότι οι γυναίκες σήμερα αναβάλουν την τεκνοποίηση, ενώ παράλληλα αυξάνεται η επίπτωση του μελανώματος. Η επιβίωση εγκύων γυναικών διαγνωσμένων με κακοήθες μελάνωμα κατά την εγκυμοσύνη απέτελεσε θέμα διχογνωμίας τουλάχιστον από τη δεκαετία του 1950. Κάποιες μελέτες, χωρίς ομάδα ελέγχου και αφορούσες λίγα περιστατικά, κατέδειξαν πτωχότερη επιβίωση των εγκύων γυναικών που διαγνώστηκαν με μελάνωμα<sup>44, 45</sup>.

Αργότερα δημοσιεύθηκαν αντιφατικά αποτελέσματα. Οι Slingsluff και Seigler<sup>46</sup> συνέκριναν 100 γυναίκες στις οποίες διαγνώστηκε μελάνωμα κατά την εγκυμοσύνη (με περίοδο επανελέγχου 6,8 έτη) με μη έγκυο γυναικείο πληθυσμό. Οι έγκυες γυναίκες είχαν σημαντικά συντομότερη επιβίωση άνευ νόσου (5,8 σε σχέση με 11,9 έτη). Επίσης ο χρόνος εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων ήταν σαφώς συντομότερος στις εγκύους ( $p = 0,015$ ), καθώς και το ποσοστό σαφώς υψηλότερο (48% στις εγκύους, 26% στην ομάδα ελέγχου). Η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε σαφή σχέση μεταξύ εγκυμοσύνης κατά την διάγνωση και εμφάνιση μεταστάσεων ( $p = 0,008$ ). Η εγκυμοσύνη όμως κατά τους συγγραφείς δεν αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα των ασθενών<sup>46</sup>. Οι Miller και συν<sup>47</sup> εξέτασαν τα δεδομένα 11 ασθενών με διαγνωσθέν μελάνωμα κατά ή 6 μήνες μετά την εγκυμοσύνη και τα συνέκριναν με 65 άτομα ελέγχου, της αυτής ηλικίας, μη εγκύους. Το πάχος του μελανώματος ήταν 4,28mm για τις εγκύους και 1,69mm για τα άτομα ελέγχου ( $p = 0,15$ ). Ο φρουρός λεμφαδένας ήταν μεταστατικός (θετικός) σε πέντε εγκύους σε σχέση με τέσσερα άτομα ελέγχου ( $p < 0,0001$ ). Δύο ασθενείς από την ομάδα των εγκύων και μια από την ομάδα ελέγχου απεβίωσαν ( $p = 0,0532$ ). Τα

αποτελέσματά τους έδειξαν αρνητική επίδραση της εγκυμοσύνης στην πορεία του μελανώματος<sup>47</sup>. Ενδέχεται το μεγαλύτερο πάχος, το οποίο ούτως ή άλλως αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα, των αλλοιώσεων των εγκύων να είναι υπεύθυνο για τις διαφορές στην ελεύθερη νόσου επιβίωση και την εμφάνιση μεταστάσεων. Σημειωτέον ότι και άλλες μελέτες κατέδειξαν μεγαλύτερο πάχος των μελανωμάτων που εμφανίστηκαν κατά την εγκυμοσύνη<sup>48,49</sup>. Η βιολογική βάση του αυξημένου πάχους των αλλοιώσεων παραμένει ασαφής.

Οι Daryanani και συν<sup>50</sup> συνέκριναν τα δεδομένα 46 εγκύων γυναικών με κακόηθες μελάνωμα σταδίου 1-11 και 368 γυναικών ίδιας ηλικίας με κακόηθες μελάνωμα όχι εγκύων. Η διάμεση ηλικία των εγκύων ήταν 30 έτη (εύρος 17-45). Η διάμεση περίοδος ελέγχου ήταν 109 μήνες (εύρος 1-356 μήνες). Οι έγκυες εμφάνισαν παχύτερα μελανώματα (διάμεση τιμή, 2,0 mm έναντι 1,7 mm • τιμή στατιστικά όχι σημαντική). Δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά την εντόπιση, τον ιστολογικό τύπο, την εξέλιξη της αλλοίωσης ή αγγειακή διήθηση μεταξύ των δύο ομάδων. Η 10-ετής επιβίωση άνευ νόσου (DFS) ήταν 88% έναντι 86% (στατιστικά ουδεμία διαφορά) για ασθενείς σταδίου I, 67% έναντι 73% δε για ασθενείς σταδίου II. Η 10-ετής συνολική επιβίωση ήταν 94% έναντι 90% (στατιστικά ουδεμία διαφορά) για ασθενείς σταδίου I και 82% έναντι 81% για ασθενείς σταδίου II. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν αρνητική επίδραση της εγκυμοσύνης επί του μελανώματος. Η πρόγνωση των εγκύων γυναικών με μελάνωμα, όσον αφορά την επιβίωση, ακόμη εξαρτάται από το πάχος του νεοπλασματος και την εξέλιξη<sup>50</sup>. Την ανυπαρξία διαφοράς στην επιβίωση λόγω μελανώματος μεταξύ εγκυμονουσών και ομάδας ελέγχου, αποτελούμενης από γυναίκες εκτός εγκυμοσύνης, επιβεβαίωσαν τρεις πρόσφατες αναδρομικές πληθυσμιακές μελέτες. Η πρώτη από τη Σουηδία<sup>51</sup> αφορούσε 5.533 ασθενείς εκ των οποίων 185 (3,3%) διαγνώστηκαν με μελάνωμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (εγκυμονούσα ομάδα) και 5348 (96,7%) της αυτής αναπαραγωγικής ηλικίας διαγνώστηκαν με μελάνωμα αλλά δεν ήταν έγκυοι (μη εγκυμονούσα ομάδα). Η περίοδος ελέγχου ήταν 25 ημέρες έως 41,9 έτη για τις γυναίκες της εγκυμονούσης και 1 ημέρα έως 42,9 έτη για αυτές της μη εγκυμονούσης ομάδας. Το πάχος του μελανώματος (καταγεγραμμένο για 135 γυναίκες της εγκυμονούσης ομάδας και 2.125 γυναίκες της μη εγκυμονούσης ομάδας) ήταν 1,28 mm έναντι 1,07 mm (διαφορά στατιστικά όχι σημαντική μετά την t-test ανάλυση). Η εντόπιση ήταν: κεφαλή/ τράχηλος (7,6% έναντι 5,6%), κορμός (36,8% έναντι 32,8%), άνω άκρο (10,8% έναντι 15,1%), κάτω άκρο (34,0% έναντι 38,6%) και πολλαπλές εντοπίσεις ή χωρίς εξειδίκευση (10,8% έναντι 7,9%). Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος και στις δύο ομάδες ήταν το επιφανειακά εξαπλούμενο μελάνωμα (SSM). Στο τέλος της περιόδου επανελέγχου 159/185 (85%) γυναίκες της

εγκυμονούσης και 4385/5348 (82%) γυναίκες της μη εγκυμονούσης ομάδας ήταν στην ζωή. Το log-rank test δεν ανέχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση για τις γυναίκες της εγκυμονούσης ομάδας σε σύγκριση με αυτές της μη εγκυμονούσης ομάδας. Μετά την προσαρμογή όλων των συνυπολογισθεισών συνιστωσών βρέθηκε ότι η κατάσταση της εγκυμονούσης κατά τη διάγνωση του μελανώματος δεν σχετιζόταν με τον θάνατο (Hazard ratio (HR) θανάτου των γυναικών που διαγνώστηκαν με μελάνωμα κατά την εγκυμοσύνη HR=1,08 95% CI 0,60 έως 1,93). Το πάχος κατά Breslow και η εντόπιση όμως ήταν στατιστικά ιδιαίτερα σημαντικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση σε αυτές τις ασθενείς. Γυναίκες με παχύτερα μελανώματα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από αυτές με λεπτότερα (HR=2,16). Επίσης γυναίκες με μελανώματα στην κεφαλή/ τράχηλο και τον κορμό είχαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση από αυτές με μελανώματα στα άκρα (HR=2,51). Ένα αξιοσημείωτο στοιχείο της μελέτης, χωρίς όμως ερμηνεία, είναι η εμφάνιση παχύτερων νεοπλασμάτων κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης<sup>51</sup>.

Η δεύτερη μελέτη προερχόμενη από το Davis Medical Center του πανεπιστημίου της Καλιφόρνια<sup>52</sup> χρησιμοποιώντας τράπεζα πληροφοριών της πολιτείας της Καλιφόρνια μελέτησαν τα δεδομένα 412 εγκύων γυναικών με μελάνωμα που διαγνώσθηκε κατά την εγκυμοσύνη (ante-partum) (n=145), κατά τον τοκετό (n=4) και έως 12 μήνες μετά τον τοκετό (postpartum) (n=263) και τα συνέκριναν με αυτά της ομάδας ελέγχου 245 μη εγκύων γυναικών της αυτής ηλικίας. Το στάδιο της νόσου των εγκύων δεν διέφερε σημαντικά αυτού των μη εγκύων. Το ποσοστό των εγκύων (ante-partum) με περιοχική ή απομεμακρυσμένη νόσο ανήλθε σε 6,9% και το ποσοστό θανάτων από την νόσο σε 8,3%. Τα αντίστοιχα για τις εγκύους (postpartum) ήταν 3,8% και 6,1%. Καμία εκ των δύο ομάδων δεν διέφερε στατιστικά από την ομάδα των μη εγκύων στην οποία 5,8% εμφάνισαν περιοχική ή απομεμακρυσμένη νόσο, το δε ποσοστό θνησιμότητας ήταν 9,8%. Συγκρίνοντας τις καμπύλες επιβίωσης διαπιστώθηκε ελαφρά βραχύτερη επιβίωση των μη εγκύων γυναικών με τοπική νόσο σε σχέση με τις εγκύους, η διαφορά όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,16). Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση των εγκύων γυναικών με περιοχική ή απομεμακρυσμένη νόσο σε σύγκριση με αυτή των μη εγκύων γυναικών με αντίστοιχο στάδιο νόσου (p=0,82). Ο βαθμός επικινδυνότητας της εγκυμοσύνης (διάγνωση μελανώματος 1-9 μήνες προ και κατά την εγκυμοσύνη) υπολογίστηκε 0,79 και (διάγνωση έως 12 μήνες μετά εγκυμοσύνη) 0,58 σε σύγκριση με το HR=1,00 των μη εγκύων. Η ύπαρξη περιοχικής ή απομεμακρυσμένης νόσου (HR=4,81) και το πάχος του μελανώματος (>1,5 mm – HR=9,72) ήταν οι παράγοντες που επηρέασαν αρνητικά την νόσο<sup>52</sup>.

Η τρίτη μελέτη προερχόμενη από τη Νορβηγία μελέτησε τα δεδομένα 42.511 γυναικών με καρκίνο (4.246 με μελάνωμα) εκ των οποίων οι 516 εμφάνισαν καρκίνο κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης (αριθμός γυναικών με μελάνωμα 140)<sup>40</sup>. Οι κύριες εντοπίσεις του μελανώματος στις εγκύους ήταν η κεφαλή, ο τράχηλος και ο κορμός (54%) διέφεραν δε σημαντικά από αυτές των μη εγκύων γυναικών, στις οποίες η κυρία εντόπιση ήταν τα κάτω άκρα (41%). Για τις εγκύους γυναίκες βρέθηκε ελαφρά υψηλότερος κίνδυνος θανάτου από το μελάνωμα (HR= 1,52 95% CI 1,01-2,31 p=0,047). Οι συγγραφείς απέδωσαν το ανωτέρω εύρημα στην πιθανή καθυστερημένη διάγνωση του μελανώματος στις εγκύους. Επειδή υπήρχε διαφορά στην εντόπιση προσάρμοσαν την αναλυτική διαδικασία (όσον αφορά την εντόπιση) και το HR ελαττώθηκε (από 1,52 σε 1,45) για τις εγκύους γυναίκες. Τα αποτελέσματα, σύμφωνα με τους συγγραφείς, δεν διατυπώνουν διαφορετική γνώμη από αυτήν που έχει διαμορφωθεί τις τελευταίες δεκαετίες και σύμφωνα με την οποία υπάρχει αμφιβολία ότι το κακόηθες μελάνωμα που διαγιγνώσκεται κατά την εγκυμοσύνη επηρεάζεται αρνητικά από τα ορμονικά επίπεδα της τελευταίας<sup>40</sup>. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ότι σε μεταστατικά μελανώματα παρατηρείται αυξημένη λεμφαγγειογένεση σε σχέση με μη μεταστατικά<sup>53</sup>. Επίσης, μελανώματα τείνουν να προκαλέσουν τη δημιουργία προμεταστατικής «θέσης», μέσω αυξημένης λεμφαγγειογένεσης, σε φρουρούς λεμφαδένες πριν την πρόκληση μετάστασης, η δε αυξημένη λεμφαγγειογένεση προάγει τη μεταστατική διασπορά<sup>54</sup>. Οι λεμφαγγειογενετικοί παράγοντες είναι ο VEGF-C και ο VEGF-A<sup>53, 54</sup>.

Πειραματική διερεύνηση της εξέλιξης του μελανώματος, της εμφάνισης μεταστάσεων και της επιβίωσης σε σχέση με την εγκυμοσύνη διεξήγαγαν οι Khosrotehrani και συν<sup>55</sup>. Οι ως άνω συγγραφείς ένεσαν κύτταρα μελανώματος B16 επιμύων σε μη εγκύους και εγκύους επίμυες την πέμπτη ημέρα της εγκυμοσύνης. Τα ζώα διερευνήθηκαν για εξέλιξη του νεοπλασμάτος, μεταστάσεις και επιβίωση. Παρασκευάσματα των νεοπλασμάτων εξετάστηκαν για αριθμό λεμφαγγείων και αιμοφόρων αγγείων και έκφραση αγγειογενετικών παραγόντων. Τέλος, εξετάστηκαν πρωτοπαθή μελανώματα παρεμφερούς πάχους από εγκύους και γυναίκες εκτός εγκυμοσύνης παρεμφερούς ηλικίας. Η αύξηση των όγκων, οι μεταστάσεις και η θνησιμότητα ήταν αυξημένες στις εγκύους επίμυες. Οι όγκοι παρουσίασαν αυξημένη ενδονεοπλασματική λεμφαγγειογένεση κατά την κύηση, η οποία δεν παρατηρήθηκε στο φυσιολογικό δέρμα κατά την κύηση, γεγονός που υπέδειξε ειδικότητα για το νεόπλασμα. Η ανάλυση των μελανωμάτων εγκύων και εκτός εγκυμοσύνης γυναικών έδειξε παρεμφερή αύξηση των λεμφαγγείων. Οι όγκοι των εγκύων επιμύων είχαν αυξημένη έκφραση του VEGF-A. Οι συγγραφείς σχολιάζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους συνέστησαν προσοχή στην αντιμετώπιση των ασθενών με μελάνωμα προχωρημένου σταδίου κατά την εγκυμοσύνη<sup>55</sup>.

Η αντιμετώπιση του μελανώματος που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί, λόγω των ιδιαιτεροτήτων της κατάστασης, ένα θέμα που δεν έχει διαλευκανθεί ακόμη. Η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί, όπως και στον γενικό πληθυσμό, την σπουδαιότερη πράξη στην αντιμετώπιση της νόσου. Το μελάνωμα στο αρχικό στάδιο όχι μόνον έχει σαφώς καλύτερη πρόγνωση, αλλά και η διαδικασία αντιμετώπισής του είναι απλούστερη και λιγότερο, έως καθόλου, επιβλαβής για την κυοφορούσα και το έμβρυο. Η χειρουργική αποτελεί τον βασικό πυλώνα αντιμετώπισης των συμπαγών όγκων. Χειρουργικές πράξεις κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν φαίνεται να αυξάνουν την εμφάνιση μειζόνων συγγενών ανωμαλιών, ο κίνδυνος αποβολής όμως είναι αυξημένος. Ως εκ τούτου, όσον είναι δυνατόν, η χειρουργική πρέπει να αναβάλλεται έως το δεύτερο τρίμηνο, όταν ο κίνδυνος για το έμβρυο είναι πλέον χαμηλός. Η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να προχωράει αφού οι αποφάσεις ληφθούν από συμβούλιο ιατρών, στο οποίο πέραν των ειδικών ογκολόγων (εξειδικευμένου πλαστ. χειρουργού ή γεν. χειρουργού, παθολόγου, ακτινοθεραπευτή) συμμετέχει και ο μαιευτήρας γυναικολόγος, ο αναισθησιολόγος και ο νεογνολόγος<sup>56</sup>. Η σύμφωνη γνώμη της ασθενούς μετά ικανή πληροφόρηση, όσον αφορά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ακολουθητέας θεραπευτικής αγωγής, είναι απολύτως απαραίτητη. Οι χειρουργικές πράξεις δεν είναι συχνές στις εγκύους, ως εκ τούτου η πλειονότητα των πληροφοριών που διέπουν την αντιμετώπιση των εγκύων βασίζεται σε αναδρομικές ανασκοπήσεις, προσωπική εμπειρία και αναφορές περιπτώσεων. Μελανώματα σταδίου I (πάχους <2mm) και II (οποιοδήποτε πάχος, ανυπαρξία λεμφαδενικής ή απομεμακρυσμένης μετάστασης) αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες της European Society for Medical Oncology<sup>56</sup> (Πίνακας 1) με ευρεία χειρουργική εξαίρεση (τα όρια είναι τα αυτά όπως προαναφέρθηκαν στην ενότητα 2), βιοψία και εξέταση του λεμφαδένα φρουρού (πάχους >1mm) και εάν αυτός αποδειχθεί θετικός με ολοκληρωμένη λεμφαδενεκτομή του προσβληθέντος λεμφαδενικού σταθμού. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού έχει αναφερθεί σε γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και σχετίζεται με πολύ χαμηλή έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία (<2m Gy) όταν χρησιμοποιείται Tc-99m. Η χρήση κυανού της ισοσουλφάνης αντενδείκνυται<sup>56</sup>. Η ευαισθησία της μεθόδου δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς και έτσι στις εγκύους θα πρέπει να θεωρείται πειραματική. Οι ενδείξεις της ολοκληρωμένης λεμφαδενεκτομής μετά ιστοπαθολογική επιβεβαίωση θετικού φρουρού λεμφαδένα καθώς και της θεραπευτικής λεμφαδενεκτομής (για τις ασθενείς με λεμφαδενική μετάσταση – στάδιο III) δεν διαφέρουν αυτών των μη εγκύων ασθενών. Παρότι χαμηλές έως μέτριες δόσεις ιντερφερόνης έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια σε εγκύους ασθενείς με χρόνια μυελοειδή λευχαιμία, δεν υπάρχει εμπειρία με χο-

ρήγηση υψηλών δόσεων adjuvant ιντερφερόνης σε εγκύους γυναίκες στις οποίες εξαιρέθηκε μελάνωμα. Η πιθανότητα σοβαρών τοξικών αντιδράσεων και η ασήμαντη βελτίωση ως προς την επιβίωση που επιτυγχάνεται με το ανωτέρω σχήμα καθιστούν τη χορήγησή της μη επιθυμητή<sup>56</sup>. Η εκλεκτική διακοπή της εγκυμοσύνης συνιστάται σε εγκύους πρώτου τριμήνου με διαγνωσθέν μελάνωμα σταδίου IV. Όταν η έγκυος ευρίσκεται στο δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο συνιστάται η πρόκληση τοκετού, επί βιωσίμου εμβρύου και κατόπιν ακολουθεί η κατάλληλη για την ασθενή αντιμετώπιση. Το πρόβλημα έγκειται στη χρήση κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών και κυρίως δακαρβαζίνης (DTIC), η οποία έχει αποδειχθεί, ενίοτε σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά (μπλεομυκίνη, βινκριστίνη, λομουστίνη), ως η πλέον αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος<sup>57, 58</sup>.

Η δακαρβαζίνη είχε τερατογενή επίδραση σε επίμυες και κόνικλους προκαλώντας ανωμαλίες όπως υπερωιοσχιστία, εγκεφαλοκήλες και σκελετικές ανωμαλίες<sup>59, 60</sup>. Αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών του ΚΝΣ των άκρων καθώς και κρανιοπροσωπικών παρατηρήθηκαν στους απογόνους επιμύων στους οποίους χορηγήθηκε 20-220 φορές η συνηθισμένη ανθρώπινη δόση δακαρβαζίνης κατά την εγκυμοσύνη<sup>59</sup>. Δεν υπάρχουν δυστυχώς επιδημιολογικές μελέτες αναφερόμενες σε συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη γυναικών που αντιμετωπίστηκαν με δακαρβαζίνη κατά την εγκυμοσύνη. Μόνον μεμονωμένα περιστατικά έχουν δημοσιευθεί, όπου χρήση δακαρβαζίνης κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης δεν προκάλεσε συγγενείς ανωμαλίες στο νεογνό<sup>61, 62</sup>. Η US Food and Drug Administration (FDA) έχει κατατάξει τη δακαρβαζίνη στην κατηγορία C (των φαρμάκων εγκυμοσύνης) που σημαίνει ότι: «Πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν δυσμενείς επιπτώσεις της δακαρβαζίνης στο έμβryo, δεν υπάρχουν δε επαρκείς και ορθά ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους, πιθανό όφελος όμως μπορεί να δικαιολογήσει τη χρήση του φαρμάκου σε εγκύους γυναίκες παρά τους πιθανούς κινδύνους».

Δεν υπάρχουν κλινικές πληροφορίες για τους νέους παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη στοχευμένη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος (αναστολείς του BRAF-vemurafenib). Η ακτινοθεραπεία, εάν κριθεί απαραίτητη, είναι προτιμότερο να χορηγείται μετά τον τοκετό. Ούτως ή άλλως πρέπει να φροντίζει κανείς το έμβryo να μην δέχεται ιονίζουσα ακτινοβολία, ασχέτως πηγής προέλευσης, μεγαλύτερη των 5-10 cGy<sup>56</sup>. Είναι πλήρως διευκρινισμένες οι αρνητικές επιπτώσεις δόσης ακτινοβολίας έως 50 cGy. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται κυρίως από την ηλικία κύησης με μεγαλύτερο τον κίνδυνο μεταξύ 8ης και 15ης εβδομάδας κύησης. Δόσεις άνω των 50 cGy έχουν δραματικά αυξημένη πιθανότητα σοβαρών επιπλοκών. Εάν το πεδίο ακτινοβολίας είναι εκτός λεκάνης, υπάρχει απόλυτη ένδειξη και δεν υπάρχει άλλος τρόπος αντιμετώπισης, δυνατόν να χορηγηθεί ακτινοβολία. Αυτή

πρέπει να βασίζεται σε ιδιαίτερα προσεκτικό προγραμματισμό, εάν δε η συνολική δόση στο έμβryo δεν υπερβαίνει τα 50 cGy, δεν συντρέχει λόγος για διακοπή της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία δέον να λαμβάνει χώρα σε τελείως εξειδικευμένα κέντρα, λόγω των ειδικών συσκευών προόσπισης και προστασίας του εμβρύου. Ο τοκετός πρέπει να λαμβάνει χώρα μετά τη συμπλήρωση της 32ης, 35ης εβδομάδας, όταν η ωρίμαση του εμβρύου και η βιωσιμότητά του είναι ικανοποιητικές και τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, ούτως ώστε να διασφαλίζεται λύση της μητρικής εμβρυϊκής ανοσοκαταστολής<sup>56</sup>. Παρότι πλακουντιακές εμβρυϊκές μεταστάσεις είναι ιδιαίτερα σπάνιες, ιστοπαθολογική εξέταση του πλακούντα πρέπει να λαμβάνει χώρα. Ο επανέλεγχος γυναικών με μελάνωμα που διαγνώσθηκε κατά την εγκυμοσύνη και των απογόνων τους γίνεται όπως και των μη εγκύων γυναικών, σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια. Οι περισσότερες αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι η έκβαση των εγκύων γυναικών δεν διαφέρει σημαντικά από αυτήν των γυναικών εκτός εγκυμοσύνης. Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη από τη Γαλλία επί 22 γυναικών με μεταστατικό μελάνωμα που διαγνώσθηκε κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, αναφέρθηκε 2ετής μητρική επιβίωση των ασθενών με νόσο σταδίου III (56%) και σταδίου IV (17%), ανάλογη αυτής ασθενών εκτός εγκυμοσύνης<sup>63</sup>. Βάσει των αποτελεσμάτων οι συγγραφείς συμπεράναν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας δεν υποδηλούν δυσμενέστερη πρόγνωση λόγω εγκυμοσύνης, συμπλήρωσαν όμως ότι απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες για να διευκρινιστεί το συγκεκριμένο θέμα<sup>63</sup>.

### Μητρικό μελάνωμα και έμβryo

Οι γυναίκες με ιστορικό μελανώματος/ θεραπευτικής αντιμετώπισης μελανώματος, θεωρούνται υψηλού κινδύνου για περιγεννητικές επιπλοκές (μητρική καρδιακή ανεπάρκεια, αποβολή, χαμηλό βάρος του εμβρύου και ανωριμότητα του εμβρύου). Διάφορες αναδρομικές μελέτες όμως δεν έδειξαν αυξημένο ποσοστό εμβρυϊκών ανωμαλιών αφ' ενός, μικρά ποσοστά περιγεννητικών επιπλοκών αφ' ετέρου. Σε 27 ασθενείς με καρκίνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (μεταξύ των οποίων μελάνωμα) (εκ των οποίων οι 17 δέχτηκαν χημειοθεραπεία) οι Ustaalioğlu και συν<sup>64</sup> είχαν 23 υγιή νεογνά. Σε τέσσερις περιπτώσεις αναγκάστηκαν να διακόψουν θεραπευτικά την κύηση, ένα γεννήθηκε πρόωρα και δύο ήταν ελλιποβαρή. Από 18 νεογνά μητέρων με μελάνωμα 17 ζούσαν και ήταν υγιή (μέσος χρόνος παρακολούθησης 17 μήνες) • ένα απεβίωσε από αφνίδιο θάνατο. Σε κανένα νεογνό δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες ή μεταστάσεις<sup>63</sup>.

Οι O' Meara και συν<sup>52</sup> δεν διαπίστωσαν διαφορές στα νεογνά εγκύων γυναικών με εντοπισμένο μελάνωμα σε σχέση με εγκύους γυναικείας ομάδας ελέγχου με ιστορικό ελεύθερο μελανώματος. Οι Ravid και συν<sup>65</sup> ανέφεραν



χαμηλότερο μέσο βάρος κατά τη γέννηση των νεογνών γυναικών με μελάνωμα σε σχέση με αυτά γυναικών χωρίς νεόπλασμα. Δεν υπήρχε διαφορά στη μέση ηλικία κύησης (gestational age). Οι συγγραφείς απέδωσαν τη διαφορά βάρους σε IUGR (ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης) οφειλόμενη στο μελάνωμα, τη θεραπεία του ή τις επιπλοκές του. Το μειονέκτημα της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός (9 εκτεθειμένα νεογνά και 9 νεογνά γυναικών ομάδας ελέγχου παρεμφερούς ηλικίας). Η σημαντική διαφορά βάρους μεταξύ νεογνών από μητέρες με καρκίνο, στις οποίες χορηγήθηκε χημειοθεραπεία, και νεογνών από μητέρες που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία, επιβεβαιώθηκε και πιο πρόσφατα<sup>66</sup>. Οι ανωτέρω συγγραφείς ουδεμία άλλη διαφορά ανέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, θεώρησαν δε ότι η διαφορά βάρους ίσως δεν έχει κλινική σημασία. Μία πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη από τη Δανία συνέκρινε 1059 νεογνά γυναικών με μελάνωμα με 50.794 νεογνά γυναικών ελευθέρων νεοπλασματος<sup>67</sup>. Δεν διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό αρνητικών συνεπειών στα 620 νεογνά που γεννήθηκαν από γυναίκες με μελάνωμα διαγνωσμένο προ της εγκυμοσύνης, ούτε στα 88 νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες στις οποίες το μελάνωμα διαγνώστηκε κατά την εγκυμοσύνη. Μεταξύ των 351 γεννήσεων γυναικών στις οποίες το μελάνωμα διαγνώστηκε έως και 2 χρόνια μετά τον τοκετό, το ποσοστό κινδύνου θνησιγένειας (still birth) ήταν 4,6% (95% CI 1,7-12). Ο υπολογισμός όμως βασίστηκε μόνον σε 5 περιπτώσεις στην εκτεθειμένη ομάδα και ήταν μη αναμενόμενο εύρημα σύμφωνα με τους συγγραφείς. Βιβλιογραφική ανασκόπηση του συγγραφέα του παρόντος όμως έδειξε ότι ήδη το 1992 είχε αναφερθεί αυξημένο ποσοστό θνησιγένειας σε μελέτη από το παιδιατρικό νοσοκομείο του Toronto και γι' αυτό οι συγγραφείς είχαν συστήσει στενή παρακολούθηση των γυναικών αυτών από μαιευτική μονάδα υψηλού κινδύνου για να προσδιοριστεί ο βέλτιστος χρόνος τοκετού<sup>68</sup>. Οι μεταστάσεις σε παράγωγα της σύλληψης είναι σπάνιες. Οι Russell και Laverty το 1977<sup>69</sup> ανέφεραν ότι έως τότε είχαν αναφερθεί μόνον 29 περιπτώσεις εγκυμοσύνης και μητρικού κακοήθους νεοπλασματος, εκ των οποίων τα 14 κακοήθη μελανώματα, με μετάσταση στα παράγωγα της σύλληψης.

Το 1986 οι Moller και συν<sup>70</sup> δημοσίευσαν το πρώτο περιστατικό στη Δανία ασθενούς με μελάνωμα, που είχε αντιμετωπισθεί λίγο πριν την εγκυμοσύνη με χειρουργική εξαίρεση και λεμφαδενεκτομή, το οποίο έδωσε μετάσταση στον πλακούντα και την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Η βρεφική θνησιμότητα κατά το πρώτο έτος της ζωής μεταξύ των ολίγων παρόμοιων περιπτώσεων που είχαν δημοσιευθεί στη βιβλιογραφία αναφέρθηκε από τους συγγραφείς υψηλή. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέφερε ποσοστό βρεφικής θνησιμότητας 25%<sup>71</sup>. Μια πρόσφατη εμπειριστωμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση (1918-2002) εντόπισε 27 περιπτώσεις γυναικών με μελάνωμα και προσβολή του

πλακούντα. Σε έξι εξ αυτών είχε προσβληθεί και το έμβρυο (22%). Πέντε εκ των έξι προσβληθέντων εμβρύων απεβίωσαν από τη νόσο 12 ώρες έως 10,5 μήνες μετά τη γέννηση. Σημειωτέον ότι 4/5 νεογνά ήταν άρρενα<sup>41</sup>. Παράγοντες που σχετίστηκαν με κακή πρόγνωση του εμβρύου/νεογνού ήταν: ηλικία της μητέρας (>30 ετών), πρωτοτοκία, εντόπιση (κνήμη), εμφάνιση νόσου >3 έτη προ εγκυμοσύνης, παρουσία απομεμακρυσμένων μεταστάσεων κατά το τρίτο τρίμηνο, τοκετός > 36 εβδομάδες κύησης, άρρεν φύλο. Πρόσφατα, η Γαλλική πολυκεντρική μελέτη των Pagés και συν<sup>63</sup> ανέφερε μια πλακουντιακή μετάσταση σε 19 τεκούσες με μελάνωμα που εμφανίστηκε και αντιμετωπίστηκε κατά την εγκυμοσύνη.

Η έκταση της νεοπλασματικής διήθησης των λαχνών δεν είχε προγνωστική σημασία<sup>71</sup>. Σημειωτέον ότι έχει δημοσιευθεί περίπτωση νεογνού ηλικίας 3 μηνών με διάγνωση διαπλακουντιακού μεταστατικού μελανώματος, ανθεκτικού στη χημειοθεραπεία. Η νόσος υποχώρησε αυτόματα και το νεογνό στους 24 μήνες ήταν στη ζωή και σε τελεία ύφεση<sup>72</sup>. Παρότι οι διαπλακουντιακές μεταστάσεις είναι σπάνιες, όταν εμφανίζονται δυνατόν να είναι θανατηφόρες. Οι Perret-Court και συν<sup>73</sup> μάλιστα υποστηρίζουν ότι η εμβρυϊκή προσβολή πάντοτε σχετίζεται με, τουλάχιστον μικροσκοπική, διήθηση του πλακούντα. Γι' αυτό ο πλακούντας πρέπει να υποβάλλεται σε ενδελεχή ιστοπαθολογική εξέταση και εάν διαπιστωθεί μετάσταση ο κλινικός ιατρός πρέπει να είναι λίαν προσεκτικός στον έλεγχο του νεογνού<sup>73, 74</sup>. Οι Pentheroudakis και συν<sup>56</sup> συνιστούν ενδελεχή κλινικό έλεγχο του νεογνού, εξετάσεις αίματος καθώς και βιοχημικές εξετάσεις άμα τη γεννήσει, ένα μήνα και έξι μήνες αργότερα. Σε περίπτωση κλινικών ή εργαστηριακών ανωμαλιών ζητούνται κατάλληλες απεικονιστικές εξετάσεις. Γενικά, οι υπάρχουσες μελέτες προσφέρουν μάλλον ελπιδοφόρα αποτελέσματα σχετικά με τους κινδύνους δυσμενούς αποτελέσματος στις γεννήσεις εγκύων γυναικών στις οποίες διαγιγνώσκεται μελάνωμα πριν, κατά ή αμέσως μετά την εγκυμοσύνη. Δυστυχώς μειονέκτημα των περισσότερων μελετών είναι ο ανακριβής υπολογισμός των πιθανοτήτων κινδύνου λόγω των μικρών αριθμών προβληματικών γεννήσεων και την απουσία αποτελεσμάτων διαστρωματωμένων ανάλογα με τη θεραπευτική μέθοδο. Καθ' όσον ακόμη και σε εθνικό επίπεδο οι αριθμοί είναι μικροί, απαιτούνται διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών και γεννήσεων για την αξιόπιστη αξιολόγηση των προβλημάτων γέννησης σε γυναίκες με μελάνωμα. Οι μεγάλοι αριθμοί θα επιτρέψουν και τη διαστρωματωμένη ανάλυση σύμφωνα με τα διαφορετικά στάδια της νόσου, τις διαφορετικές μεθόδους θεραπείας και τη χρονική σχέση του μελανώματος με την εγκυμοσύνη. Επίσης, μεγάλες μελέτες με μακρύ χρόνο επανελέγχου απαιτούνται για την αξιολόγηση της επίδρασης του μητρικού μελανώματος και της θεραπείας του ακόμη και στη μετέπειτα ζωή του νεογνού<sup>75</sup>.

## Γονιμότητα

Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα, που πιθανόν χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς, είναι δυνατόν να προκαλέσουν πρωτοπαθή ωθητική ανεπάρκεια λόγω της κυτταροτοξικής τους δράσης επί των γεννητικών κυττάρων στην ωθήκη. Τα γοναδοτοξικά αποτελέσματα της χημειοθεραπείας, και σε δεύτερη θέση, ακτινοθεραπείας και χειρουργικής, εξαρτώνται από την ηλικία της ασθενούς, το πεδίο δράσης και τη φύση των χρησιμοποιούμενων παραγόντων. Επίσης, η συμπληρωματική χρήση ιντερφερόνης δυνατόν να έχει αρνητική επίδραση στις γονάδες.<sup>76, 77</sup> Ως εκ τούτου διατήρηση της γονιμότητας σε επιζώσες ασθενείς που δεν έχουν περατώσει τη διαδικασία της τεκνοποίησης και είναι ακόμη σε αναπαραγωγική ηλικία, είναι σημαντική. Η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει από ασθενείς με άλλα νεοπλάσματα (καρκίνο μαστού κλπ.), οι οποίες επέζησαν της θεραπείας. Η πλέον αποτελεσματική μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας είναι η κατάψυξη εμβρύων<sup>56, 78, 79, 80</sup>. Βαθύτερη γνώση των αποτελεσμάτων της συμπληρωματικής θεραπείας και της πρόγνωσης της νόσου από πλευράς των ειδικών επί της υπογονιμότητας απ' ενός και διατήρησης της γονιμότητας από πλευράς ογκολόγων απ' ετέρου θα διευκόλυναν την επαρκή πληροφόρηση της ασθενούς πριν την έναρξη της συμπληρωματικής θεραπείας<sup>80</sup>.

Πέραν του κινδύνου υποτροπής, που όπως αναφέρθηκε υπαγορεύει αναστολή της τεκνοποίησης για 2-3 έτη, όλες οι ασθενείς που παραμένουν γόνιμες μετά την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς θα έπρεπε να αναστέλουν την τεκνοποίηση για 12 μήνες, ούτως ώστε να διασφαλίζεται η ακεραιότητα των γεννητικών κυττάρων<sup>56</sup>. Αποτελεσματική προστασία των γονάδων από τη χημειοθεραπεία με χορήγηση αντισυλληπτικών ή αγωνιστών της GnRH παρατηρήθηκε σε κάποιες μελέτες, πρέπει όμως να θεωρείται πειραματική έως τη δημοσίευση αποτελεσμάτων από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες διεξάγονται ήδη<sup>56</sup>.

## Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα μπορεί κανείς να υποστηρίξει τα ακόλουθα:

- 1) Ο κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος φαίνεται να είναι χαμηλότερος σε πολύτοκες γυναίκες. Σε γενικές γραμμές δεν αντενδείκνυται η χορήγηση αντισυλληπτικών ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε ασθενείς που νόσησαν, και αντιμετωπίστηκαν, για κακόηθες μελάνωμα. Η πραγματική σχέση οιστρογονικών υποδοχέων και μελανώματος δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί.
- 2) Ασθενείς με μελάνωμα που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν πρέπει να εξετάζονται κατά περίπτωση. Η εγκυμοσύνη πρέπει να αναβάλλεται για δύο ή τρία χρόνια μετά το τέλος της θεραπευτικής αντιμετώπισης.
- 3) Η πορεία της κύησης εξαρτάται από την ηλικία της η οποία καθορίζει επίσης τον τρόπο αντιμετώπισης εγκύων

γυναικών που εμφανίζουν μελάνωμα. Φαίνεται ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει αρνητικά την εξέλιξη της νόσου. Κάποια νέα δεδομένα ίσως μελλοντικά αλλάξουν την ανωτέρω θέση.

4) Η πιθανότητα πλακουντιακών μεταστάσεων είναι μικρή. Ακόμη μικρότερη είναι η πιθανότητα μετάστασης στο έμβρυο/ νεογνό. Ο αυξημένος κίνδυνος περιγεννητικών επιπλοκών όμως υπαγορεύει στενή παρακολούθηση των ασθενών από εξειδικευμένους ιατρούς. Οι μικροί αριθμοί περιπτώσεων δεν επιτρέπουν την εξαγωγή εγκύρων συμπερασμάτων.

5) Τέλος, η πιθανή αρνητική επίδραση του μελανώματος στη γονιμότητα θέτει την ένδειξη λήψης κατάλληλων μέτρων, αν υπάρχει επιθυμία μελλοντικής τεκνοποίησης.

---

## Melanoma, female hormones and pregnancy

### Ioannides C.

IASO Maternal and Gynecology Hospital,  
IASO GENERAL Hospital, Athens, Greece

Correspondence: Charis Ioannides MD, DMD, PhD  
Consultant Plastic and Reconstructive  
Surgeon UCLH NHS Trust  
Assoc. Professor of Surgery, University of Leuven  
18, Ioannou Gennadiou str., 11521 Athens  
Tel: +30 2107242109,  
Fax: +30 210 7242121  
E-mail: ioannidc@otenet.gr

### Summary

Malignant melanoma, the type of skin cancer with the highest mortality rate, has been linked to female hormones and pregnancy. Despite some still unresolved matters, it is generally accepted that administration of contraceptives and hormonal replacement therapy is not contraindicated in women with melanoma. Female patients opting to become pregnant ought to postpone their decision for two-three years post treatment. Pregnancy does not seem to negatively influence the course of the disease. Pregnant women presenting with melanoma are treated according to internationally accepted guidelines, depending on the age of pregnancy. Finally, melanoma seldom metastasizes to the placenta and even rarer are metastases to the fetus/newborn.

*Key words:* malignant melanoma, female hormones, pregnancy

---

### Βιβλιογραφία

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and non cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1998; 83, 1664-1678.
2. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA et al. Surgical excision margins for

- primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7(4): CD004835.
3. Garbe C, Leiter U: Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27, 3-9.
  4. Ioannides Ch. *Malignant melanoma: Current concepts*. Elsevier, Amsterdam, 2012, in press.
  5. Melanoma of the skin. In: *American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual*, Edge SB et al (Eds), Springer, 7th Ed, 2010, pp 325-44.
  6. Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007;142, 885-891.
  7. Bottomley A, Coens C, Suciv S et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa.2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2009; 27, 2916-2923.
  8. Huncharek M, Coubet JF, McGarry R. Single agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 11, 75-81.
  9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364, 2517-2526.
  10. Fruehauf JP, Lutzky J, McDermott DF et al. Multicenter, Phase II study of Axitinib, a selective second-generation inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, 3, in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2011 Oct 5 (Elead of pub).
  11. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 264: 2507-2516.
  12. Khan MK, Khan N, Almasan A et al. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective bispecific agents. *Onco Targets Ther* 2011; 4, 137-148.
  13. Stidham KR, Johnson JL, Seigler HE: Survival superiority of females with melanoma. *Arch Surg* 1994; 129, 316-324.
  14. Garbe C, Buttner P, Bertz J et al. Primary cutaneous melanoma: identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75, 2484-2491.
  15. Marugame T, Zhang MJ. Comparison of time trends in melanoma of skin cancer mortality (1990-2006) between countries based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40, 710.
  16. Joosse A, de Vries E, Eckel R et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol* 2011; 131, 719-726.
  17. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma III. Hormonal and reproductive factors in women. *Int J Cancer* 1988; 42, 821-824.
  18. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL et al. Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol* 1998; 27, 751-757.
  19. Lens M, Bataille V. Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: current review on controversial issues. *Cancer Causes Control* 2008; 19, 437-442.
  20. Gandini S, Iodice S, Koomen E et al. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: Current review and meta analysis. *Eur J Cancer* 2011; 47, 2607-2617.
  21. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S et al. Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors: a large French prospective study. *Am J Epidemiol* 2011; 173, 1192-1202.
  22. Koomen ER, Joosse A, Herings RM et al. Estrogens oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population – based case – control study. *Ann Oncol* 2009; 20, 358-364.
  23. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H et al. Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2008; 19, 759-765.
  24. Kaae J, Andersen A, Boyd HA et al. Reproductive history and cutaneous malignant melanoma: a comparison between women and men. *Am J Epidemiol* 2007; 165, 1265-1270.
  25. Gupta A, Driscoll MS: Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28, 287-292.
  26. De Giorgi V, Gori A, Grazzini M et al. Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11, 739-747.
  27. Flowers JL, Seigler HF, McCarty KS Sr et al. Absence of estrogen receptor in human melanoma as evaluated by monoclonal anti-estrogen receptor antibody. *Arch Dermatol* 1987; 123, 764-765.
  28. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53, 555-568.
  29. Stevenson S, Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMS. *Clin Interv Aging* 2007; 2, 283-297.
  30. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS et al. Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol* 2006; 15, 971-980.
  31. de Giorgi V, Mavilia C, Massi D et al. Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma. A real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction and immunohistochemical study. *Arch Dermatol* 2009; 145, 30-36.
  32. Matsuoka H, Tsubaki M, Yamazoe Y et al. Tamoxifen inhibits tumor cell invasion and metastasis in mouse melanoma through suppression of PKC/MEK/ERK and PKC/P13K/Akt pathways. *Exp Cell Res* 2009; 315, 2022-2032.
  33. Lens MB, Reiman T, Husain AF. Use of tamoxifen in the treatment of malignant melanoma. *Cancer* 2003; 98, 1355-1361.
  34. Beguerie JR, Xingzhong J, Valdez RP. Tamoxifen vs. non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: a meta-analysis. *Int J Dermatol* 2010; 49, 1194-1202.
  35. Metzner B, Casper J, Hartung G et al. Long term remissions in metastatic malignant melanoma following chemotherapy and tamoxifen maintenance. *Onkologie* 2011; 34, 208-209.
  36. Albersen M, Westerling VI, van Leeuwen PAM. The influence of pregnancy on the recurrence of cutaneous malignant melanoma in women. *Dermatol Res Pract Pub online* Aug 1 2010.
  37. Reintgen DS, McCarthy KS Jr, Vollmer R. Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer* 1985; 55, 1340-1344.
  38. Mackie RM, Bufalino R, Morabito A et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. For the World Health Organisation Melanoma Programme. *Lancet* 1991; 337, 653-655.
  39. Shiu MH, Schottenfeld D, Maclean B et al. Adverse effect of pregnancy on melanoma: a reappraisal. *Cancer* 1976; 37,181-187.
  40. Stensheim H, Moller B, van Dük T et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27, 45-51.
  41. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003; 21, 2179-2186.
  42. Gottschalk N, Jacobs VR, Hein R et al. Advanced metastatic melanoma during pregnancy: a multidisciplinary challenge. *Onkologie* 2009; 32, 748-751.
  43. Matthiesen I, Berg G. Malignant melanoma is the most common type of cancer occurring during pregnancy. *Läkartidningen* 1989; 86, 2845-2848.
  44. Pack GT, Scharnagel IM. The prognosis for malignant melanoma in

- the pregnant woman. *Cancer* 1951; 4, 324-334.
45. Byrd BF, McGanity WJ. The effect of pregnancy on the clinical course of malignant melanoma. *South MJ* 1954; 47, 196-200.
  46. Slingluff Ch Jr, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Ann Plast Surg* 1992; 28, 95-99.
  47. Miller E, Barnea Y, Gur E et al. Malignant melanoma and pregnancy: second thoughts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63, 1163-1168.
  48. Mackie RM, Hole D, Hunter JA et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, mortality, 1979-1994. *BMJ* 1997; 315, 1117-1121.
  49. Travers RL, Sober AJ, Berwick M et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol* 1995; 132, 876-883.
  50. Daryanani D, Plunker JT, De Hullu JA et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003; 97, 2248-2253.
  51. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22, 4369-4375.
  52. O' Meara A, Cress R, Xing G et al. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103, 1217-1226.
  53. Dadras SS, Paul T, Bertocini J et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol* 2003; 162, 1951-1960.
  54. Rinder-Knecht M, Detmar M. Tumor lymphangiogenesis and melanoma metastasis. *J Cell Physiol* 2008; 216, 347-354.
  55. Khosrotehrani K, Nguyen Huv S, Prignon A et al. Pregnancy promotes melanoma metastasis through enhanced lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2011; 178, 1870-1880.
  56. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21, (Suppl 5) v 266-v273.
  57. Lens MB, Eisen TG: Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4, 2205-2211.
  58. Vuoristo MS, Hahka - Kempainen M, Parvinen LM et al. Randomized trial of dacarbazine versus bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) chemotherapy combined with natural or recombinant interferon-alpha in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15, 291-296.
  59. Chaube S. Protective effects of thymidine, 5-aminoimidazole carboxamide and riboflavin against fetal abnormalities produced in rats by 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide. *Cancer Res* 1973; 33, 2231-2240.
  60. Thompson DJ, Mollo JA, Strebing RJ et al. Reproductive and heratology studies with oncolytic agents in the rat and rabbit II. 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (DTIC). *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 33, 281-290.
  61. Toussi T, Blais M, Langevin P et al. Metastatic melanoma treated in a pregnant woman: Pre and post natal implications. *Union Med Can* 1974; 103, 1968-1973.
  62. Harkin KP, Drumm JE, O' Brien P et al. Metastatic malignant melanoma in pregnancy. *Ir Med J* 1990; 83, 116-117.
  63. Pagés C, Robert C, Thomas L et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol* 2010; 162, 274-281.
  64. Ustaalioglu BB, Gumus M, Anal A et al. Malignancies diagnosed during pregnancy and treated with chemotherapy or other modalities (review of 27 cases): multicenter experience. *Int J Gynecol Lancer* 2010; 20, 698-703.
  65. Ravid M, Lishner M, Zemlickis D et al. Malignant melanoma and pregnancy. In: Koren G, Lishner M, Farine D (Eds), *Cancer in pregnancy: Maternal and Fetal Risks*. Cambridge, Cambridge University Press, 1996, pp 134-142.
  66. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol* 2010; 33, 221-228.
  67. Langagergaard V, Puho EH, Lash TL et al. Birth outcome in Danish women with cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res* 2007; 17, 31-36.
  68. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152, 573-576.
  69. Russell P, Lavery CR: Malignant melanoma metastases in the placenta: a case report *Pathology* 1977; 9, 251-255.
  70. Moller D, Ipsen L, Asschenfeldt P. Fatal course of malignant melanoma during pregnancy with dissemination to the products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65, 501-502.
  71. Anderson JF, Kent S, Machin G A: Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review. *Pediatr Pathol* 1989; 9, 35-42.
  72. Valenzano Menada M, Moiola M, Garaventa A et al. Spontaneous regression of transplacental metastases from maternal melanoma in a new born: case report and review of the literature. *Melanoma Res* 2010; 20, 443-439.
  73. Perret- Court A, Fernandez C, Monestier S et al. [Placental metastasis of melanoma: a new case and literature review]. *Ann Pathol* 2010; 30, 143-146.
  74. Baergen RN, Johnson D, Moore T et al. Maternal melanoma metastatic to the placenta: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121, 508-511.
  75. Langagergaard V. Birth outcome in women with breast cancer, cutaneous malignant melanoma or Hodgkin's disease: a review. *Clin Epidemiol* 2010; 3, 7-19.
  76. Longo I, Sánchez-Mateos P, Lázaro P et al. Azoospermia in a patient receiving interferon alpha for a stage III melanoma. *Acta Derm Venereol* 2002; 82, 389-390.
  77. Satie AP, Mazand -Guittot S, Seif I et al. Excess type I interferon signaling in the mouse seminiferous tubules leads to germ cell loss and sterility. *J Biol Chem* 2011; 286, 23280-23295.
  78. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21, 68-73.
  79. Oktay O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009; 27, 486-492.
  80. Kim SS, Klemp J, Fabian C: Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril* 2011; 95, 1535-1543.