

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnozowania i leczenia czerniaka w ciąży

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society

regarding diagnosing and treating melanoma in pregnancy

Рекомендации Польского общества онкологической гинекологии

по диагностике и лечению меланомы у беременной

¹ I Oddział Kliniczny Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia

² Oddział Ginekologii Onkologicznej, Ogólnej i Położnictwa, SP ZOZ Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach.

Kierownik: dr hab. n. med. Bogdan Michalski

³ Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie. Kierownik: dr hab. n. med. Maria Litwiniuk
Correspondence to:

¹ Prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia, I Oddział Kliniczny Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: +48 61 841 92 24, e-mail: ginekologia@gpsk.am.poznan.pl

² Dr hab. n. med. Bogdan Michalski, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Ogólnej i Położnictwa, SP ZOZ Okręgowy Szpital Kolejowy
w Katowicach, ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice, tel.: +48 32 605 35 66, e-mail: bogdan@proloc.com.pl

³ Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie,
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, tel.: +48 61 885 06 19/61 885 06 20, e-mail: maria.litwiniuk@wco.pl

Source of financing: Department own sources

EPIDEMIOLOGIA

Czerniak jest rozpoznawany z różną częstotliwością – od 0,1/1000 do 5/100 000 ciąż^(1,2). Szacuje się, że stanowi on 8% wszystkich nowotworów wklajających przebieg ciąży. Jeżeli szacunek ten dotyczy tylko nowotworów złośliwych, odsetek ilustrujący udział czerniaka wzrasta nawet do 25%⁽¹⁾.

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie ostateczne ustala się wyłącznie na podstawie całkowitego wycięcia podejrzanej zmiany z marginesem od 1,5 do 2 cm prawidłowej tkanki. Pobranie materiału tkankowego do badania histologicznego według powyższych zasad jest procedurą diagnostyczno-terapeutyczną, a jej poprawne, onkologicznie aseptyczne przeprowadzenie w dużej mierze warunkuje powodzenie leczenia. Histopatologicznie wyróżnia się pięć odmian czerniaka:

- czerniak wywodzący się z plamy soczewicowej (*lentigo malignant melanoma*, LMM);
- czerniak rozprzestrzeniający się powierzchniowo (*superficial spreading melanoma*, SSM);

EPIDEMIOLOGY

Melanoma is diagnosed with different frequency – from 0.1/1000 to 5/100 000 pregnancies^(1,2). It is estimated that melanoma accounts for 8% of all cancers bungling the course of pregnancy. If the evaluation is referred to malignant cancers only, the percentage share of melanoma reaches as high as 25%⁽¹⁾.

DIAGNOSIS

The final diagnosis is established based on radical resection of the lesion with the margin of 1.5–2 cm of a healthy tissue. Taking a skin sample for histological examination in accordance with the aforementioned guidelines constitutes a diagnostic-therapeutic procedure and the success of the treatment highly depends on whether sampling is properly – in oncology and aseptic terms – carried out. Five types of melanoma can be determined in terms of histopathology:

- lentigo malignant melanoma, LMM;
- superficial spreading melanoma, SSM;
- nodular melanoma, NM;

- czerniak guzkowaty (*nodular melanoma*, NM);
- czerniak kończynowy (*acral lentiginous melanoma*, ALM);
- czerniak błony śluzowej (*squamous mucosa melanoma*, SMM).

Ciężarnych praktycznie nie dotyczy LMM. Statystycznie najczęściej występują formy SSM i NM. Najlepiej rokuję odmiana czerniaka rozprzestrzeniającego się powierzchniowo SSM, który ma najniższą tendencję do głębokiego naciekania podłoża⁽³⁾. Czerniak w tej odmianie stanowi do 80% wszystkich rozpoznawanych przypadków. W sytuacjach wątpliwych należy każdorazowo przeprowadzać badanie na obecność białka S-100 i swoistego dla czerniaka antygenu melatoniny HMB-45.

WPLYW CIĄŻY NA PRZEBIEG KLINICZNY CHOROBY

Wpływ ciąży na przebieg choroby i rokowanie wciąż stanowią temat dyskusji. W kontekście ciąży bierze się pod uwagę obecność w komórkach czerniaka receptorów dla hormonów steroidowych, wzrost ekspresji receptorów dla czynników wzrostu oraz rolę fizjologicznej immunosupresji ciężarnych. Czynniki te oraz fakt modyfikacji leczenia ciężarnych w kierunku mniej agresywnego postępowania mają wpływ na obserwowane krótsze okresy remisji i czasy przeżycia pacjentek, u których rozpoznano czerniaka w czasie trwania ciąży⁽⁴⁾.

LECZENIE

Leczenie czerniaka skóry u kobiet ciężarnych nie powinno odbiegać od ogólnie przyjętych standardów⁽⁵⁾. Każdą podejrzaną zmianę skóry należy usunąć w całości z opisanymi powyżej marginesami prawidłowej tkanki. Postępowanie takie określa się jako biopsję wycinającą. Im głębsze naciekania podścieliska, tym większy powinien być margines zdrowej tkanki wokół ogniska chorobowego. Przyjmuje się następujące wartości minimalne granicy prawidłowej tkanki: Tis – 2 mm, T1 i T2 – 1 cm, T3 – 2 cm, T4 – 3 cm. Dla stopni T3 i T4 wtórnie wycina się bliźniętą pooperacyjną. Ze względu na ryzyko przerzutów *in transit* (między ogniskiem pierwotnym a węzłami chłonnymi) zarówno biopsję wycinającą, jak i wycięcie bliźni przeprowadza się osią długą w kierunku regionalnych węzłów chłonnych.

Podział klinicznego zaawansowania obejmuje cztery stopnie według klasyfikacji TNM. W stopniu sklasyfikowanym jako I i II zaawansowania czerniaka konieczne jest wykluczenie makroprzerzutów, ocenianych klinicznie, i mikroprzerzutów, badanych metodą oceny węzła wartowniczego lub elektywnej limfadenektomii. Jeżeli próba oparta na diagnostyce węzła wartowniczego jest pozytywna i identyfikuje się przerzut, należy wykonać limfadenektomię. W stopniu zaawansowania III i IV konieczne są przeprowadzenie limfadenektomii oraz próba usunięcia ognisk satelitarnych i przerzutowych. Skuteczność

- acral lentiginous melanoma, ALM;
- squamous mucosa melanoma, SMM.

LMM is not the type that affects pregnant women. Statistically, SSM and NM occurs most frequently. The best prognosis concerns the superficial spreading melanoma SSM as it tends the least to infiltrate the surface of the tissue deeply⁽³⁾. Melanoma of this type accounts for 80% of all diagnosed cases. In case of any doubt, the S-100 protein as well as HMB-45 melanoma specific antibody expression must be evaluated.

EFFECT OF PREGNANCY ON THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE

The effect of pregnancy on the course of the disease and prognosis has been subject to a broad discussion. As far as pregnancy is concerned, the presence of steroid hormones receptors in the cells of melanoma, the increased expression of growth factor receptors, and the role of physiological immunosuppression at pregnant women are taken into account. These factors and adjustment of the course of treatment towards a less aggressive one exert an effect on the observed shorter periods of remission and the survival time of patients diagnosed with melanoma during pregnancy⁽⁴⁾.

TREATMENT

The treatment of cutaneous melanoma at pregnant women must be in line with the generally accepted medical standards⁽⁵⁾. Each suspicious skin lesion must be fully resected, taking into account the aforementioned margins of a healthy tissue. Such procedure is referred to as resection biopsy. The deeper the infiltration, the bigger the margin of a healthy tissue to be resected around the focus of the disease. The adopted minimal limits of a healthy tissue to be resected are as follows: Tis – 2 mm, T1 and T2 – 1 cm, T3 – 2 cm, T4 – 3 cm. In case of T3 and T4 post-surgery scars need to be removed within the secondary treatment. Due to the risk of *in transit* metastases (between the primary focus and the lymph nodes), both the resection biopsy and the resection of scar must be carried out along the long axis towards regional lymph nodes.

The distinction of the cancer's clinical advancement covers four stages in accordance with TNM classification. In case of stage I and II melanoma, it is necessary to exclude macrometastases, assessed clinically, as well as micrometastases examined with the use of method of assessment of the sentinel lymph node or elective lymphadenectomy. If the trial based on the sentinel lymph node diagnostics gives a positive result and a metastasis is identified, lymphadenectomy must be performed. In case of stage III and IV melanoma, it is necessary to perform lymphadenectomy and try to resect satellite and metastatic focuses. The efficiency of chemotherapy

chemioterapii i immunoterapii w leczeniu czerniaka jest ograniczona. Decyzję o ich włączeniu podejmuje się przy stwierdzeniu nowotworu nieograniczonego wyłącznie do ogniska pierwotnego. Ze względu na płód nie podejmuje się takiego postępowania w I trymestrze ciąży. Podanie dakarbazyny i interferonu α opisano jako postępowanie z wyboru w przypadkach ciąży powyżej I trymestru. W zaawansowanej ciąży nie niesie to ze sobą dużego ryzyka powikłań ani działań ubocznych. Należy jednak pamiętać, że według zaleceń położniczych ciąża stanowi przeciwwskazanie do stosowania interferonu α . Podaje się go rutynowo kobietom leczonym z powodu czerniaka obarczonym dużym ryzykiem nawrotu choroby. W przypadku ciąży leczenie takie włącza się po porodzie. Należy pamiętać, że czerniak u ciężarnej może dawać przerzuty do łożyska. Poród u kobiety leczonej z powodu czerniaka powinien wiązać się z dokładnym badaniem popłodu na obecność przerzutów nowotworowych. Noworodek również powinien być diagnozowany w tym kierunku. Obecność przerzutów czerniaka rozpoznanego u kobiety w ciąży w popłodzie lub u noworodka jest bardzo rzadka. Szacunkowo u ciężarnych około 30% wszystkich przerzutów nowotworów złośliwych do łożyska przypisuje się czerniakowi. Rozpoznanie ognisk przerzutowych w popłodzie stanowi o ponad 20-procentowym ryzyku ich obecności także u płodu.

ROKOWANIE

Aktualnie uważa się, że rokowanie przebiegu choroby u ciężarnych nie odbiega znacząco od rokowania dla nieciężarnych. Przeżycia 5-letnie dla poszczególnych stopni zaawansowania przedstawiają się następująco:

- stopień IA 90–98%;
- stopień IB 70–95%;
- stopień IIA 60–80%;
- stopień IIB 40–50%;
- stopień III 20–40%;
- stopień IV <10%⁽⁶⁾.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Lens M., Bataille V.: Melanoma in relations to reproductive and hormonal factors in women: current review on controversial issues. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 437–432.
2. Rubach M., Litwiniuk M., Mądry R., Welnicka-Jaśkiewicz M.: Nowotwory u kobiet w ciąży. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 1, Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Kędzia H., Kędzia W.: Nowotwory narządów płciowych kobiet. MedPharm Polska, 2010.

an immunotherapy as part of treatment of melanoma is limited. The decision to include them in the treatment is made once the identified tumor is not limited to the primary focus only. This is not administered in the 1st trimester of pregnancy given the safety of the fetus. Administering dacarbazine and interferon α has been described as the procedure of choice in case of pregnancy above the 1st trimester. In case of an advanced pregnancy, the procedure does not bear the risk of complications or adverse effects. However, one must remember that according to obstetrics guidelines, pregnancy constitutes a contraindication for the use of interferon α . It is administered to women treated for melanoma who carry the burden of a high risk of relapses. In case of pregnancy, such treatment method is administered following the delivery.

One should bear in mind that melanoma at a pregnant woman can metastasize to the placenta. The delivery in case of a woman treated for melanoma should include a thorough check of the afterbirth for the presence of metastases. A newborn should also be examined in this way. Metastases of melanoma diagnosed at pregnant women in the afterbirth or in the newborn occur rarely. It is estimated that at pregnant women, around 30% of all malignant tumor metastases to the afterbirth are due to melanoma. The identification of metastatic focuses in the afterbirth points to a more than 20% risk of their presence also in the fetus.

PROGNOSIS

It is believed that prognosis of the course of the disease for pregnant women is not significantly different from the prognosis for non-pregnant ones. A five-year survival time for particular stages is as follows:

- stage IA 90–98%;
- stage IB 70–95%;
- stage IIA 60–80%;
- stage IIB 40–50%;
- stage III 20–40%;
- stage IV <10%⁽⁶⁾.

4. MacKie R.M.: Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma. *Curr. Opin. Oncol.* 1999; 11: 129–131.
5. Pagès C., Robert C., Thomas L. i wsp.: Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162: 274–281.
6. O'Meara A.T., Cress R., Xing G. i wsp.: Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103: 1217–1226.