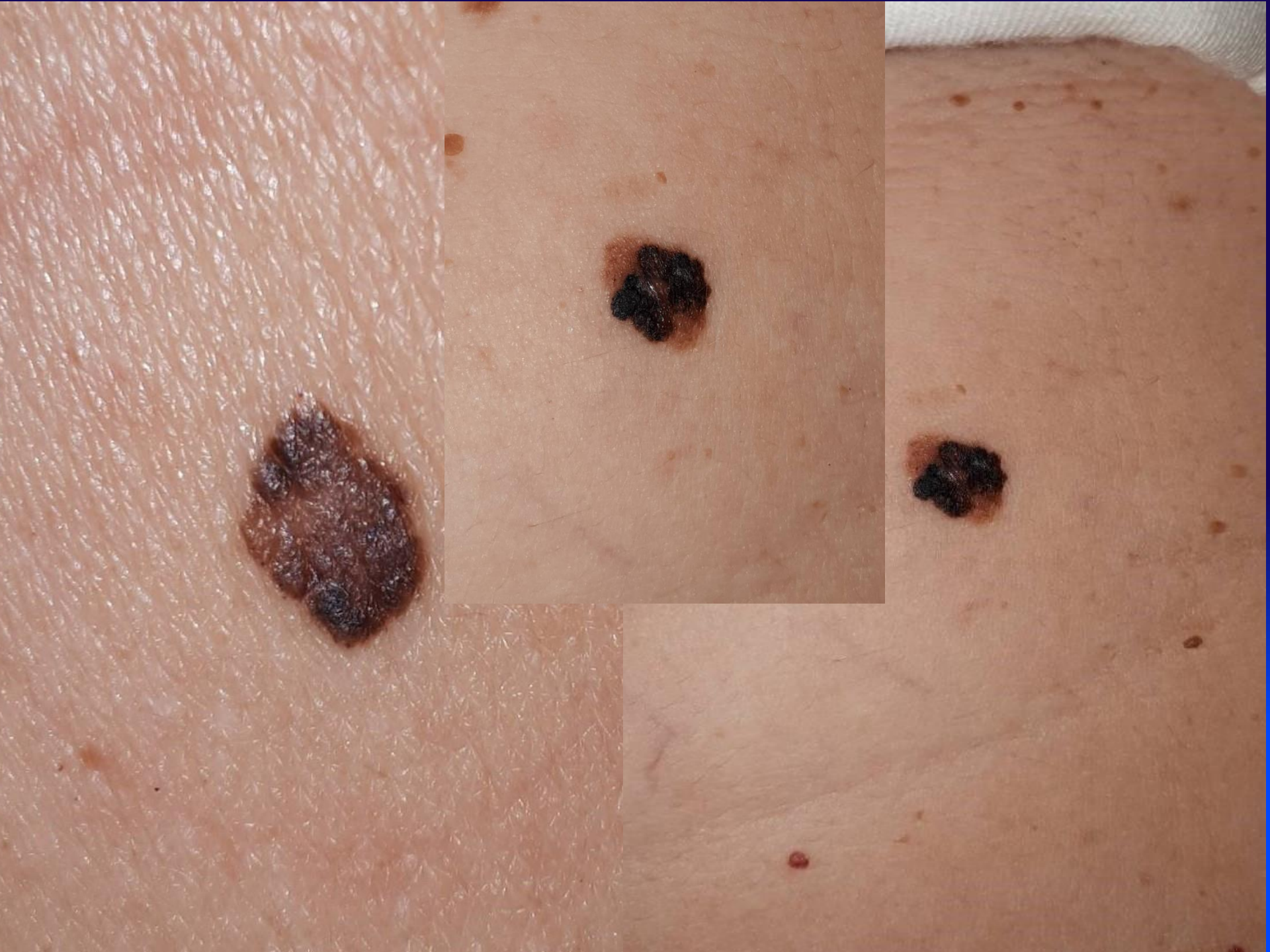
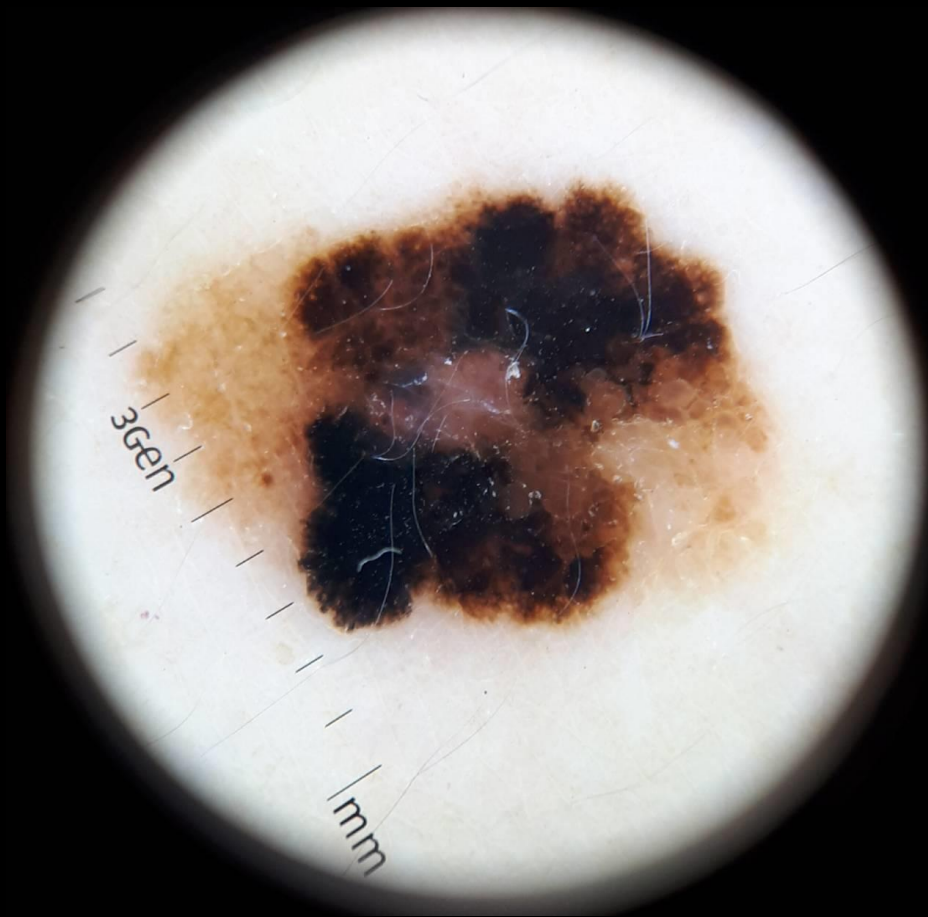
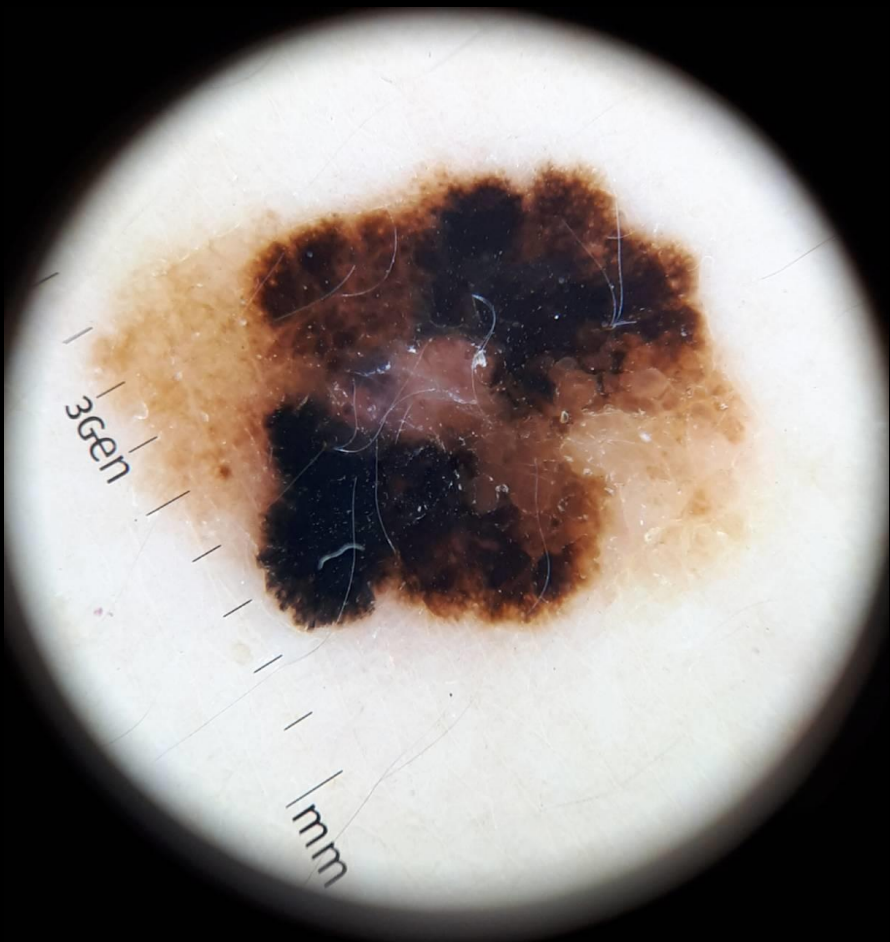
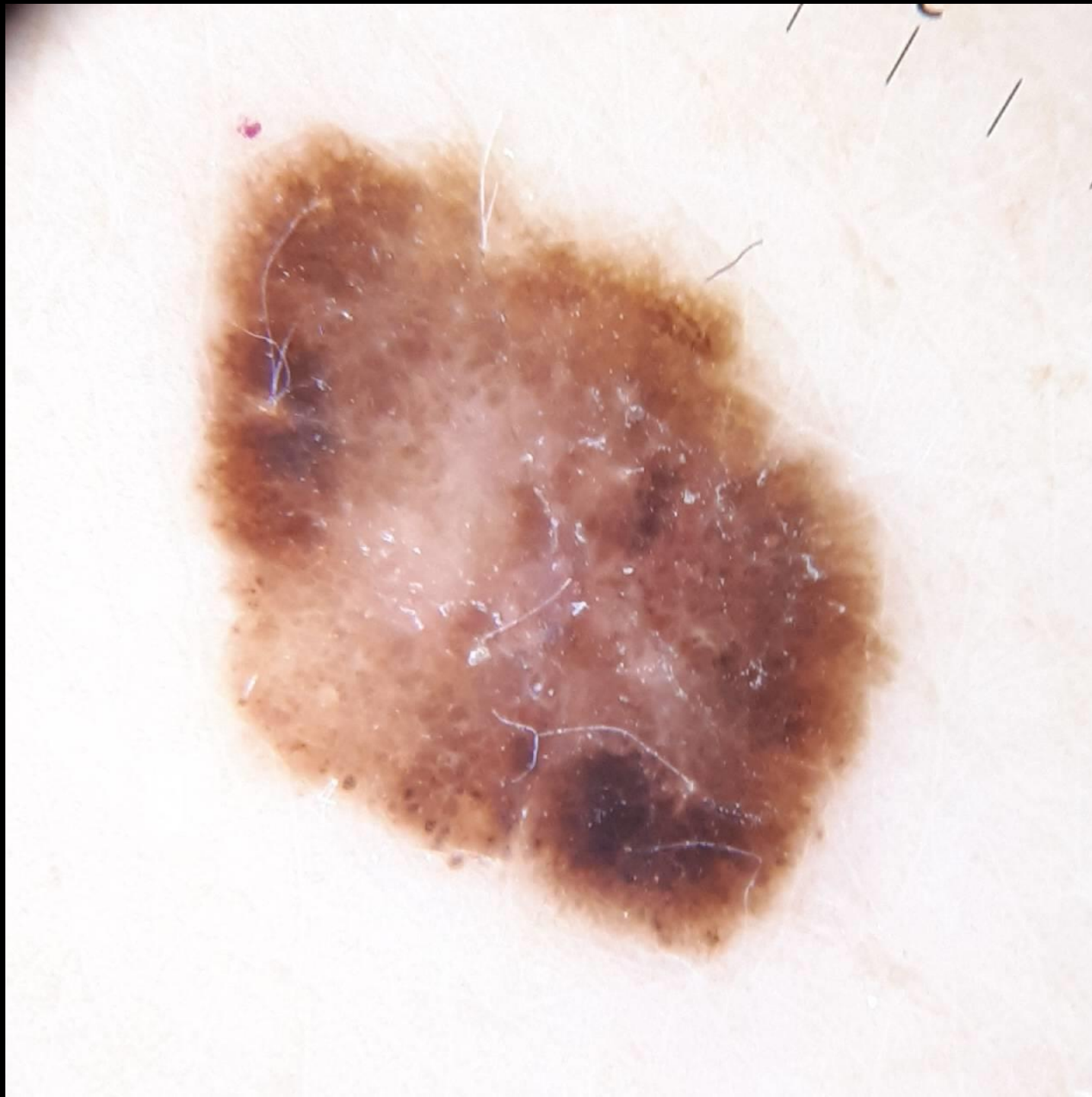


# Μελανοκυτταρικοί σπίλοι και Μελάνωμα στην κύηση









# Επιδημιολογία

- Το κακοήθες μελάνωμα ΚΜ συνιστά σημαντικό κίνδυνο
- Η επίπτωση του ΚΜ αυξάνει με ταχείς ρυθμούς διεθνώς και αγγίζει το 3-7% ετησίως για τους ανοιχτόχρωμους φωτότυπους
- Η συχνότητα του στον γενικό πληθυσμό είναι μεγαλύτερη στους άνδρες ενώ στην Αμερική είναι συχνότερο στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

# Επιδημιολογία

- Στην ΒΔ Ευρώπη είναι συχνότερο στις γυναίκες όλων των ηλικιών
- Η επίπτωση του στην κύηση είναι 2.8-5 ανά 100.000 κυήσεις
- Συνιστά το 8% των συνολικών κακοηθειών της κύησης
- Στην Σουηδία αποτελούσε το συχνότερο νεόπλασμα της κύησης και ευθυνόταν για το 25% των συνολικών κακοηθειών της
- Το 30-35% των συνολικών ΚΜ στις γυναίκες εμφανίζονται κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας

# Κύηση & σπίλοι

- Μελαγχρωματικοί σπίλοι ΜΣ μπορεί να μεγαλώσουν και να σκουρύνουν στην κύηση γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με ορμονικές μεταβολές. Οι ενδείξεις αυτές τροφοδοτούν την υπόθεση ότι οι ορμόνες που σχετίζονται με την κύηση μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης του ΚΜ
- Η κύηση συνδέεται με διαφόρου βαθμού ανοσοκαταστολή απαραίτητη για την αποφυγή της απόρριψης του εμβρύου που πιθανώς προδιαθέτει στην ανάπτυξη κακοήθειας

- Έγκυος με ιστορικό ΜΣ που μεταβάλλεται η με επιβεβαιωμένη διάγνωση ΚΜ αποτελεί πρόκληση για δερματολόγο



## Τίθενται τα εξής ερωτήματα:

- Είναι αναμενόμενες οι μεταβολές των ΜΣ στην κύηση
- Η πρόγνωση ΚΜ της κύησης είναι χειρότερη
- Η προσέγγιση ασθενούς με διαγνωσθέν ΚΜ η ΜΣ ύποπτο κατά την κύηση πρέπει να διαφοροποιείται από τους άλλους ασθενείς; Μπορεί η βιοψία ή η χειρουργική εξαίρεση του υπόπτου ΜΣ ή του ΚΜ να εκτελεστεί με ασφάλεια στην κύηση η πρέπει να αναβληθεί μετά τον τοκετό;
- Συμβουλές στην ασθενή με ΚΜ σχετικά με μελλοντικές κυήσεις, με τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων η θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης

Μελαγχρωματικοί  
σπίλοι  
και κύηση

Μελέτες συσχέτισαν ευρήματα ιστολογικής εξέτασης με μεταβολές σε μελαχρωματικές βλάβες που παρατηρήθηκαν από τις ίδιες τις εγκύους

- Μια έδειξε ότι το ένα τρίτο από τις 86 εγκύους παρατήρησε κάποια μεταβολή στις μελαχρωματικές βλάβες οι περισσότερες εκ των οποίων δεν ήταν ΜΣ αλλά άλλες καλοήθεις βλάβες.
- Η ιστολογική εξέταση ΜΣ από έγκυες συγκριτικά με ΜΣ από μη έγκυες της ομάδας ελέγχου κατέδειξε ένα ελαφρά υψηλότερο βαθμό ατυπίας παρόλο που κυτταρολογικές διαφορές εκτιμήθηκαν ως μικρές

- Δείγμα 389 εγκύων ανέφεραν σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% αλλαγές στο χρώμα των μελαχρωματικών βλαβών μισές εξ αυτών συναίνεσαν στην διενέργεια βιοψίας που έδειξε ότι οι 23 από τις 26 βλάβες ήταν ΜΣ. Καμία από αυτές δεν έδειξε κυτταρολογική ή μορφολογική ατυπία με εικόνα ιστολογική μη διαφοροποιημένη από αυτή των ΜΣ της ομάδας ελέγχου



- Προοπτικές μελέτες με ανασκόπηση μεταβολών των ΜΣ στην κύηση που αφορούσαν γυναίκες με το σύνδρομο δυσπλαστικών σπύλων και άλλη σε γυναίκες δίχως το σύνδρομο έδειξαν:
- Η συχνότητα μεταβολών κλινικά των ΜΣ ήταν 3,9 φορές μεγαλύτερη στην κύηση από περιόδους εκτός κύησης
- Στο ένα τρίτο οι ΜΣ που εμφάνισαν μεταβολές στην κλινική εξέταση έγινε βιοψία, από αυτούς τους σπύλους που εμφάνισαν ιστολογική ατυπία, η συχνότητα μεταβολών ήταν δυο φορές μεγαλύτερη στην κύηση σε σχέση με το διάστημα που δεν ήταν έγκυες

- Σε άλλη μελέτη έγινε απεικόνιση των ΜΣ που εντοπίζονταν στην ράχη και έδειξε ότι υπήρχε μικρή αλλαγή στο μέγεθος των ΜΣ. Μόνο το 6,2% εμφάνισαν αλλαγές στη διάμετρο 4, αύξηση κατά 1mm, 4 ελάττωση κατά 1mm
- Στις πιο σύγχρονες μελέτες των ΜΣ στην κύηση χρησιμοποιείται η δερματοσκόπηση

- Οι δερματοσκοπικές εικόνες εκτιμήθηκαν από τρεις διαφορετικούς παρατηρητές για μεταβολές στην συνολική βαθμολογία με βάση τον κανόνα ABCD αλλά και άλλα δερματοσκοπικά κριτήρια. Οι ερευνητές διαπίστωσαν αύξηση στην συνολική βαθμολογία κατά την κύηση με την εκτίμηση ως στατιστικά σημαντική μόνο για έναν από τους τρεις ερευνητές αφού γενικά οι αλλαγές θεωρήθηκαν ήπιες

- Σε άλλες μελέτες συμπέραναν οι συγγραφείς ότι οι μεταβολές στην διάμετρο και την μορφολογία των ΜΣ που μπορεί να παρατηρηθούν στην κύηση πιθανόν να συνδέονται με τη διάταση του δέρματος
- Οι αλλαγές ΜΣ στην κύηση έχουν διερευνηθεί και με τη χρήση φάσματοφωτομετρικής ενδοδερμικής ανάλυσης κατέληξαν δε στο συμπέρασμα ότι η κύηση δεν επηρεάζει την εμφάνιση των ΜΣ

- Συνοψίζοντας τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες δεν φαίνεται να εμφανίζονται σημαντικές αλλαγές στους ΜΣ στην κύηση εκτός από περιπτώσεις εγκύων με σύνδρομο δυσπλαστικών σπίλων. Δερματοσκοπικές αλλαγές στην κύηση περιελάμβαναν ΜΣ σε περιοχές που επιδέχονταν διάταση στην κύηση. Συνεπώς η μεταβολή ενός ΜΣ σε μέγεθος, σχήμα η χρώμα κατά την διάρκεια της κύησης και ειδικά σε περιοχές που δεν διατείνονται, δεν μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογική η αναμενόμενη και απαιτείται η άμεση αφαίρεση του και η ιστολογική εξέταση ,οτι ακριβώς ισχύει και για τις μη έγκυες γυναίκες



# Πρόγνωση του μελανώματος κατά την κύηση

- Η αντίληψη ότι ΚΜ που διαγιγνώσκονται στην κύηση συνεπάγεται κακή πρόγνωση βασιζόταν σε παλαιότερες βιβλιογραφικές αναφορές δίχως να λάβουν υπόψη το πάχος του ΚΜ που είναι και ο βασικότερος προγνωστικός παράγοντας.
- Νεότερες εργασίες έχουν δείξει ότι ΚΜ που εμφανίζονται στην κύηση είναι κατά κανόνα παχύτερα από αυτά που εμφανίζονται σε μη έγκυες γυναίκες. Η πρόγνωση σχετίζεται κυρίως με το πάχος του όγκου και όχι με την κύηση. Προφανώς η καθυστέρηση της διάγνωσης στην κύηση έχει σαν αποτέλεσμα παχύτερες βλάβες κατά την διάγνωση.

- Μετά την δεκαετία του 80 έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες με κατάλληλες ομάδες ελέγχου λαμβάνοντας υπόψη τόσο το στάδιο της νόσου όσο και το πάχος του ΚΜ κατά Breslow στις αναλύσεις τους.
- Στις περισσότερες η κύηση δεν αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την συνολική επιβίωση της ασθενούς.
- Δυο μελέτες παρουσίασαν μικρότερο διάστημα ελεύθερο νόσου στις ασθενείς με ΚΜ στην κύηση δίχως διαφορές στην επιβίωση (συλλογή ευρημάτων από το ίδιο αρχείο)

Συμπερασματικά πληθώρα μελετών υποδεικνύουν ότι η κύηση δεν επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση γυναικών με διαγνωσμένο (εντοπισμένο) μελάνωμα στην κύηση

# Πρόγνωση του ΚΜ κατά την κύηση



<b>Study</b>	<b>Cases</b>	<b>Controls</b>	<b>Conclusion</b>
Daryanani et al	46 pregnant women stage I+II	368 nonpregnant women stage I+II	Greater Breslow thickness in pregnant patients
Lens et al	185 patients diagnosed during pregnancy	5348 age-matched patients not pregnant at diagnosis	No significant differences in survival
O'Meara et al	412 patients diagnosed with stage I+II during or within 1 y of pregnancy	2451 age-matched patients not pregnant at diagnosis	No impact on survival, lymph node metastases, stage and thickness
Reintgen et al	58 pregnant patients	585 nonpregnant patients matched for stage	Cases had shorter disease-free interval and greater thickness than controls
Mackie et al	92 patients diagnosed during pregnancy	296 patients who were not pregnant at the time of diagnosis	No significant differences in survival when matched for depth
McManamny et al	23 patients diagnosed during pregnancy	267 patients not pregnant at diagnosis, matched for thickness, stage	No significant differences in survival and disease-free interval
Wong et al	66 patients diagnosed during pregnancy	619 patients not pregnant at diagnosis, matched for thickness, stage, tumour site	No significant differences in survival and disease-free interval

Διάγνωση και  
αντιμετώπιση ΜΣ  
και ΚΜ στην έγκυο  
γυναίκα

- Η διερεύνηση μιας εγκύου με μια ύποπτη μελαχρωματική βλάβη είναι παρόμοια με αυτή μιας μη εγκύου. Η διαχείριση του περιστατικού βασίζεται στο βαθμό της ιστολογικής ατυπίας του ΜΣ η το στάδιο της νόσου, προκειμένου για διαγνωσμένο ΚΜ.
- Ωστόσο δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στην ασφάλεια ορισμένων διαδικασιών σχετικών με τη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου για την έγκυο και το έμβρυο.

- Η αλλαγή των χαρακτηριστικών ενός σπίλου στην κύηση δεν μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογική και απαιτείται άμεση βιοψία με τοπική αναισθησία . Η λιδοκαΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην κύηση. Η επινεφρίνη που προστίθεται στη λιδοκαΐνη ανήκει στην κατηγορία C του FDA και συνεπώς η χρήση της είναι περισσότερο αμφιλεγόμενη. Σε πειραματόζωα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ροή αίματος στην μήτρα. Σε περίπτωση ευρύτερης εκτομής έχει προταθεί η χρήση μείγματος λιδοκαΐνης-επινεφρίνης (συγκέντρωση επινεφρίνης από 2.5-5.0μg/mL).Για επιπλέον ασφάλεια συνίσταται monitoring της μητέρας και του εμβρύου. Η εκτομή βλάβης υπό γενική αναισθησία εάν κριθεί απαραίτητο πρέπει να γίνεται υπό παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου.

- Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με την ασφάλεια τεχνικών για την ανίχνευση και βιοψία λεμφαδένα φρουρού. Συνήθως χρησιμοποιείται είτε ραδιενεργό κολλοειδές συχνά Τεχνητίο 99m, είτε χρώση μπλε ισοσουλφάνης 1% η και τα δύο. Ορισμένοι αποφεύγουν την χρήση ραδιοσημασμένων κολλοειδών στην κύηση λόγω έκθεσης του εμβρύου σε ακτινοβολία, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι η μέση δόση ακτινοβολίας είναι χαμηλή και ασφαλής για το έμβρυο.
- Όταν κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια λεμφοσπινθηρογραφήματος συνίσταται αποφυγή δόσης μεγαλύτερης των 10MBq ενώ η εκτομή πρέπει να εκτελείται μέσα σε 6 ώρες.

- Κάποιοι θεωρούν ότι για γυναίκες που βρίσκονται στο μέσο ή το τελικό στάδιο της κύησης και έχουν υποβληθεί σε διαγνωστική εκτομή της βλάβης επί υγιών ιστών, η ολοκλήρωση της θεραπείας, η ευρεία εκτομή και η ανεύρεση λεμφαδένα φρουρού μπορεί να αναβληθεί μετά τον τοκετό.
- Η διερεύνηση εγκύου για απομακρυσμένες μεταστάσεις εμπεριέχει πολλά θέματα ασφαλείας για το έμβρυο.

- Ακτινογραφία θώρακος μπορεί να γίνει με ασφάλεια εφόσον χρησιμοποιηθεί η απαραίτητη προστασία.
- Η χρήση υπέρηχων είναι προτιμότερη για την απεικόνιση της κοιλιάς και του ήπατος από την αξονική τομογραφία (μείωση έκθεσης εμβρύου στην ακτινοβολία).
- Η μαγνητική τομογραφία είναι προτιμότερη από την αξονική εκτός του 1ου τρίμηνου της κύησης όποτε και πρέπει να αποφεύγεται (λόγω ανόδου θερμοκρασίας των εμπλεκόμενων ιστών από τα πεδία ραδιοσυχνότητων).
- Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET) αποτελεί αντένδειξη στην κύηση.

- Σε ασθενείς με νόσο σταδίου III και IV κατά την κύηση είναι σημαντικό να γίνεται ιστολογική εξέταση του πλακούντα για ανεύρεση τυχόν μεταστατικής νόσου. Πάντως αν και το ΚΜ είναι ο συχνότερος κακοήθης όγκος που δίνει μεταστάσεις στον πλακούντα και στο έμβρυο, οι μεταστάσεις αυτές στην πράξη είναι εξαιρετικά σπάνιες. Εάν βρεθούν μεταστάσεις στον πλακούντα η πιθανότητα μεταστατικής νόσου στο έμβρυο ανέρχεται σε ποσοστό 20% και το βρέφος πρέπει να ελέγχεται για μεταστατική νόσο κατά την διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής του



# Μελλοντικές κυήσεις και ιστορικό ΚΜ

- Σε διάφορες μελέτες ασθενών/μαρτύρων δεν φάνηκε να υπάρχει διαφορά στην πρόγνωση ασθενών στις οποίες η κύηση ακολούθησε τη διάγνωση εντοπισμένου ΚΜ (καμία σημαντική διαφορά στην επιβίωση η στα διαστήματα ελευθέρα νόσου)
- Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη που αφορούσε στην επίδραση της κύησης μετά από διάγνωση ΚΜ στην πρόγνωση της νόσου βρέθηκε ότι η επιβίωση δεν επηρεάζεται (χρησιμοποιήθηκε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης της επιβίωσης Cox Regression Model)

- Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι η επιβίωση των γυναικών με εντοπισμένο ΚΜ δεν επηρεάζεται δυσμενώς από την κύηση αλλά από γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες όπως το πάχος κατά Breslow και η παρουσία εξέλκωσης.
- Έτσι για γυναίκες που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, όπως αυτές με πάχος  $>1.0$  mm ιδιαίτερα αν αυτό συνοδεύεται από την παρουσία εξέλκωσης ίσως είναι σκόπιμη η καθυστέρηση για 2-3ετη κύησης περίοδος κατά την οποία είναι συχνότερη η υποτροπή

- Πιο συγκεκριμένα η κύηση δεν συνίσταται για τουλάχιστον δυο έτη σε ασθενείς με KM >1.5mm και για τουλάχιστον 5 έτη σε ασθενείς με KM σταδίου III. Η σύσταση αυτή γίνεται για να αποφευχθεί η τραγωδία απώλειας της μητέρας του νεογέννητου. Εξάλλου στην περίπτωση υποτροπών στην κύηση τούτο είναι επιβλαβές ψυχοσυναισθηματικά και από ιατρική σκοπιά καθώς πλην της χειρουργικής εξαίρεσης, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μπορούν να βλάψουν το έμβρυο. Επιπλέον ο κίνδυνος μεταστάσεων στον πλακούντα ή στο έμβρυο παρότι μικρός είναι πάντα υπαρκτός.

Χρήση αντισυλληπτικών η  
ορμονικής θεραπείας  
υποκατάστασης σε γυναίκες με  
ιστορικό ΚΜ

Οι περισσότερες μελέτες που αξιολογούν συσχετίσεις συχνότητας εμφάνισης ΚΜ και λήψης αντισυλληπτικών είναι επιδημιολογικές. Μελέτες της τελευταίας δεκαετίας δείχνουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ΚΜ σε γυναίκες που κάνουν χρήση αντισυλληπτικών. Επιπλέον αρκετές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι δεν αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης ΚΜ μετά από ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Η χρήση αντισυλληπτικών και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης δεν αντενδείκνυται σε γυναίκες που εμφάνισαν ΚΜ κατά την κύηση ή την αναπαραγωγική ηλικία

Ο απεικονιστικός έλεγχος και η  
θεραπευτική προσέγγιση εγκύου  
με τοπικές η απομακρυσμένες  
μεταστάσεις

- Μια έγκυος με μελαχρωματική αλλοίωση μεταβαλλόμενη πρέπει να προσεγγίζεται όπως όλοι οι άλλοι ασθενείς. Έχει απόλυτη ένδειξη η άμεση διενέργεια βιοψίας η οποία μπορεί να εκτελεστεί με ασφάλεια υπό τοπική αναισθησία. Έγκυος με σύνδρομο δυσπλαστικών σπίλων πρέπει να παρακολουθείται στενά καθώς οι ΜΣ της μπορεί να εμφανίσουν μεγαλύτερη συχνότητα κλινικών αλλαγών κατά την κύηση



- Στοιχεία μελετών υποδεικνύουν ότι η κύηση πριν, κατά την διάρκεια ή μετά την διάγνωση εντοπισμένου ΚΜ δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου.
- Η πρόγνωση βασίζεται σε κριτήρια όπως το πάχος, την εξέλκωση που είναι ίδια για τις έγκυες και μη έγκυες. Τερματισμός της κύησης δεν φαίνεται να μεταβάλλει ευνοϊκά την πρόγνωση.

- Σε περιπτώσεις κύησης με ΚΜ επιβάλλεται η χειρουργική αφαίρεση του υπό τοπική αναισθησία, ενώ γίνεται ενδελεχής τακτική δερματολογική εξέταση και ψηλάφηση λεμφαδένων. Εάν υφίσταται ένδειξη βιοψίας λεμφαδένα φρουρού, η τεχνική και η επιλογή του χρόνου ποικίλλει ανάλογα με το κέντρο και επιπλέον πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Συμπεράσματα

- Ο απεικονιστικός έλεγχος και η θεραπευτική προσέγγιση εγκύου με τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν έχουν αποσαφηνιστεί καθώς δεν υπάρχουν ξεκάθαρες οδηγίες για τις ενδεικνυόμενες απεικονιστικές μεθόδους ενώ επιπτώσεις θεραπευτικές στο έμβρυο δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς.

- Σε γυναίκες με εντοπισμένο ΚΜ, τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι τυχόν μελλοντική κύηση δεν φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση. Για γυναίκες με ΚΜ με πτωχή πρόγνωση, ίσως είναι σκόπιμο να καθυστερήσει για 2-3 έτη η κύηση, περίοδος κατά την οποία είναι συχνότερη η υποτροπή

- Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ΚΜ δεν φαίνεται να υπάρχει δυσμενής επίπτωση από την χορήγηση εξωγενών ορμονών ενώ σε γυναίκες με λεπτό εντοπισμένο ΚΜ η χρήση αντισυλληπτικών ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης δεν πρέπει να αποφεύγεται εφόσον κριθεί απαραίτητο.



ELSEVIER



# Cutaneous tumors in pregnancy

Joanna L. Walker, MD<sup>a,\*</sup>, Annie R. Wang, MD<sup>a</sup>, George Kroumpouzou, MD, PhD<sup>a</sup>,  
Martin A. Weinstock, MD, MPH<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Department of Dermatology, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island*

<sup>b</sup>*Division of Dermatology, Veterans Affairs Medical Center, Providence, Rhode Island*

---

**Abstract** Pregnancy alters the frequency and natural course of certain skin tumors. Pregnancy-associated changes in melanocytic nevi are transient, and there is no substantiated evidence of increased risk of malignant transformation of melanocytic nevi in gestation. Characteristic vascular and pigment-related dermatoscopic features are helpful in evaluating pigmented lesions, but a biopsy should be performed for significant change or other worrisome features in a lesion. Outcomes for pregnancy-associated melanoma do not appear to be poorer compared with nonpregnancy melanoma; however, data are limited for advanced (stage III/IV) melanoma. Some studies suggest increased propensity for lymphovascular spread, but more data are needed for definitive conclusions and guidelines on prognostication, workup, and treatment of pregnancy-associated melanoma. Vascular tumors, particularly pyogenic granuloma (*granuloma gravidarum*), occur with increased frequency and are associated with pro-angiogenic hormonal influences. Dermatofibrosarcoma protuberans has a more aggressive course during pregnancy with both prompt surgical treatment and close monitoring for recurrence being indicated.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.



Published in final edited form as:

*Exp Dermatol.* 2008 June ; 17(6): 489–497. doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00667.x.

## Estrogen receptor $\beta$ expression in nevi during pregnancy

Mary Alice Nading<sup>1</sup>, Lillian B. Nanney<sup>2</sup>, Alan S. Boyd<sup>1</sup>, and Darrel L. Ellis<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Dermatology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

<sup>2</sup>Department of Plastic Surgery, Cell and Developmental Biology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

<sup>3</sup>Veterans Healthcare Administration, Tennessee Valley Healthcare System, Nashville, TN, USA

### Abstract

Estrogen levels increase during pregnancy and clinical evidence has long suggested that melanocytes are estrogen-responsive. We hypothesized that nevi from pregnant patients would exhibit increased expression of estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ) and thus enhanced potential to respond to altered estrogen levels. Normal, dysplastic and congenital nevi ( $n = 212$ ) were collected from pregnant and non-pregnant women ranging from 18 to 45 years of age. Immunohistochemical staining was performed on these nevi using antibodies specifically directed against estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and ER $\beta$ . ER $\alpha$  was not observed in any lesions; thus, ER $\beta$  was the predominant estrogen receptor in melanocytic cells from all types of nevi. Enhanced positivity for ER $\beta$  in normal nevi during pregnancy was noted, compared with non-pregnant controls including nevocytes residing in both the epidermal and dermal micro-environments ( $P = 0.005$  and  $P = 0.001$  respectively). Nevi with increasingly melanocytic atypia showed increased ER $\beta$  in nevocytes nested within the epidermis. No additional increase in ER $\beta$  in atypical nevi was observed during pregnancy. For normal and congenital nevi, regardless of pregnancy status, dermally associated nevocytes tended to have greater ER $\beta$  immunoreactivity. Significant decreases in ER $\beta$  immunoreactivity were observed in congenital nevi from pregnant women compared with normal and dysplastic nevi from pregnant women. Our data suggest that nevi possess the capacity to be estrogen-responsive. Factors such as pregnancy and degree of atypia are associated with enhanced ER $\beta$  with the exception of congenital nevi where the melanocytes were unique in their response to pregnancy.





**Fig. 3** Stage T1 a melanoma on the back of a pregnant woman. The lesion grew rapidly at the onset of pregnancy and was biopsied in the 11th week of gestation. Histologic features of regression were found. (Courtesy Dr. Erika Richtig.)

# Melanocytic nevi in pregnancy: histologic features and Ki-67 proliferation index

**Background:** Changes in the clinical appearance of benign dermal nevi during pregnancy may be concerning for malignant transformation. Because the hormonal milieu of pregnancy has not proven to alter their banal behavior, histologic characterization is needed to prevent over-diagnosis and unnecessary treatment.

**Methods:** Dermal nevi excised from pregnant women ( $n = 16$ ) were compared with nevi from location- and aged-matched control patients ( $n = 15$ ). Histologic features and Ki-67 proliferation index were evaluated.

**Results:** Nevi in pregnancy were more likely to have dermal mitotic figures (62.5% vs. 13.3%,  $p = 0.028$ ) and higher mitotic rates (1.44 vs. 0.20 mitoses/mm<sup>2</sup>,  $p = 0.0027$ ) than control nevi. A distinctive histologic entity, termed *superficial micronodules of pregnancy* (SMOPs), was observed more frequently in the nevi of pregnancy (81.3% vs. 26.7%,  $p = 0.040$ ), and showed consistent immunoreactivity for HMB45. There was a trend toward higher Ki-67 proliferation index in the nevi of pregnancy (3.0% vs. 1.0%,  $p = 0.073$ ). Prominent multinucleated melanocytes were seen only in controls. There was no significant difference in pigmentation or irritation changes between groups.

**Conclusions:** Dermal nevi removed during pregnancy show characteristic histologic features including increased dermal mitoses, *superficial micronodules of pregnancy* (SMOPs), and trend toward increased Ki-67 proliferation index.

Chan MP, Chan MM, Tahan SR. Melanocytic nevi in pregnancy: histologic features and Ki-67 proliferation index.

J Cutan Pathol 2010; 37: 843–851. © 2009 John Wiley & Sons A/S.

**May P. Chan, Maren M. Chan  
and Steven R. Tahan**

Department of Pathology, Beth Israel  
Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA

Steven R. Tahan, MD,  
Department of Pathology,  
Beth Israel Deaconess Medical Center,  
330 Brookline Avenue,  
Boston, MA 02215, USA  
Tel: +1 617 667 5760  
Fax: +1 617 975 5620  
e-mail: stahan@bidmc.harvard.edu

Accepted for publication November 1, 2009

## Nevi and pregnancy



Amy Kalowitz Bieber, BS,<sup>a</sup> Kathryn J. Martires, MD,<sup>a</sup> Marcia S. Driscoll, MD, PharmD,<sup>b</sup>  
Jane M. Grant-Kels, MD,<sup>c</sup> Miriam Keltz Pomeranz, MD,<sup>a</sup> and Jennifer A. Stein, MD, PhD<sup>a</sup>  
*New York, New York; Baltimore, Maryland; and Farmington, Connecticut*

### Learning objectives

After completing this learning activity, participants should be able to distinguish physiologic versus worrisome changes in pigmented lesions of pregnant women; describe a biopsy protocol that is safe for pregnant patients; and list the methods for prevention and treatment of pigmentary changes during pregnancy, including melasma.

### Disclosures

#### Editors

The editors involved with this CME activity and all content validation/peer reviewers of the journal-based CME activity have reported no relevant financial relationships with commercial interest(s).

#### Authors

The authors involved with this journal-based CME activity have reported no relevant financial relationships with commercial interest(s).

#### Planners

The planners involved with this journal-based CME activity have reported no relevant financial relationships with commercial interest(s). The editorial and education staff involved with this journal-based CME activity have reported no relevant financial relationships with commercial interest(s).

Changes in the moles of pregnant women are frequently attributed to pregnancy, but recent studies suggest that pregnancy does not induce significant physiologic changes in nevi. It is common for nevi on the breasts and abdomen to grow with normal skin expansion, but studies that have examined melanocytic nevi on the backs or lower extremities have found no significant changes in size during pregnancy. Several studies have also investigated the belief that moles darken during pregnancy and have found insufficient evidence to support this idea. Dermoscopically, transient changes have been identified, but none are suggestive of melanoma. Results vary in terms of histologic changes seen in samples taken from pregnant women, but all authors agree that any histopathologic features consistent with melanoma should be viewed as melanoma and not attributed to pregnancy. Biopsy specimens should be obtained promptly from any changing mole that would raise concern for malignancy in a nonpregnant patient. Such procedures can be performed safely during pregnancy. (J Am Acad Dermatol 2016;75:661-6.)

# Pigmentation and Pregnancy

## *Knowing What Is Normal*

*Amy Kalowitz Bieber, BS, Kathryn J. Martires, MD, Jennifer A. Stein, MD, PhD, Jane M. Grant-Kels, MD, Marcia S. Driscoll, MD, PharmD, and Miriam Keltz Pomeranz, MD*

Changes in melanocytic nevi during pregnancy are frequently attributed to the new hormonal milieu and are dismissed without concern for malignancy. Recent studies suggest that pregnancy itself does not induce significant change in nevi, and delays in the assessment of changing moles may contribute to the often more advanced nature of melanomas diagnosed during or soon after pregnancy. Nevi on the breasts and abdomen can grow as a result of skin expansion, but studies have found no significant changes in nevi located in more stable areas such as the back or lower extremities. There is also insufficient evidence to support the notion that nevi darken during pregnancy. As such, any changing nevus that would raise concern for malignancy in a nonpregnant patient should do so in a pregnant patient as well. Pregnancy can, however, induce physiologic pigmentary changes that are often worrisome to both patients and physicians. These benign changes include melasma, pigmentary demarcation lines, secondary areola, and linea nigra as well as other less common findings. It is important for physicians to recognize these changes as physiologic to provide adequate reassurance to their patients and avoid unnecessary stress.

*(Obstet Gynecol 2017;129:168–73)*

DOI: 10.1097/AOG.0000000000001806





# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## REVIEW

# Melanocytic Nevi, Melanoma, and Pregnancy<sup>☆</sup>

V. Borges,<sup>a,\*</sup> S. Puig,<sup>a,b</sup> J. Malvehy<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Unidad de Melanoma, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain*

<sup>b</sup> *CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain*

Received 17 June 2010; accepted 9 February 2011

### KEYWORDS

Melanoma;  
Pregnancy;  
Melanocytic nevi;  
Hormones;  
Reproductive factors

**Abstract** Malignant melanoma is among the malignant tumors whose incidence has risen markedly in recent decades. For many years the medical community debated the potential adverse effects of female hormones (whether of exogenous or pregnancy-related endogenous origin), on melanocytic nevi and malignant melanoma. Given that women have been delaying pregnancy until their thirties or forties and that the incidence of malignant melanoma increases in those decades, the likelihood of this tumor developing during pregnancy has increased. Recent clinical and experimental evidence has suggested that pregnancy does not affect prognosis in malignant melanoma and that it does not seem to lead to significant changes in nevi. This review examines the relationship between malignant melanoma and hormonal and reproductive factors. Evidence was located by MEDLINE search (in PubMed and Ovid) for articles in English and Spanish for the period from 1966 to March 2010; additional sources were found through the reference lists of the identified articles.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

**Table 2** Case-Control Studies of Localized Melanoma Diagnosed During Pregnancy.

Study	No. of Patients	Follow-up Time	Effect of Pregnancy on Survival
Reintgen et al, <sup>30</sup> 1985	58	5 y (mean)	No
McManamny et al, <sup>87</sup> 1989	23	2 mo-20 y	No
Wong et al, <sup>34</sup> 1989	66	Not reported	No
Slingluff et al, <sup>31</sup> 1990	88	6 y (mean)	No
Mackie et al, <sup>32</sup> 1991	92	Not reported	No
Daryanani et al, <sup>28</sup> 2003	46	109 mo (mean)	No
Lens et al, <sup>86</sup> 2004	185	11.6 y	No
O'Meara et al, <sup>85</sup> 2005	149	Not reported	No

## REVIEW ARTICLE

# Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis

L. Byrom,<sup>1,2</sup> C. Olsen,<sup>3</sup> L. Knight,<sup>3</sup> K. Khosrotehrani,<sup>1,2</sup> A.C. Green<sup>3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Translational Research Institute, UQ Diamantina Institute, The University of Queensland, Woolloongabba, Qld, Australia

<sup>2</sup>Experimental Dermatology Group, UQ Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Herston, Qld, Australia

<sup>3</sup>QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Qld, Australia

<sup>4</sup>CRUK Manchester Institute, Institute of Inflammation and Repair, University of Manchester, Manchester, UK

\*Correspondence: A.C. Green. E-mail: Adele.Green@qimrberghofer.edu.au

## Abstract

Among women, pregnancy-associated melanomas may have a poorer prognosis than other melanomas, but evidence is inconsistent. We conducted a systematic review and meta-analysis to assess the effect on melanoma outcome of a coinciding pregnancy. The objective of the study was to conduct a systematic review and meta-analysis of risk of death from, or recurrence of, pregnancy-associated melanomas compared with other melanomas in women of reproductive age. Cochrane (1996–2013), MEDLINE (1950–2013), EMBASE (1966–2013), CINAHL (1982–2013), and PUBMED (1951–2013) databases were searched for studies assessing the risk of death and recurrence in pregnancy-associated melanomas. Eligible studies investigated melanoma outcomes in women with pregnancy-associated melanomas (diagnosed during pregnancy or in 12 months following pregnancy), included a comparison group and reported measures of risk of melanoma death or disease-free survival. Eligible study designs were cohort studies of women of childbearing age with confirmed diagnoses of cutaneous melanoma. Individual study effect estimates were pooled using the weighted average method. Studies that did not report a quantitative estimate were summarized narratively. Of 304 citations identified, 14 studies met the inclusion criteria, with assessed outcomes being melanoma death (7), recurrence (3), or both (4). Pooled estimates of mortality risk from four studies showed increased risk of melanoma death after adjustment for patient age and stage of melanoma (pHR 1.56, 95% CI 1.23–1.99) for pregnancy-associated melanoma compared with other melanomas. Based on limited quantitative evidence, pregnancy-associated melanomas appear to have poorer outcomes than other melanomas.

Received: 28 September 2014; Accepted: 19 December 2014

**Table 2** Study results

Reference	Follow-up period	Statistical analysis	Risk of melanoma death (patient group, <i>N</i> cases)	Risk of recurrence (patient group, <i>N</i> cases)	Adjustment for confounding factors
Houghton <i>et al.</i> (USA) <sup>6</sup>	5 years	Fisher exact test	Melanoma survival rate Pregnant (12) 55% Non-pregnant matched controls (24) 58% Non-pregnant non-matched (175) 83%	Pregnant (12) 41.7% Non-pregnant non-matched (175) 68.0%	Matched for age, site and stage Survival analysis only
Sutherland <i>et al.</i> (USA) <sup>25</sup>	5 years	None	Melanoma death rate Pregnancy associated (18) 55.6% Melanoma before pregnancy (12) 20%	NA	None
Reintgen <i>et al.</i> (USA) <sup>7</sup>	5 years	Multivariate regression analysis	Melanoma death rate Pregnant (58) 20.7% Non-pregnant within 5 years of melanoma (585) (control group) 17.1%	Pregnant (58) 37.9% <i>P</i> = 0.04 Non-pregnant within 5 years of melanoma (585) (control group) 29.2%	Clark's level, ulceration and tumour thickness
McManamny <i>et al.</i> (UK) <sup>9</sup>	2 months–20 years	Mantel Cox statistic	Melanoma death rate Pregnant (23) 26% ( <i>P</i> = 0.28) Non-pregnant at time of diagnosis or after diagnosis (243) (reference group) 13%	Pregnant (23) 27% ( <i>P</i> = 0.44) Non-pregnant at time of diagnosis or after diagnosis (243) (reference group) 20%	None No difference found between anatomical site and thickness between groups
Wong <i>et al.</i> (USA) <sup>10</sup>	5 years	None	Melanoma survival rate Pregnant (66) 86% Non-pregnant (66) 92%	Pregnant (66) 74% Non-pregnant (66) 82%	Matched for tumour invasiveness, anatomic distribution of primary lesions and histopathological features



**Table 2** Study results

Reference	Follow-up period	Statistical analysis	Risk of melanoma death (patient group, <i>N</i> cases)	Risk of recurrence (patient group, <i>N</i> cases)	Adjustment for confounding factors
Slingluff <i>et al.</i> (USA) <sup>8</sup>	10 years	Kaplan–Meier analysis	NA	Pregnant (88) 50% ( <i>P</i> = 0.039) Non-pregnant (79) (reference group) 67%	Site, thickness and Clark's level Age-matched groups
Mackie <i>et al.</i> (UK) <sup>12</sup>	20 years	Hazard ratio	Pregnant (92) HR 1.30 (CI 0.54–3.15), <i>P</i> = 0.56 Melanoma between pregnancies (68) (reference group) HR 1.0	NA	Site and tumour thickness
Travers <i>et al.</i> (USA) <sup>26</sup>	5 years	Odds ratio	NA	Pregnancy associated (45) 0.44 (CI 0.17–1.11), <i>P</i> = 0.08 Non-pregnancy associated (420) 1.0	Tumour site, histological type, age at diagnosis and tumour thickness
Daryanani <i>et al.</i> (the Netherlands) <sup>11</sup>	10 years	Kaplan–Meier analysis	NA	Pregnant (46) Stage 1 88% ( <i>P</i> = 0.6541) Stage 2 67% ( <i>P</i> = 0.7322) Non-pregnant (368) (control group) Stage 1 86% Stage 2 73%	Matched for age, gender and AJCC stage
Lens <i>et al.</i> (UK) <sup>13</sup>	Mean 12.9 years	Hazard ratio	Pregnant (185) HR 1.08 (CI 0.60–1.93), <i>P</i> = 0.804 Non-pregnant (5348) (reference group) HR 1.0	NA	Breslow thickness, tumour site, Clark's level and age

Table 2 Continued

Reference	Follow-up period	Statistical analysis	Risk of melanoma death (patient group, <i>N</i> cases)	Risk of recurrence (patient group, <i>N</i> cases)	Adjustment for confounding factors
O'Meara <i>et al.</i> (USA) <sup>27</sup>	11 years	Kaplan–Meier Hazard ratio	Melanoma survival rates for localized melanoma (Kaplan–Meier) Pregnant (303) ( <i>P</i> = 0.16) Non-pregnant (1799) (reference group)  Risk of melanoma death all stages Pregnant (412) Diagnosed 0–9/12 prior to and at delivery: HR 0.79 ( <i>P</i> = 0.570) Diagnosed 1 year post-partum: HR 0.58 ( <i>P</i> = 0.162) Non-pregnant (2451) HR 1.0	NA	Controlled for age, race, disease stage and tumour thickness (all stages)
Silipo <i>et al.</i> (Italy) <sup>28</sup>	5 years	Exact Fisher test	Melanoma death rate Pregnant (10) 10% Non-pregnant (30) 6.67%	NA	Matched for age, localization, histological type and AJCC stage
Stensheim <i>et al.</i> (Norway) <sup>14</sup>	Median 11.9 years	Hazard ratio	Pregnant (160) HR 1.52 (CI 1.01–2.31), <i>P</i> < 0.05 Non-pregnant (nulliparous or no pregnancies at or after diagnosis) (4460) (reference group) 1.0	NA	Age at diagnosis, initial extent of disease and diagnostic periods
Moller <i>et al.</i> (UK) <sup>29</sup>	Max 11 years	Hazard ratio	Pregnancy-associated diagnosis (306) HR 1.92 (CI 1.32–2.79)	NA	Age and TNM stage

## ORIGINAL ARTICLE

# Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and a critical literature overview

S. Ribero,<sup>1,2,\*</sup>† C. Longo,<sup>3,†</sup> E. Dika,<sup>4</sup> C. Fortes,<sup>5</sup> S. Pasquali,<sup>6</sup> E. Nagore,<sup>7</sup> D. Glass,<sup>1</sup> C. Robert,<sup>8</sup> A.M. Eggermont,<sup>8</sup> A. Testori,<sup>9</sup> P. Quaglino,<sup>2</sup> P. Nathan,<sup>10</sup> G. Argenziano,<sup>11</sup> S. Puig,<sup>12</sup> V. Bataille,<sup>13</sup>  
Members of the Melanoma Group of the EORTC

<sup>1</sup>Department of Twin Research and Genetic Epidemiology, King's College London, London, UK

<sup>2</sup>Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy

<sup>3</sup>Dermatology and Skin Cancer Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia, Italy

<sup>4</sup>Dermatology Department, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>5</sup>Clinical Epidemiology Unit, IDI-IRCSS-FLMM Rome, Rome, Italy

<sup>6</sup>Surgical Oncology, Veneto Institute of Oncology – IRCCS, Padova, Italy

<sup>7</sup>Department of Dermatology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

<sup>8</sup>Institut de Cancérologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>9</sup>European Institute of Oncology, Milan, Italy

<sup>10</sup>Mount Vernon Cancer Center, Northwood, UK

<sup>11</sup>Dermatology Department, Federico II University of Naples, Naples, Italy

<sup>12</sup>Melanoma Unit, Dermatology Department Hospital Clinic and University of Barcelona, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, Spain

<sup>13</sup>Dermatology Department, West Herts NHS Trust, Herts, UK

\*Correspondence: S. Ribero. E-mail: simone.ribero@unito.it

## Abstract

**Background** Management of melanoma during pregnancy can be extremely challenging. The reported incidence of melanoma in pregnancy ranges from 2.8 to 5.0 per 100 000 pregnancies. There are no guidelines for the management of melanoma during pregnancy.

**Methods** The survey was designed to investigate the opinions of melanoma physicians on decision making in relation to pregnancy and melanoma. A clinical scenario-based survey on management of pregnancy in melanoma was distributed all over Europe via the membership of the EORTC and other European melanoma societies.

**Results** A total of 290 questionnaires were returned with a larger participation from southern Europe. A large heterogeneity was found for the answers given in the different clinical scenarios with 50% of the answers showing discordance, especially regarding sentinel lymph node biopsy during pregnancy. Discordant answers were also found for the counselling of women about a potential delay in getting pregnant after a high-risk melanoma (35% for a 2 year wait minimum vs. 57% no waiting needed), while for thin melanomas, as expected, there was more concordance with 70% of the physicians recommending no delay. Fifteen per cent of physicians recommended an abortion in stage II melanoma during the third month of pregnancy. Twenty per cent of the responders advised against hormonal replacement therapy in melanoma patients.

**Conclusions** The management of melanoma during pregnancy varies widely in Europe. At present, there is a lack of consensus in Europe, which may lead to very important decisions in women with melanoma, and guidelines are needed.

Received: 16 October 2015; Accepted: 18 January 2016