

## GEBELİK VE MALİGN MELANOM PREGNANCY AND MALIGNANT MELANOMA

Serkan Yazıcı\*, Emel Bülbül Başkan\*\*

Yrd. Doç. Dr.\*, Prof. Dr.\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı  
Yazışma Adresi: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa.  
e-posta: serkanyazici@uludag.edu.tr  
Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### ABSTRACT

Effects of pregnancy on the melanoma has been discussed for a long time. Previous Case reports and series had been reported that the prognosis was poorer in women diagnosed with malignant melanoma (MM) during pregnancy. In addition, changes in pigmentation in the gestation suggest that the pregnancy may be a potential negative effect on MM progression. Although, there are similarities between the physiological status of the pregnancy and the immunosuppressive state that can stimulate the growth and tolerance of cancer cells, there is no specific evidence that the immunosuppressive state may lead to melanoma development or progression. Most of the present findings indicate that the diagnosis of MM before or after pregnancy does not affect the prognosis. In some MM cases diagnosed during pregnancy, the Breslow thickness has increased, but this may be due to delayed diagnosis. Although some researchers believe that MM hormone-sensitive malignancy, the use of oral contraceptives and hormone therapy are not associated with MM development shown in epidemiological studies. Although ER-beta receptors have been shown to be expressed in MM cells, the clinical implication of this ER-beta expression is not clear yet. Women who are diagnosed with local MM are not contraindicated for pregnancy and if there are poor prognostic factors, it is advisable to expect 3 years for the next pregnancy. Management of pregnancy associated MM cases should be planned individually in the direction of current prognostic factors and requires special surgical approach.

**Key words:** Pregnancy, melanoma

### ÖZET

Gebeliğin melanom üzerine etkisi olabileceği uzun zamandır tartışılmaktadır. Olgu raporları ve serileri, gebelik sırasında Malign Melanom (MM) tanısı konan kadınlarda prognozun kötü olduğunu bildirmiştir. Ayrıca gebelikteki pigmentasyon değişiklikleri, gebeliğin MM progresyonu üzerine potansiyel negatif etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Gebeliğin fizyolojik durumu ile kanser hücrelerinin büyümesini ve toleransını uyurabilecek immünsupresif durum arasında benzerlikler bulunsada immünsupresif durumun melanom gelişimine veya progresyonuna yol açabileceğini gösteren spesifik kanıtlar mevcut değildir.

Mevcut bulguların büyük bir kısmı, MM tanısının gebelikten önce, gebelik sırasında veya gebelikten sonra konulmasının prognozu etkilemediğini göstermektedir. Gebelik sırasında tanısı konan bazı MM olgularında Breslow kalınlığı artmış olsa da bu durum, tanının gecikmesi sebebiyle olabilir. Araştırmacıların bir kısmı halen MM hormona duyarlı malignite olduğunu düşünmekle birlikte oral kontraseptif (OKS) ve Hormon tedavisi kullanımının MM gelişimi ile ilişkili olmadığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. MM hücrelerinde ER-beta reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilse de bu ER-beta ekspresyonunun klinik önemi henüz net değildir. Lokal MM tanısı konan doğurganlık çağındaki kadınların gebe kalması kontrendike değilken, kötü prognostik faktörler mevcutsa bir sonraki gebelik için 3 yıl beklenmesi uygundur. Gebelik ilişkili MM olgularının yönetimi mevcut prognostik faktörler doğrultusunda bireysel olarak planlanmalıdır ve özel cerrahi yaklaşım gerektirmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Gebelik, melanoma

## GİRİŞ

Malign Melanom (MM) genç kadınları etkileyen en sık malignitedir ve tanı konan tüm kadınların yaklaşık üçte biri doğurganlık çağındadır.<sup>1</sup> Son zamanlarda yapılan, İsveç kökenli popülasyon çalışmasına göre, MM gebelikte görülen en yaygın malignitedir ve gebelikte tanı konulan malignitelerin %25'ini oluşturmaktadır.<sup>2,3</sup> Gebeliğin MM üzerine etkileri 1950'lerde tartışılmaya başlanmıştır; gebeliğin iyi huylu nevuslarda MM dönüşümünü uyarabileceği veya var olan MM olgularında metastaz riskini artırabileceği vaka bildirimlerinde vurgulanmıştır.<sup>4</sup> Aynı zamanda gebeliğin, immunsupresyona neden olarak tümör progresyonuna zemin hazırlaması mümkündür.<sup>5</sup> Gebelikteki pigmentasyon değişiklikleri, puberte sonrası MM sıklığındaki artış ve bazı MM çeşitlerinde progesteron ve östrojen reseptörlerinin gösterilmesi, MM'un hormon duyarlı bir tümör olduğu hipotezini desteklemektedir.<sup>6</sup> Tüm bu faktörler gebelik veya erken postpartum dönemde MM tanısı alan hastaların, prognozunun daha kötü olabileceğini düşündürmektedir. Son dekadlarda benzer bildirimler artsa da gebeliğin MM üzerine etkisi net değildir ve günümüzde önemli bir tartışma konusudur.<sup>7</sup> Bu makalede, doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelikte MM ilişkisi ve

olguların cerrahi yönetimi literatür verileri doğrultusunda incelenecektir.

## Gebelikteki immünolojik değişiklikler

Gebenin immün sistemi, yabancı paternal antijenleri içeren fetusu tolere ederken, aynı zamanda hem anneyi hem de fetusu patojenlerden korumak zorundadır. Gebelikte periferik kanda granülositler artar, monosit düzeyi değişmezken lenfositler önemli oranda azalır. T lenfosit fonksiyonlarının önemli oranda azalmasıyla interlökin ve interferon-gama üretimi bozulurken, B lenfosit fonksiyonu değişmez. Sitotoksik immünite önemli miktarda azalır, doğal immünite devam eder ve edinilmiş immünitenin regülatuar kolunun arttığı gösterilmiştir. Ek olarak, gebeliğin ilk 2 trimesterında plasentanın immünolojik çevresindeki değişim; inflamatuvar T helper-1 (Th1) baskın çevreden, immünolojik olarak toleransı fazla T helper-2 (Th2) baskın çevreye dönüşümü, malignitelere gözlenen tümör sürvisi açısından elverişli immünolojik değişikliklerle benzerdir.<sup>8</sup>

CD4+ CD25+ regülatuar T hücrelerinin (Treg) gelişimi, fetusun hayatta kalması için mutlak gereklidir. Treg, kanserde olduğu gibi gebelikteki toleransta da önemli rol oynar. Maligniteli olgulardaki artmış hücrelerin, anti-tümör immünitenin

bozulması, efektör T lenfosit proliferasyonunun baskılanması, ve tümör vaskülaritesinin artmasında rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Uterin Natural Killer hücreleri (uNK), plasentada en yaygın olarak bulunan immünmodülatör hücrelerdir ve plasentada tolerasyon ve anjiyogenezin uyarılmasında görevlidir. Bazı malignitelere de benzer şekilde NK hücre sitotoksik aktivitesinde azalma gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Trofoblastlarda üretilen B7-H1 uyarılmış T hücrelerde apoptozu uyararak fetusun reddini önlediği gibi MM olgularının da B7-H1 üretimi ile kanser hücrelerinin immün sistemden kaçtığı bildirilmiştir. Ek olarak, plasentada üretilen human leukocyte antigen (HLA)-G MM hücrelerinde de üretildiği ve NK aracılı hücre yıkımını baskıladığı gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Gebeliğin fizyolojik durumu ve kanser hücrelerinin büyümesini ve toleransını uyurabilecek immünsupresif durum arasında benzerlikler bulunsa da immünsupresif durumun melanom gelişimine veya progresyonuna yol açabileceğini gösteren spesifik kanıtlar mevcut değildir.<sup>11</sup>

### **Gebelik sırasında, postpartum dönemde veya gebelik öncesinde MM tanısı konan kadınların prognozu**

Gebelikle ilişkili MM (PAMM) tanısı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir ve gebelikte tanı konan olgulardan, doğum sonrası 5. yılda tanı konan olgulara kadar değişkendir. 1950'lerdeki vaka raporları gebelikte tanı alan tedavi edilen olguların kötü prognozu olduğunu bildirirse de 1980'lerden sonra gebelikte veya postpartum periyotta MM tanısı konan hastaların prognozunu inceleyen, az sayıda kontrollü çalışma ve geniş popülasyon-bazlı kohort çalışmaları

sonucu gebeliğin özellikle lokal MM(evre I-II) prognozu üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Breslow kalınlığı, uygun kontrol grupları ve hastalık evresini içeren çalışmalar incelendiğinde gebeliğin MM prognozu üzerine etkilerini inceleyen, uygun, iyi-kontrollü çalışmaların sayısı kısıtlıdır ve var olan çalışmalar arasında standardizasyon sağlayıp kesin hükme varmak güçtür.<sup>12</sup>

### **Gebelik sırasında tanı konan MM**

Çok sayıda küçük, kontrollü çalışmalar ve geniş, popülasyon-temelli kohort çalışmaları, MM tanısı konan gebe kadınlarda, tanı anında gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında gebeliğin sürvi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir.<sup>12-16</sup> Bazı çalışmalarda, kontrollere nazaran gebe grupta hastaliksız sağ kalımın daha kısa olduğu bildirilse de diğer çalışmalarda böyle bir etki bulunmamıştır.<sup>13,17-18</sup>

İsveç Ulusal ve bölgesel kayıtlarının incelendiği retrospektif kohort çalışmada, gebelikte MM tanısı konan 185 kadın, tanı anında gebe olmayan aynı yaşlardaki 5348 kadınla kıyaslanmış ve gruplar arasında sürvi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.<sup>19</sup> Bu çalışmada MM tanısı anında gebeliğin etkisi, 2101 kadın üzerinde; Breslow kalınlığı, Clark düzeyi, anatomik bölge, ve yaş verileri çok değişkenli Cox regresyon modeli ile değerlendirilmiş ve MM tanı anında mevcut olan gebelik durumunun, ölüm ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. 5 yıl sonra aynı araştırmacılar, nedene özgü sürviyi hesaplamış; ve gebeyken tanı konan kadınlar ile kontroller kıyaslandığında sürvi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.<sup>15</sup>

Kalifornia veri tabanından, gebelik sırasında veya doğum sonrası ilk bir yıl içerisinde MM tanısı konmuş 412 kadın ile,

yaşları-eşleştirilmiş 2451 gebe olmayan kadını kıyaslamış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Gebelik durumu, primer MM Breslow kalınlığı, hastalığın evresi, ve yaş gibi çeşitli faktörlerin ölüm üzerine etkilerinin değerlendirildiği gebelik sırasında tanı konan 145 kadının (+ doğum sırasında tanı konan 4 kadın) dahil edildiği analizde; gebelik durumu ile ölüm ilişkili bulunmamıştır. Ek olarak, gebelik sırasında MM tanısı konmuş 145 kadında bildirilmiş mortalite hızı %8.3 iken, kontrol grubunda bu hız %9.8 olarak bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Norveç Kanser merkezi ve Tıbbi Doğum kayıtlarındaki veriler kullanılarak, 160 gebe hastada, 4460 gebe olmayan hasta ile kıyaslandığında MM ile ilişkili artmış ölüm riski bildirilmiştir. Ancak, MM'ların anatomik lokalizasyonları göz önüne alındığında, sürvi açısından anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır.<sup>16</sup>

Retrospektif bir çalışmada, hastalarda %20 mortalite hızı bildirilmiş, gebe olmayan hastalarla kıyaslandığında ise 5.10 kat fazla ölüm oranı bildirilmiştir. Bildirilmiş bu ölüm hızı ve olasılık oranı, şimdiye dek literatürde bildirilenlerden yüksektir. Ancak bu çalışmanın metodolojisindeki sorunlar; çok az sayıda olgu, uygunsuz evreleme ve uygun olmayan sürvi analizi nedeniyle bulguların yorumlanması güçtür.<sup>14</sup>

Mevcut çalışmaların kısıtlayıcı faktörleri mevcuttur. Küçük çalışmalar, sıklıkla erken-evre hastalıkla kısıtlıdır (American Joint Committee on Cancer, Evre I-II); geniş, popülasyon temelli kohort çalışmaları tüm evre hastalıkları kapsasa da evreye dair bilgiler büyük oranda değişkendir.

Tartışmalı olsa da, çok az sayıda uygun kontrollü çalışmaya dayanarak, gebelik sırasında MM tanısı konan kadınların

prognozu, gebe olmayan kontrollerden daha kötü değildir.

### **Doğum sonrası tanı konan MM**

Gebelik sonrası tanısı konan MM için çok az sayıda çalışma mevcuttur ve doğum sonrası ilk 5 yıldaki MM tanısının, prognoz üzerine herhangi bir anlamlı etkisi olmadığı yönündedir. İsveç Kanser ve Multi-Jenerasyon kayıtlarından yapılan, yakın zamanlı ve en geniş çalışmaya göre, gebelikte ve doğum sonrası iki yıla kadar MM tanısı konan olguların prognozu daha kötü değildir. İkinci yılda tanı konanlarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da prognozda bir farklılık söz konusuken analiz, 5. yıla genişletildiğinde yıllara göre sürvi farklılık göstermemektedir.<sup>12</sup> İngiltere kanser merkezinde yapılan çalışmada, kontrol grubuna kıyasla postpartum ilk bir yıl içindeki kadınlarda mortalitenin anlamlı olarak arttığı bildirilmiş ancak aynı mortalite artışı, postpartum 2-5 yıllarda görülmemiştir.<sup>18</sup> Andersson ve ark. gebelik sırasında, beklenenden daha düşük sayıda MM tanısı saptarken, doğum sonrası 6 ayda daha yüksek tanı hızı saptamıştır. Bu bulgu tanıdaki gecikmeye bağlı postpartum birinci yıldaki artmış mortaliteyle ilişkili olabilir.<sup>2</sup> Beş adet kontrollü çalışma, postpartum ilk 5 yılda tanı konan MM'un prognoz üzerine etkilerini incelemiştir. Başka bir çalışmada, doğum sonrası ilk bir yıl içerisinde negatif bir etki gösterilmiştir.

Günümüze dek mevcut bulgular, postpartum ilk beş yılda MM tanısı alan kadınlarda daha kötü bir prognoz olduğunu desteklememektedir

### **Gebelik öncesinde tanı konan MM**

Lens ve ark.'nın kohort çalışmasında, gebelik öncesi MM tanısı konan 966 kadın ile gebeliği olmayan 4567 kadının karşılaştırıldığı ikinci bir analiz yapılmıştır. Çok değişkenli regresyon analizinde,

Breslow kalınlığı, tümör bölgesi, Clark düzeyi ve yaş değişkenlerinin gebelik öncesi MM tanısının, sürvi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.<sup>19</sup> Reintgen ve ark. MM tanısından sonraki ilk 5 yılda gebe kalan 43 kadın ile gebeliği olmayan 337 adet yaş olarak eşleştirilmiş kontrol arasında, sürvi açısından herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir.<sup>20</sup> Benzer şekilde, Mac Kie ve ark. MM tanısı aldıktan sonra gebe kalan 85 kadın ile, MM tanısına kadar tüm gebelikleri sonlanan 143 kadını karşılaştırmış ve total sürvi üzerine herhangi bir anlamlı farklılık saptamamıştır.<sup>18</sup>

Birçok çalışma MM tanısının gebelik öncesinde konulmasının, prognoz üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir.

### Gebelik ilişkili MM özellikleri

Gebelik ilişkili MM (PAMM) çalışmalarında başlıca araştırılan konular; gebeliğin Breslow Kalınlığı üzerine etkisi, anatomik lokalizasyon ve diğer prognostik parametreler üzerine olası etkileridir. Gebe kadınlarda primer tümör Breslow kalınlığını bildiren 10 çalışmanın sadece ikisi, gebe olmayan kadınlara göre kalınlığın daha fazla olduğunu bildirmiştir. Geniş, popülasyon-temelli bir kohort çalışmada, gebe kadınlar ile gebe olmayan kontroller arasında tümör kalınlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>19</sup> Primer tümör lokalizasyonu incelendiğinde; geniş, popülasyon-temelli kohort çalışmaların sadece ikisinde, MM'un sıklıkla kötü prognostik alanlarda gözlendiği bildirilmiştir. Stensheim ve ark. gebe hastaların %54'ünde, gebe olmayan kontrollerin ise %41'inde MM aksiyal lokalizasyonlarda olduğunu bildirmiştir. Gebe olmayan kontrollerde en sık tutulan bölgenin bacaklar olduğu bildirilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.<sup>16</sup> Johansson ve ark. gebelik sırasında tanı konan kadınların, gebe olmayan kontrollere

nazaran daha yüksek olasılıkla gövdede MM sahip olduğunu bildirmişse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.<sup>12</sup>

Lens ve ark. gebe kadınlarda (1.28mm) gebe olmayan kontrollere (1.07mm) göre tümör kalınlığını yüksek bildirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan alt grup analizinde 3. trimestırda tanı alan olguların tümör kalınlığı daha fazla olarak bildirilmiş ve bu bulgu gebelik ilişki büyüme faktörleri ve tanıdaki gecikme ile açıklanmıştır.<sup>13</sup> Güncel bir derlemede gebelik sırasında veya doğum sonrası ilk bir yıl içerisinde tanı konan 34 MM klinikopatolojik özellikleri incelenmiş ve bu hastaları gebe olmayan kontrollerle kıyaslanmıştır. Araştırmacılar; Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz hızı, hastalık evresi, tümörün anatomik lokalizasyonu, histolojik alt tip, Clark düzeyi, gerileme, nekroz veya vasküler invazyon açısından gruplar arasından anlamlı bir fark saptamamıştır. Tek farklılık, tüm olgularda hafif düzeyde bildirilen inflamasyon düzeyinin PAMM grubundaki tümör etrafında daha belirgin olmasıdır.<sup>21</sup>

Mevcut verilerin büyük kısmı, gebelik sırasında MM tanısı konan kadınların primer tümör kalınlığının daha fazla olmadığı, tümörlerin anatomik olarak daha kötü prognostik bölgelerde lokalize olmadığı, ve sürvi üzerine negatif etkili diğer tümör özelliklerinin oluşmadığı yönündedir.

### Hormonların MM üzerine etkisi

Bazı gözlemsel bulgular hormonların MM hastaları üzerine potansiyel etkilerine dair araştırmalar yapılmasına öncü olmuştur. MM ile klinik ilişkisi merak edilen başlıca konular; hormon yerine koyma tedavileri (HRT) ve oral kontraseptif (OKS) kullanımının etkileridir. Yaşamın herhangi bir döneminde en az bir kez OKS kullanan hastalar ile hiç kullanmamış hastaları MM



gelişimi açısından karşılaştıran çalışmanın analizinde; eski zamanlı çalışmaların ikisi, OKS kullananlarda MM riskinin arttığını desteklese de, bu çalışmalar güneşe maruziyet gibi potansiyel risk faktörleri değerlendirmemiştir. Uzun süreli OKS kullanımını ile ilişkili artmış MM riski gösteren diğer çalışmalarda da potansiyel risk faktörleri değerlendirilmemiş, sonuçların istatistiksel önemi belirtilmemiş ve çok az sayıda MM olgusunu dahil etmiştir.<sup>21,22</sup> NHS (Nurses' Health Study) ve NHS II kohortlarını kullanan geniş bir kohort çalışmada, OKS, hiç kullanmayanlara göre artmış MM riski bildirilse de bu çalışma, çok az sayıda (n:23) OKS kullanan MM olgusu bildirmiş, ve güneşe maruziyete dair bilgi vermemiştir.<sup>23</sup>

İki meta-analiz ve on vaka-kontrol çalışmasının analizinde, OKS kullanımının MM riski üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. On vaka-kontrol çalışmasının analizinde, herhangi bir zamanda OKS kullanmış 3796 MM olgusu ile hiç OKS kullanmamış 9442 kontrol incelenmiş; ve MM riskinde bir artış saptanmamıştır. Bu analizlerle ilacın kullanım süresi, ilk kullanıldığı yaş veya aktif kullanım ile MM arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ek olarak, geçmişte ilacı kullanmış hastalarda, çok uzun süreli kullanıma rağmen risk artışı saptanmamıştır.<sup>24</sup>

HRT ile MM arası ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Gupta ve ark. 12 çalışma tanımlamıştır; bu çalışmaların on tanesinde HRT kullanımını ile MM riski arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Riskin arttığını bildiren iki çalışmada ise, potansiyel risk faktörleri değerlendirilmemiş ve eğer bir risk artışı söz konusu ise de, uzun süreli HRT kullanımının MM riskini artırmadığı bildirilmiştir.<sup>22</sup> Yapılan randomize çalışmada, konjuge at östrojeni +

medroksiprogesteron veya plasebo (uterus sağlam ise) veya sadece östrojen veya plasebo (histerektomi yapılmışsa) tedavilerinden birini alan 27347 postmenopozal kadında MM insidansı incelenmiş ve altı yıllık takip sonunda, rastgele MM hızları, aktif hormon grubu (östrojen + medroksiprogesteron veya sadece östrojen) ve plasebo grupları arasında benzer bulunmuştur.<sup>1, 2, 25</sup>

Araştırmacıların bir kısmı halen MM hormon duyarlı malignite olduğunu düşünse de tüm bu veriler, OKS ve HRT ajanların MM gelişimi açısından risk faktörü olduğu görüşünü çürütmektedir.

### Laboratuvar çalışmaları

MM hormonların rolüne dair soru işaretleri, melanomda östrojen reseptörlerinin varlığını araştıran laboratuvar çalışmalarına zemin hazırlamıştır. Östrojen reseptörü alfa (ER-alfa); benign ve displastik nevüslerde, primer ve metastatik MM veya PAMM gösterilememiştir.<sup>26</sup> ER-beta, displastik nevüslerde veya MM ekspresyone edilmektedir. ER-beta ekspresyonu, yapılan immünohistokimyasal çalışmadaki 94 pigment lezyonun tümünde (benign nevüsler, değişen derecelerde sitolojik atipili displastik nevüsler, lentigo maligna, ve MM) gösterilmiştir. Boyanma, en yoğun, ciddi atipinin olduğu displastik nevüslerde, ve lentigo malignada gözlenmiştir. Ek olarak, ER-beta ekspresyonu ile keratinositlere yakın olan MM hücreleri arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir.<sup>27</sup> 36 invaziv MM, ER-beta ekspresyon kaybı, artan Breslow kalınlığı ile korelasyon göstermiştir (<1 mm vs >4 mm). Aksine, Zhou ve ark. MM gebe kadınlar ve benzer yaşlardaki gebe olmayan kadınlar arasında ER-beta reseptör ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca ER-beta ekspresyonu ile Breslow kalınlığı, tümör bölgesi, primer tümör veya metastaz, tanı anındaki hastalık

evresi veya sürvi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.<sup>28</sup>

ER-beta ekspresyonu ve melanositik lezyonlar arasında bir ilişki olduğu ileri sürülse de, bunun MM ve PAMM olgularındaki klinik önemi henüz net değildir.

### Paritenin MM üzerine etkisi

Karagas ve ark.'nın yaptığı on vaka kontrol çalışmanın meta-analizinde önceki gebeliklerle MM gelişimi arası ilişki saptanamamıştır.<sup>29</sup> Danimarka'da yapılan toplum-temelli kohort çalışmada >5 gebeliğin koruyucu olduğu bildirilmiştir.<sup>30</sup> Her iki çalışmada ilk doğumun geç yaşta olmasının riski artırdığı bildirilmiş ancak Kaae ve ark. erkekler içinde benzer ilişki saptamış ve bu ilişkinin gebelikten ziyade güneş maruziyeti vb. yaşam tarzı değişkenleri ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür.

Paritenin MM gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Yapılan az sayıda çalışmada paritenin MM gelişimi için risk faktörü olmadığı aksine çok sayıda canlı doğumun koruyucu rolü olabileceği bildirilmiştir.

### Fetus prognozu

MM transplasental metastatik yayılımı nadir olmakla beraber MM plasentaya en sık metastaz yapan malignitedir. Günümüze kadar makro ve/veya mikroskobik değerlendirme ile yaklaşık 20 olgu bildirilmiş olsa da tüm plasentalar değerlendirilmediğinden bu sayı beklenenin altındadır. Plasental metastaz olgularında sadece %25'inde fetüs etkilenmektedir. Metastatik MM tanılı yenidoğan olgu sayısı sadece 7'dir ve bu olguların prognozu son derece kötüdür. Fetusta metastaz en sık deri ve karaciğerde görülmektedir. Bu olgularda terapötik abortus önerilmemektedir. Özellikle ileri evre olgularda, makroskobik ve mikroskobik plasental tutulum

araştırılmalı ve plasental tutulum varsa yenidoğanın yakın takibi önerilmektedir.<sup>26</sup>

### Gelecekteki gebeliklere ve hormon tedavisine yönelik danışmanlık

Bu konudaki kritik soru; hastanın gebeliği boyunca hayatta kalabilme ihtimali ve çocuğu doğurabilme ihtimalidir. Lokal MM tanısı konan doğurganlık çağındaki kadınların gebe kalması kontrendike değildir. Mevcut prognostik faktörlere göre (primer tümörün Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz hızı ve hastalığın evresi) gelecek gebelikler konusunda önerilerde bulunulmalıdır. Eğer kötü prognostik faktörler mevcutsa, bir sonraki gebelik için üç yıl beklenmesi önerilebilir; Bu üç yıllık süre, MM rekürrensının en sık olduğu dönemdir. Maternal yaş gibi diğer ilişkili faktörler, konsepsiyonda bir gecikme olacağı için infertilite problemi yaratabilir. Ek olarak, daha sonraki bir gebelik sırasında MM rekürrensi olduğunda, fetusa metastaz riski mevcuttur. Ancak, annenin yaygın metastatik melanomu olmadığı müddetçe fetus üzerine total risk düşüktür. Epidemiyolojik çalışmalar ışığında, önceden MM tanısı konan bir hastada OKS kullanımı, prognoz üzerine negatif bir etkiye sahip değildir. Önceden MM tanısı konan bir hastada, tıbbi olarak gerekli durumlarda HRT tedavisinin uygulanmamasına dair kanıtlanmış bir veri bulunmamaktadır. Tüm bu durumlar, hasta ve ailesi ile ayrıntılı olarak konuşulmalı ve hasta yönetimi bireyselleştirilmelidir.

### Cerrahi tedavi

Gebelikte cerrahi tedavi gerektiren yeni tanı/var olan MM klinik pratikte nadir bir durum olsa da hasta yönetiminde karar vermek sıkıntılıdır. Gebe olgular tedavi seçenekleri konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Hastalar genellikle çocuğu koruma ve hayatı tehdit edebilen tanıya rağmen gerekli cerrahiden kaçma

eğilimdedirler. Yakın zamanda bu sıkıntılı durumun yönetimi ile ilgili rehber yayınlanmıştır. Gebelik tek başına herhangi bir MM cerrahisine engel değilken uteroplasental kan akımının korunması, erken fetal kayıplarının önlenmesi ve sağlıklı doğum için, gestasyonel yaş, ameliyat öncesi evreleme prosedürleri seçimi, perioperatif ilaç tercihi, cerrahi pozisyon gibi durumlar özel yaklaşım gerektirir.<sup>31</sup> İlk trimester organogenez nedeniyle teratojen etkiye açıktır. Organogenez tamamlansa da teratojenlerin fetal gelişim, organ boyut ve fonksiyonlarını etkileyebileceği unutulmamalıdır.<sup>32</sup> Gebelikteki fizyolojik değişiklikler fetal kan akımını etkilediğinden bradikardiden kaçınılmalıdır.<sup>33</sup> Gebeliğin fizyolojik hiperkoagülasyon durumu nedeniyle Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Emboli profilaksisinde Deltaparin gibi Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin kullanımı güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>34</sup> Gebelikteki Reflü yönetiminde Ranitidine, Sodyum Sitrat ve Metoklopramid tercih edilebilir.<sup>35</sup> Özellikle 2. ve 3. trimester da Supin Hipotansif Sendrom riski nedeniyle sol tarafa yatırılıp sağ kalça 15 derece eleve edilmelidir. Genel anestezinin fetal kayıplara neden olduğu geniş serili çalışmalarla gösterilmiştir. Fetal kayıp riski %7.1 iken özellikle birinci trimester da %10.5'e artmaktadır. Özellikle birinci trimesterde genel anestezi altında elektif cerrahiden kaçınılması önerilse de MM cerrahisi elektif değildir ve alt tipe göre değişmekle beraber MM 4 haftada 0.5 mm büyüyebilir ve acilen çıkarılmalıdır.<sup>36</sup> SLN için kullanılan mavi boyanın nadir de olsa anafilaksiye neden olabileceği ve teratojenik etkisi bildirildiğinden gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır. Peri-intraoperatif kullanılan herhangi bir ilacın potansiyel teratojen etkisi değerlendirilmelidir ve FDA tarafından

tanımlanan gebelik risk kategorisine göre güvenlik profili değerlendirilmelidir (Tablo 1).<sup>37</sup>

**Tablo 1.** Perioperatif dönemde tercih edilebilecek güvenli ilaçlar.

İlaç tipi	Güvenli ajan	FDA kategori
<b>Lokal anestezi</b>	Bupivakain, Lidokain, Prilokain	B
<b>Analjezik</b>	Asetaminofen, Oksikodone	B
<b>Antibiyotik</b>	Amoksisilin, Sefuroksim, Klindamisin, Eritromisin, Metronidazol	B
<b>Dezenfektan</b>	Klorhegzidin (Deri ve Mukoza)	B
<b>Deri dezenfektanı</b>	Etanol-İsopropanol bazlı deri Dezenfektanları	*
<b>Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin</b>	Deltaparin	B

\* "BFARM (Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte" onaylı, "FDA" onayı yok

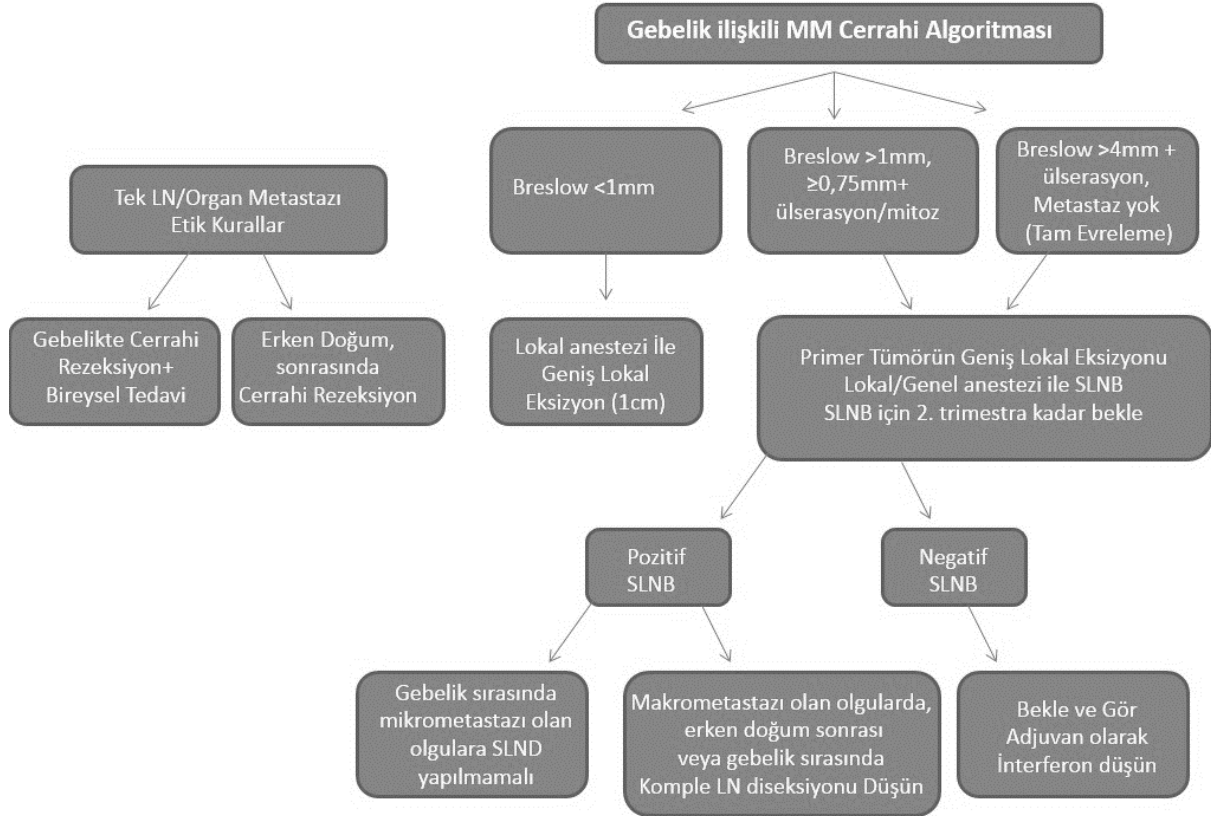
Evreleme prosedürleri sırasında kullanılan X ve Gama ışınları potansiyel teratojendir ve özellikle ilk 8 hafta en hassas dönem olmakla beraber 50-100 mSv(mili-sievert) eşik dozu altındaki maruziyet ihmal edilebilir. Eğer gerekli ise evrelemede BT, tüm vücut MR, lenfosintigrafi, PET/MRI kullanılabilir.<sup>38</sup> Primer MM rezeksiyonu lokal anestezi ile yapılmalıdır ve gerekli cerrahi sınırlar için radikal re-eksizyon geciktirilmemelidir. Sentinel Lenf Nodu (SLN) örneklemeinde LN mikrometastaz saptanırsa ilave lenfadenektomi postpartum periyoda ertelenebilirken makrometastaz gelişmesi durumunda ilave faktörler değerlendirilmelidir; annenin hayatı risk altındadır, metastatik hastalık potansiyel olarak fetusa geçebilir. Genel kural mümkünse erken doğum yapıp cerrahi plan yapılmasıdır.<sup>39</sup> Metastatik Evre-IV olgularda tedavi kararı etik kurallara göre



bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi bir yılın altındaki olgularda palyatif bakım düşünülmelidir. Gebelikte MM cerrahi tedavisinde algoritmik yaklaşım önerilmektedir (Resim 1) doğum sonrası plasentanın makroskopik ve mikroskopik

incelenmesi gereklidir ve transplasental metastaz saptanırsa yenidoğanın pediatrist tarafından ayrıntılı değerlendirilmesi yapılmalıdır.<sup>40</sup>

**Resim 1.** Gebelikte cerrahi tedavi algoritması



## Sonuç

MM gebelik ilişkisi güncel literatür doğrusunda halen tartışmalıdır. Gözlemsel bulgular ve ileri sürülen hipotezler kanıt düzeyi yüksek literatürlerle desteklenememiştir. Gebelik durumu herhangi bir MM cerrahisine engel teşkil etmemekle beraber özel yaklaşım gerektirmektedir. Gebelik ilişkili MM olgularının yönetimi mevcut prognostik faktörler doğrultusunda sıkı hekim-hasta ilişkisi içinde bireysel olarak planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60: 3689-95.
2. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
3. Vaux DL, Korsmeyer SJ. Cell death in development. *Cell* 1999; 96: 245-54.
4. Fadeel B, Orrenius S, Zhivotovsky B. Apoptosis in human disease: a new skin

- for the old ceremony? *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266: 699-717.
5. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, et al. Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med* 1999; 107: 489-506.
  6. Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 663-9.
  7. Cross F, Roberts J, Weintraub H. Simple and complex cell cycles. *Ann Rev Cell Biol* 1989; 5: 341-96.
  8. Raff MC. Size control: the regulation of cell numbers in animal development. *Cell* 1996; 86: 173-5.
  9. Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell Prolif* 2003; 36: 165-75.
  10. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802-9.
  11. Giacinti C, Giordano A. RB and cell cycle progression. *Oncogene* 2006; 25: 5220-7.
  12. Flatt PM, Pietenpol JA. Mechanisms of cell-cycle checkpoints: at the crossroads of carcinogenesis and drug discovery. *Drug Metab Rev* 2000; 32: 283-305.
  13. Senderowicz AM, Sausville EA. Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 376-87.
  14. Foster I. Cancer: A cell cycle defect. *Radiography* 2008; 14: 144-9.
  15. Bennett DC. Genetics of melanoma progression: the rise and fall of cell senescence. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 29: 122-140.
  16. King KL, Cidlowski JA. Cell cycle regulation and apoptosis. *Ann Rev Physiol* 1998; 60: 601-17.
  17. Alles A, Alley K, Barrett JC, et al. Apoptosis: a general comment. *FASEB J* 1991; 5: 2127-8.
  18. Kaufmann SH, Hengartner MO. Programmed cell death: alive and well in the new millennium. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 526-34.
  19. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-6.
  20. Adams JM, Cory S. Life or death decisions by the Bcl-2 family. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 61-6.
  21. Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 390-7.
  22. Spierings DC, de Vries EG, Vellenga E, et al. Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 821-31.
  23. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 647-56.
  24. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell* 2004; 116: 205-19.
  25. Baines CP. Role of the mitochondrion in programmed necrosis. *Front Physiol* 2010; 1: 156.
  26. Portt L, Norman G, Clapp C, Greenwood M, Greenwood MT. Anti-apoptosis and cell survival. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 238-59.
  27. Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family of proteins in apoptosis, apoptosomes or mitochondria. *Genes Cell* 1998; 3: 697-707.
  28. Taneja N, Tjalkens R, Philbert MA, et al. Irradiation of mitochondria initiates apoptosis in a cell free system. *Oncogene* 2001; 20: 167-77.
  29. Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 390-7.
  30. Curtin JF, Cotter TG. Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal* 2003; 15: 983-92.

- 
31. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 495–516.
  32. Goliaş C, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Cell proliferation and cell cycle control: a mini review. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1134-41.
  33. Raff Mc. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992; 356: 397-400.
  34. Mognol GP, Carneiro FRG, Robbs BK, Faget DV, Viola JPB. Cell cycle and apoptosis regulation by NFAT transcription factors: new roles for an old player. *Cell Death and Disease* 2016; 7: e2199
  35. Holdenrieder S, Stieber P. Circulating apoptotic markers in the management of non-small cell lung cancer. *Cancer Biomark*. 2010; 6: 197-210.